

# Acta Ortopédica Mexicana

Volumen  
Volume 16

Número  
Number 5

Septiembre-Octubre  
September-October 2002

Artículo:

## Efecto de la inmunoestimulación en el paciente traumatizado

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Mexicana de Ortopedia, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in  
this web site:

- ☞ Contents of this number
- ☞ More journals
- ☞ Search



**Medigraphic.com**

## Efecto de la inmunoestimulación en el paciente traumatizado

JA Ramírez Almaraz,\* JG Rojas Mejía,\*\* TP Jiménez Sandoval,\*\*  
AP Sarmiento Hernández,\*\* FJ Murillo Nájera\*\*\*

Laboratorio de Inmunología Clínica de la Escuela Superior de Medicina, IPN

**RESUMEN.** En México, la muerte por accidentes ocupa el segundo lugar como causa de muerte. Después de un traumatismo grave, cirugía mayor, choque o sepsis, se presentan una serie de acciones (respuesta metabólica al trauma), capaces de determinar en gran parte la posibilidad de sobrevida ante estrés grave. Unos estudios muestran una disminución discreta pero constante de la respuesta inmunitaria, manifestada por un aumento inicial y disminución posterior de los linfocitos T4, T8 y NK. También se muestra que existen alteraciones en la fagocitosis, principalmente en los pacientes con fracturas en menor grado en los pacientes con traumatismo craneoencefálico. Esto indica que el deterioro inmunitario es diferente según el tipo de daño, pero siempre está presente en los pacientes traumatizados. El objetivo del presente estudio es analizar los efectos de la inmunoestimulación con el glicofosfopeptido GB-100 en la evolución de pacientes traumatizados. Se formaron tres grupos: (1) pacientes con fractura expuesta de huesos largos, (2) con traumatismo craneoencefálico y (3) con herida penetrante de tórax y/o abdomen. Se les administró doble ciego y al azar GB-100 contra placebo, y se determinó su biometría hemática, hemoglobina, hematocrito, índice fagocítico y la generación de radicales citocidas del oxígeno, así como la estancia hospitalaria. Previo consentimiento informado de acuerdo al protocolo de Helsinki, se tomaron muestras de sangre para los análisis mencionados. Los resultados muestran que con la inmunomodulación, en los tres grupos aumentaron las células con actividad fagocítica máxima hasta 300; concomitantemente disminuyen aquéllas con actividad nula en 50%. Los leucocitos se mantienen a concentración normal, mientras que con placebo hay leucocitosis persistentes. La estancia hospitalaria disminuyó hasta un 50% en los tres grupos tratados con inmunoestimulante. Los niveles de Hb y Ht no mostraron cambios, pero las plaquetas se elevaron en los tres grupos. Estos datos muestran que el GB-100 mejora la fagocitosis, normaliza la cuenta de leucocitos e incrementa el número de plaquetas en los pacientes traumatiza-

**SUMMARY.** In Mexico, death by accidents occupies the second place as cause of death. After a serious traumatism, major surgery, collision or sepsis, a series of actions (metabolic answer to trauma) are presented and they largely determine the lifespan possibility before serious stress. Some studies show a discreet but constant decrease of the immune answer, manifested by an initial increase and later a decrease of the T4, T8 and NK lymphocytes. It is also shown that alterations in the phagocytosis exist, mainly in the patients with smaller grade fractures and in the patients with cranocephalic traumatism. This indicates that the immune deterioration is different according to the type of damage, but it is always present in the traumatized patients. The objective of the present study is to analyze the effects of the immune stimulation with glycophosphopeptid GB-100 in the evolution of traumatized patients. They formed three groups: (1) patient with exposed fracture of long bones, (2) with cranocephalic traumatism and (3) with penetrating wound of the thorax and/or the abdomen. They administered GB-100 as a randomized, double blind placebo-controlled clinical trial, and their hematologic biometry, hemoglobin, hematocrit, phagocytic index and the generation of radical cytides of the oxygen was determined, as well as the hospital stay. Prior consent informed according to the Helsinki protocol, they took samples of blood for the analyses mentioned. The results show that with the immune modulation, in the three groups the cells with maximum phagocytic activity increased up to 300; concomitantly those with null activity in 50% diminish. The leukocytes maintain a normal concentration, while with placebo there is a persistent leukocytosis. The hospital stay was diminished by 50% in the three groups treated with immune stimulant. The levels of Hb and Ht showed no changes, but the platelets rose in the three groups. These data show that the GB-100 improves the phagocytosis, it normalizes the count of leukocytes and it increases the number of platelets in the traumatized patients. The main effects

\* Jefe de Laboratorio de Inmunología Clínica de la Escuela Superior de Medicina, IPN.

\*\* Estudiante del Laboratorio de Inmunología.

\*\*\* Médico adscrito al Laboratorio de Inmunología de la Escuela Superior de Medicina del IPN.

Dirección para correspondencia:

Ramírez Almaraz JA. Escuela Superior de Medicina. Plan de San Luis y Díaz Mirón, Col Sto. Tomás, México, D.F. CP 11340.

E-mail: ramirezalmaraz@hotmail.com

Tel: 57296300 ext. 62817

dos. Los principales efectos encontrados son la reducción en el tiempo de estancia hospitalaria, que llegó hasta un 50% y la evolución sin incidentes.

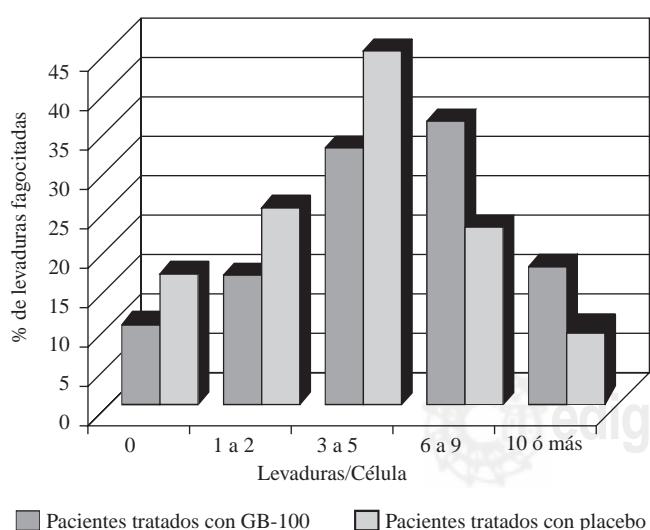
**Palabras clave:** fractura, traumatismo craneoencefálico, infección, sepsis, heridas, inmunología, GB-100.

En México, la muerte por accidentes ocupa el segundo lugar como causa de muerte en general.<sup>5</sup> En los últimos años, el número de ingresos de pacientes a los hospitales de urgencias ha aumentado; debido a agresiones en asaltos, riñas, etc.<sup>2</sup> Los pacientes, pueden presentar lesiones graves que ameritan cirugía mayor y hospitalización. En estos casos, con frecuencia tienen una evolución tórpida, retraso en la cicatrización y gran incidencia de infecciones que en ocasiones se generalizan (sepsis), y pueden llevarlos a la muerte.<sup>8</sup>

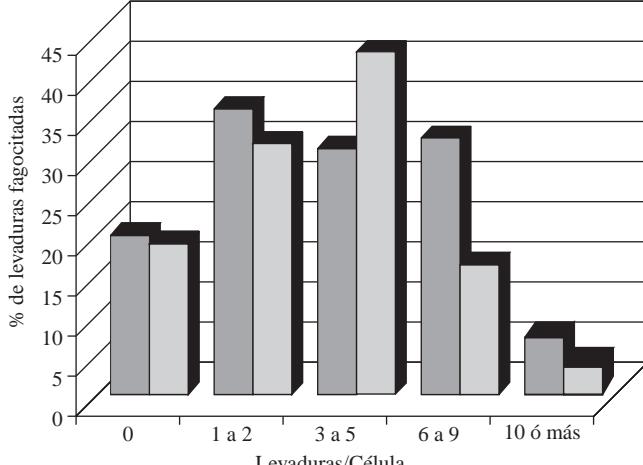
Tienen varias características en común: La mayoría son varones en edad productiva, con personas que dependen de ellos y generalmente son individuos sanos hasta antes del accidente.<sup>4</sup> Las dos primeras circunstancias tienen gran interés social y económico para ellos y para el país, y el retraso en su curación significa un problema para quienes los emplean, pues deben pagarles su sueldo y además contratar a alguien que haga su trabajo mientras regresan. Para el estado, implica el dar los servicios de salud, medicamentos y rehabilitación que requiere el enfermo, y que son considerables. Finalmente, para el paciente jefe del hogar, implica alterar todo su esquema de vida, pues no puede aportar dinero extra a su familia, cuyos miembros gastan más en los transportes hacia y desde el hospital, y con frecuencia se necesita dar alimentación y cuidados especiales al paciente cuando regresa a casa para su convalecencia. En caso de que se trate de la ama de casa, generalmente hay una grave

alteración de la armonía familiar que puede llegar hasta la ruptura familiar.

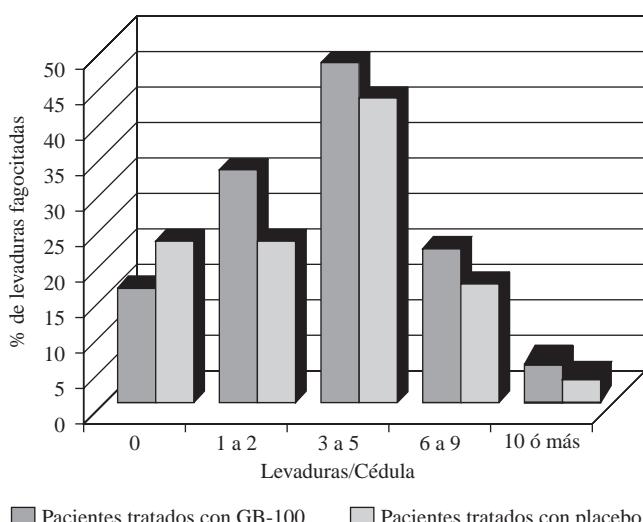
Después de un traumatismo grave, cirugía mayor, choque o sepsis, se presentan una serie de reacciones (respon-



Gráfica 1. Índice fagocítico en pacientes con traumatismo craneoencefálico tratados con GB-100 o placebo.



Gráfica 2. Índice fagocítico en pacientes con fractura expuesta de huesos largos tratados con GB-100 o placebo



Gráfica 3. Índice fagocítico en pacientes con herida penetrante de tórax y/o abdomen tratados con GB-100 o placebo

Gráficas 1, 2 y 3. En estas gráficas se observa el incremento en la actividad fagocítica durante la administración del fármaco de 0 a 10 levaduras siendo más las células que fagocitarán entre 3 y 5 levaduras abundantes, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, fracturas y heridas penetrantes de tórax y/o abdomen.

ta metabólica al trauma) capaces de determinar en gran parte la posibilidad de sobrevida ante estrés grave.<sup>1</sup> Sin embargo, en este caso el estrés no sólo es por el traumatismo físico, sino que se le añaden los provocados por la anestesia, cirugía y la angustia de imaginar cuáles serán las consecuencias de todo esto. Todos los factores antes mencionados, son inmunosupresores.<sup>6,7</sup>

Estudios previos muestran una disminución discreta pero constante, de la respuesta inmunitaria, manifestada por un aumento inicial y disminución posterior de los linfocitos T4, T8 y NK.<sup>14</sup> Otros estudios muestran que existen alteraciones en la fagocitosis, principalmente en los pacientes con fracturas y en menor grado en los pacientes con traumatismo craneoencefálico.<sup>12</sup> Esto indica que el deterioro es diferencial, pero siempre está presente en los pacientes traumatizados.

El presente proyecto tiene como propósito aplicar un inmunomodulador a fin de estimular la respuesta inmunitaria en los traumatizados. Se usó el inmunomodulador GB-100 por su actividad como inmunoestimulante, hemopoyético<sup>9</sup> y ausencia de reacciones secundarias.

La hipótesis planteada fue que el paciente traumatizado presenta cierto grado de inmunosupresión; al administrarle un inmunomodulador mejoraremos su estado inmunológico, se manifestará como un índice fagocítico mayor, una mejoría en su evolución clínica y una disminución en el tiempo de su estancia hospitalaria y en la frecuencia de infecciones, lo que dará como resultado la mejoría en su calidad de vida.

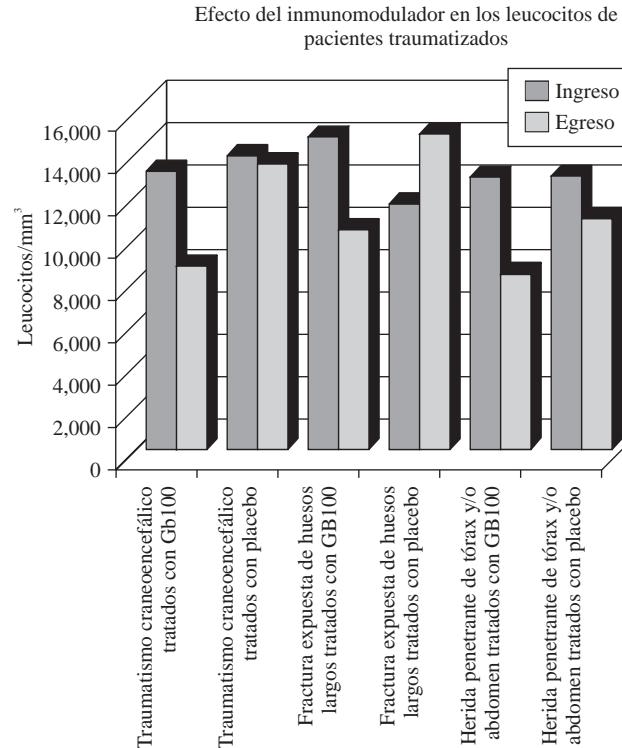
Los objetivos fueron: a) Analizar la frecuencia de infecciones y la duración de la estancia intrahospitalaria, determinar el índice fagocítico y comparar los resultados con aquellos pacientes en condiciones semejantes, sin tratamiento inmunomodulador. b) Mejorar la respuesta inmunitaria y evolución clínica, evitar complicaciones postoperatorias y acelerar la curación y el regreso a las actividades diarias de los pacientes traumatizados.

#### Material y métodos

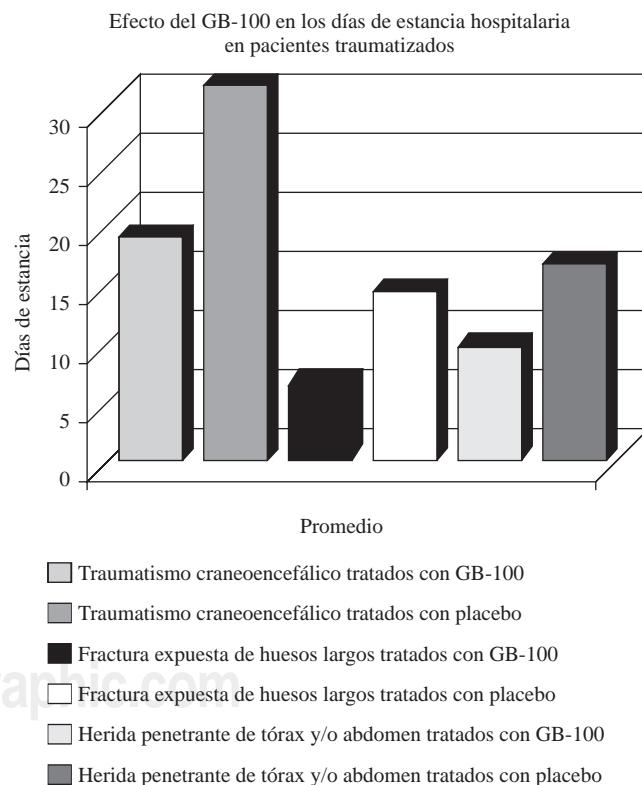
Se formaron tres grupos de pacientes, cada uno con al menos 40 individuos con: a) Fractura expuesta de hueso largo b) Herida penetrante de tórax y/o abdomen y c) Traumatismo craneoencefálico grados II o III.

Los criterios de inclusión fueron: a) Edad comprendida entre los 15 a 65 años, b) Ambos sexos, c) Pacientes con traumatismo craneoencefálico grado II o III, fracturas expuestas de huesos largos o heridas penetrantes de tórax y/o abdomen, d) Sin tratamiento inmunosupresor al momento del protocolo y, e) Pacientes previamente sanos.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes que no cumplieron con alguno de los requisitos antes mencionados o que rechazaran su ingreso al protocolo. Los criterios de eliminación fueron: a) Alta voluntaria del hospital, b) Traslado a otros hospitales, c) Muerte y, d) Salida voluntaria del estudio.



Gráfica 4. La cantidad de los leucocitos en pacientes traumatizados varió considerablemente del ingreso al egreso.



Gráfica 5. Se muestran la disminución de estancia intrahospitalaria con la administración de fármacos.

Tabla 1.  
Efecto del inmunomodulador en la biometría hemática de pacientes traumatizados.

	Al ingreso				Al egreso			
	Hto. (%)	Hb. (g/dl)	Leucocitos (/ml)	Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /ml)	Hto (%)	Hb. (g/dl)	Leucocitos (/ml)	Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /ml)
TCE con GB-100	39.4	14.0	13,700	186	44.7	14.9	5,200	299
TCE con placebo	36.8	11.7	12,700	162.7	36.8	12.6	11,240	186.7
Fx con GB-100	31.2	13.9	13,900	168	23.7	8.1	9,500	247.3
Fx con placebo	33.2	11.4	10,350	277.8	35.9	13.2	14,200	267
Hx con GB-100	33.83	11.3	11,800	29.4	32.85	11.9	6,800	446.5
Hx con placebo	28.5	10.1	12,200	431.3	31.4	15.6	8,400	286.5

Se muestra el recuento de las variables estudiadas al inicio del estudio y al final donde la cantidad de los leucocitos y plaquetas es diferente.

En estudio doble ciego y al azar previa firma del consentimiento informado, de acuerdo al protocolo de Helsinki, a los pacientes se les administró GB-100 (2 cápsulas de 500 mg vía oral, cada 8 horas) o placebo (2 cápsulas vía oral cada 8 horas).

A cada paciente se le tomaron 10 ml de sangre venosa periférica al ingreso al protocolo y al egreso del hospital. Se colocaron 7 ml en un tubo para obtener suero y 3 ml en un tubo de ensaye con esferas de vidrio para desfibrinar la sangre y analizar el índice fagocítico.

La técnica se efectúa de la siguiente manera: Se colocan 8 gotas de la sangre desfibrinada en 2 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 del paciente y 0.5 ml de levaduras a concentración de 1 x 10<sup>8</sup> en un tubo de ensaye, incubando a 37°C por 20 min. Después de los 30 min de cultivo se enjuagan los portaobjetos con solución salina y se centrifuga el tubo que contiene las levaduras con el suero, desecharlo el sobrenadante. Se agregan a las levaduras opsonizadas 2 ml de medio esencial mínimo y 0.5 mL de nitroazul de tetrazolio al 0.5%; esta solución se agrega a las células en los portaobjetos, los cuales se cultivan en la estufa a 37°C por 30 min. Después de esto, se enjuagan en cajas de Petri con solución salina, se les tñen con saframina 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.

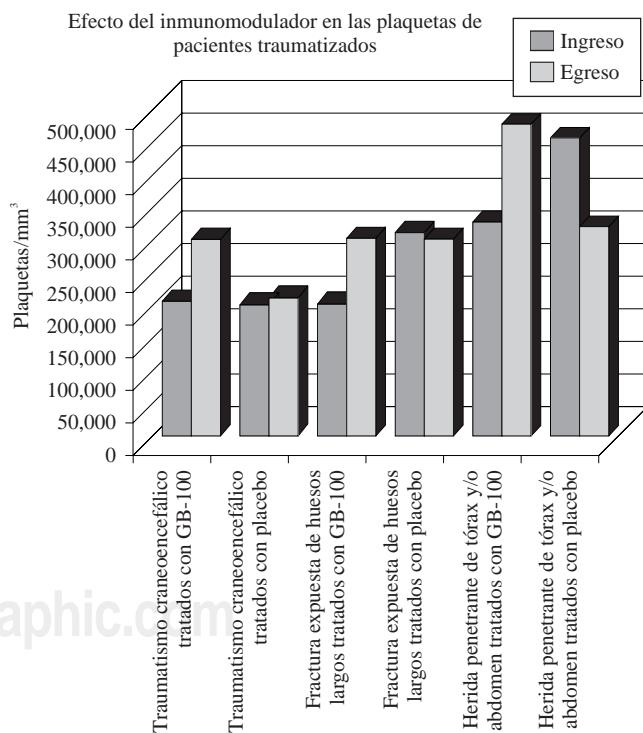
Así mismo, a cada paciente se le realizó biometría hemática completa y química sanguínea. Los pacientes que participaron en este protocolo fueron evaluados clínicamente todos los días, observando el tiempo de cicatrización y la frecuencia de infecciones. Con los resultados obtenidos se calcula media y desviación estándar.

Éste fue un estudio experimental, prospectivo, doble ciego y al azar.

## Resultados

Como norma general, los pacientes sin tratamiento inmunomodulador presentan leucocitosis constante a pesar del tratamiento con antibióticos, baja en el número de plaquetas y baja en los principales subtipos de linfocitos. Los pacientes con traumatismo craneoencefálico, tratados con GB-100, mostraron lo siguiente:

1. Aumento del doble en el número de células con la mayor actividad fagocítica, es decir, que fagocitan más de 10 levaduras, de un 7% a un 15%, y de aquellas que fagocitan de 6 a 9 levaduras de un 15% a un 32%.



Gráfica 6. La cantidad de las plaquetas tuvo cambios significativos desde el ingreso al hospital hasta el egreso.

2. Al mismo tiempo, disminuyeron las células con actividad nula, de un 14% a un 8%; las que fagocitan de 1 a 2 levaduras de 21% a 14% y aquellas que fagocitan de 3 a 5 levaduras, de un 42% a un 30% (Gráfica 1).
3. La leucocitosis desaparece y los leucocitos bajan y se mantienen en niveles normales (5,000-10,000) (Gráfica 4).
4. La estancia intrahospitalaria se redujo significativamente de un rango de 18-42 días (promedio 30 días), hasta un rango de 13 a 21 días (promedio 17 días) (Gráfica 5).

Los resultados de pacientes con fractura expuesta sometidos a tratamiento con inmunomodulador, muestran:

1. Un aumento importante en el número de células con la mayor actividad –que fagocitan más de 10 levaduras (de 1.5 a 4.7%)– y de aquellas que fagocitan de 6 a 9 levaduras (de un 13% a 29.5%); concomitantemente disminuyen las de actividad menor (que fagocitan de 3 a 5 levaduras), de un 40.6% a un 27.3%. Las que fagocitan de 1 a 2 levaduras (29% y 30%) y con actividad nula (17% y 18%), no muestran cambios significativos (Gráfica 2).
2. Los leucocitos se mantienen en niveles normales, mientras que los pacientes tratados con placebo presentan una leucocitosis persistente (Gráfica 4).
3. La estancia intrahospitalaria se redujo desde un rango de 10 a 13 días (promedio 11.5 días), hasta 3 a 6 días (promedio 4.5 días) (Gráfica 5).

Los resultados de los pacientes con herida penetrante de tórax y/o abdomen, tratados con el fármaco, muestran:

1. Un aumento en el número de células con la mayor actividad fagocítica que fagocitan 10 o más levaduras (1.8% a 4%) y aquellas que fagocitan de 6 a 9 levaduras (15% a 19%); también aumentaron las que fagocitan de 1 a 2 levaduras (21% a 31.25%) y aquellas que fagocitan de 3 a 5 levaduras prácticamente no muestran cambio (41.5% a 45.5%). Disminuyeron las células con actividad nula de un 20.27% a un 13.5% (Gráfica 3).
2. Los leucocitos bajan y se mantienen en niveles normales (Gráfica 4). En este caso los tratados con placebo también normalizan sus cifras de leucocitos.
3. La estancia intrahospitalaria se redujo de un promedio de 15 días (con rango de 12-18 días) a un promedio de 8 días (con rango de 5 a 11 días) (Gráfica 5).

Los niveles de Hb y Ht no mostraron cambios significativos en los tres grupos; sin embargo, las plaquetas se elevan hasta niveles normales altos en todos ellos (Tabla 1, Gráfica 6). No se presentaron reacciones adversas relacionadas con la administración del medicamento. Las infecciones, clasificadas desde muy leve, leve, moderada y grave se presentaron exclusivamente en los individuos tratados con placebo de la siguiente manera: en el 70% de los pacientes con TCE, en el 20% de los pacientes con Fx y en el 35% de los pacientes con Hx.

## Discusión

Estos datos muestran que el GB-100 mejora discretamente la fagocitosis en los pacientes traumatizados. Es evidente que la principal actividad del fármaco es sobre la respuesta inmunitaria celular, pues la fagocitosis se estimula por la IL-2 y moléculas producidas por linfocitos T citotóxicos como el interferón gamma. Por sí solo, este parámetro no nos explica la amplia mejoría del paciente y es de suponer que quizás también tenga actividad en la cicatrización como lo hace suponer un estudio previo.<sup>11</sup>

La elevación de plaquetas es un dato que ayuda a respaldar la actividad del fármaco de prueba como estimulante de la hemopoyesis. Esto hace pensar que el GB-100 pudiera tener a su vez actividad pleiotrópica como la de algunas interleucinas (TNF, IFN-γ, IL 2, etc.) que tienen acción importante en los procesos de reparación tisular además de la respuesta inmunitaria.<sup>3,10,13</sup> Los efectos más importantes son la reducción en el tiempo de estancia hospitalaria y la ausencia de infecciones postquirúrgicas. Lógicamente, esto redundaría en un ahorro económico en su tratamiento, la mejoría de la calidad de vida de estos enfermos, el regreso más rápido a sus labores y la normalización de su vida familiar.

Los resultados obtenidos pertenecen a una población pequeña; por tanto, se propone como siguiente paso ampliar el tamaño de la muestra para obtener datos estadísticamente más representativos.

## Bibliografía

1. Amaral JF, Sheared JD, et al. The temporal characteristics of the metabolic and endocrine response to trauma. *J Traum* 1998; 28: 1335-40.
2. Arellano GF, Herrera ZL, et al. Protocolo de manejo integral del paciente polifracturado. Revisión epidemiológica. *Rev Méx Ortopedia y Traumatología* 1999; 13; 5: 396-400.
3. Ben-Baruch A, et al. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 11703.
4. Boletín de información INEGI/DGEI/SSA/Población económicamente activa y morbilidad. 1997-2000.
5. Boletín de información INEGI/DGEI/SSA/Mortalidad y morbilidad por entidad federativa. México 1997-2000.
6. Hensler T, Hecker H, et al. Distinct mechanisms of immune suppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 1997; 65(6): 2283-91.
7. Jubert AV, et al. Effects of surgery, anaesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence. *J Surg Res* 1973; 15: 339.
8. Martinez DS. Bases del conocimiento quirúrgico, Capítulo 12, De. Interamericana, México D.F. 1997, 173-87.
9. Moreno A y cols. GB-100 como inmunorrestaurador en niños con leucemia aguda linfoblástica sometidos a fase de consolidación. XXV Congreso Nacional de Pediatría. Octubre 1994. Puebla, Pue.
10. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81: 28-44.
11. Ramírez AJA y cols. Inmunomodulación en un modelo murino de quemadura y herida quirúrgica. *Rev Lat Microbiol* 2000; 42: 393.
12. TESIS Determinación de la fagocitosis en pacientes con traumatismo craneoencefálico presentada por: Dra. Sandra Sotelo Rivera para obtener el diploma de Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas. Escuela Superior de Medicina, Dirección General de Servicios de Salud de D.F. 1997.
13. Wahl SM. Transforming growth factor beta: the good, the bad and the ugly. *J Exp Med* 1994; 180-1587.
14. William G, Cheadle MD. Lymphocyte subset responses to Trauma and sepsis. *Traum* 1993; 35(6): 844-49.