

## REVISION DE TEMAS

# RESPUESTA INMUNOLOGICA AL TRAUMA

José María Acosta-Madiedo V.\*

## INTRODUCCION

Desde 1904 se documentaron los efectos del trauma sobre el sistema inmunológico. Es evidente que el sistema inmunológico se afecta profundamente después del trauma, sea éste quirúrgico accidental o quemaduras. Se ha demostrado también que el grado de afectación del sistema inmunológico se correlaciona directamente con la severidad del trauma. La afectación principal es a nivel de la inmunidad celular, pero al afectarse ésta subssecuentemente se afectará la inmunidad humoral. Al parecer se bloquea la inmunorregulación por diferentes mecanismos, pero todavía no se conocen con exactitud. La importancia de este tema radica en que, si conociéramos los mecanismos exactos seríamos capaces de controlar esta variable en los pacientes que son sometidos a trauma, ya que se ha documentado la inmunomodulación in vitro. Esto disminuirá las complicaciones postoperatorias infecciosas en alto grado, las cuales son la causa más importante de muerte no neurológica en el período post trauma tardío.

## MECANISMOS DE INMUNOSUPRESION

El sistema inmune es una red compleja de células y moléculas que deben interactuar unas con otras de manera muy precisa y muy bien coordinada para mantener la homeostasis inmunitaria. Existen en el sistema inmunitario unas sustancias que ejercen su acción mediante los receptores de membrana específicos que poseen las células para ellas, lográndose así

una adecuada inmunorregulación. Estas sustancias son factores humorales llamados citoquinas o interleuquinas. Existen una gran variedad todas con funciones diferentes. Desde el momento en que la célula presentadora de antígeno se pone en contacto con el linfocito T cooperador (Th) la célula presentadora de antígeno libera interleukina 1 (IL-1). La IL-1 actúa sobre los receptores de membrana que poseen varias células entre ellas el linfocito Th. Esta interacción induce al linfocito Th a sintetizar y liberar interleuquina 2 (IL-2) y el receptor de interleuquina 2 (rIL-2). La función de estos factores solubles es activar el sistema inmunológico para montar una respuesta inmune contra el antígeno del momento. La IL-2 activa a todas aquellas células que posean rIL-2 en su membrana. Los linfocitos Th son inducidos a producir más IL-2 y rIL-2, los cuales juegan uno de los más importantes, sino el más importante papel en la inmunorregulación.

Cualquier defecto en la calidad o en la no producción de estos factores humorales afectaría la respuesta inmunitaria, haciéndola menos eficiente, favoreciendo así el desarrollo de infección.

Se ha demostrado que el trauma por sí solo, ya sea quirúrgico o accidental, induce inmunosupresión en el individuo (1 - 14, 17, 18). Los mecanismos exactos no se conocen hasta el momento pero se sabe que los mayores efectos son a nivel de la inmunidad celular (2, 5, 8, 10,12). A continuación mencionaremos ciertos aspectos importantes acerca de este hecho.

\* Médico Cirujano, Universidad del Norte, Asistente de investigación, laboratorio de Inmunogenética y Biología Molecular, Fundación Centro Médico del Norte, Universidad del Norte, Barranquilla.

## 1. El péptido supresor del trauma

Desde 1976 se sospechó la presencia de un factor humoral que actuaba como inmunosupresor en los pacientes traumatizados (18). También se correlacionó la severidad del trauma con el grado de inmunosupresión, y se notó que la relación era directamente proporcional. En 1975 Slade y Yunis propusieron la posibilidad de que la inmunosupresión post-trauma en pacientes sometidos a nefrectomía por ser donantes de riñón, fuera debida a la ansiedad que tenían estos pacientes antes de ser operados, ya que esto inducía una mayor secreción de cortisol en el período preoperatorio en ellos (2), pero esta teoría fue descartada en un año más tarde cuando se demostró que no existía correlación entre los niveles de cortisol y la actividad inmunosupresiva post-trauma (18). Este hallazgo despertó una curiosidad mayor y crecieron las sospechas sobre la existencia de un factor soluble con actividad inmunosupresora en el suero de pacientes traumatizados. Dicho factor soluble se documentó mediante la observación de la actividad inmunosupresiva del suero de trauma humano *in vitro*, al disminuir esta la respuesta inmune de linfocitos normales al antígeno de la cándida (18). mediante ultrafiltrados de una fracción de una columna de cromatografía se logró aislar una fracción de un péptido de bajo peso molecular <10,000 daltons (18). En 1983 McIrvine y cols. demostraron que una fracción de bajo peso molecular aislada del suero de pacientes quemados y pacientes sometidos a reparación aneurismas de la aorta, inducía un aumento de la mortalidad en el grupo de ratones a los cuales se les aplicaba intraperitonealmente y después eran infectados con *L. monocytogenes*. En contraste en el grupo control no había aumento en la mortalidad (13).

Estudios posteriores han demostrado la existencia de un glicopéptido de bajo peso molecular, con actividad inmunosupresiva que se encuentra en el suero de los pacientes con trauma cerrado múltiple. Demostraron además, que dicho péptido es capaz de suprimir la quimiotaxis de los neutrófilos y la blastogénesis de los linfocitos T. Además, las células que expresan el receptor para IL-2 (rIL-2) son más sensibles a la supresión con menores concentraciones de péptido (12). Este dato es muy importante ya que el péptido parece tener una

selectividad sobre las células que están activadas, lo cual disminuiría aún más la respuesta inmunitaria. El péptido parece estar presente por 15 días en pacientes con trauma cerrado y hasta 30-40 días en pacientes quemados. El péptido activo supresor (PAS) fue purificado mediante cromatografía de afinidad y se demostró que en realidad existían 2 péptidos en el suero de pacientes traumatizados. Un péptido es de alto peso molecular, y parece tener actividad inmunoestimuladora y el otro péptido es de bajo peso molecular y tiene similitud con los fragmentos que se aislan después de digerir fibronectina con elastasa. La fibronectina es una glicoproteína encontrada en forma soluble en el plasma y se asocia a numerosas matrices celulares y tejido conectivo (21). Esta molécula manifiesta una gran afinidad por proteínas como el colágeno, fibrina, heparina, y actina. Se deposita en los sitios de cicatrización de heridas, se une a receptores de fibronectina que poseen los monocitos y promueve la fagocitosis (11, 22). Es muy posible que el PAS sea un producto de degradación de la fibronectina ya que ésta se encuentra elevada en los sitios de inflamación al igual que muchas proteasas que eventualmente la pueden degradar.

## 2. Lactoferrina e interlequina -1

Se ha demostrado recientemente que la lactoferrina, una glicoproteína de aproximadamente 80,000 - 90,000 daltons altamente glicosilada, y con un gran capacidad fijadora de hierro es capaz de inhibir la producción de IL-1 por los monocitos (15). La lactoferrina está presente en la leche, en la saliva, en el semen y en los gránulos específicos de los neutrófilos. Se cree que esta molécula tiene actividad antimicrobiana ya que es liberada por los neutrófilos activados. Su mecanismo de acción parece ser la competencia por el hierro con aquellas bacterias que requieren este elemento para su crecimiento o síntesis de toxinas (23). Paradójicamente la lactoferrina puede causar también granulocitopenia suprimiendo la actividad del factor estimulador de colonias CSF, el cual es el estímulo más importante para la maduración y estimulación de las células pluripotenciales de la médula ósea (15). El mecanismo de acción parece ser la reducción de la síntesis de IL-1 un conocido inductor de la síntesis de CSF(23).

### 3. Prostaglandina E2 e Interlequina -2

Entre la multitud de defectos inducidos por el trauma cerrado y las quemaduras en la inmunidad, el hallazgo más consistente es la depresión de la síntesis de IL-2 (17, 19). La IL-2 se reduce significativamente en pacientes con trauma moderado a severo en comparación con pacientes quemados (16, 19). Se cree que esta depresión es debida a la liberación de corticoesteroides que induce el trauma en el individuo, pero ésto es sólo una explicación parcial (16). La IL-2 es esencial para el desarrollo de respuestas proliferativas de células T a estímulos antígenicos y mitogénicos. La interacción del macrófago con el linfocito T es un requerimiento absoluto para la síntesis de IL-2.

Entre los factores liberados por los macrófagos inhibidores está la prostaglandina E2. La PGE2 actúa como una monokina inhibidora la cual aumenta la proliferación de linfocitos T supresores (Ts), inhibe la proliferación de linfocitos Th y B. interfiere con la interacción facilitadora entre los Th y los macrófagos (M0), y disminuye la actividad presentadora de antígenos de los M0 (5, 17). Estos mecanismos los logra mediante la unión a receptores específicos en la membrana celular actuando a través de la estimulación del AMPc, ya que se ha relacionado la elevación del AMPc con inhibición de la mitogénesis, reducción en la producción de linfoquinas, inhibición de la formación de rosetas por los linfocitos T (14, 17) Faist y cols. demostraron que la síntesis de IL-2 se disminuía en un 30% en el tercer día post-trauma, llegando a un 80% entre el 5 a 10 (17). El gamma interferón (-IFN), también (17). esto se asoció a una excesiva reducción de PGE2 por los macrófagos de pacientes con trauma mayor, especialmente aquellos con quemaduras extensas. Se notó además, que los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo indometacina o ketoprofen eran capaces de aumentar la producción de IL-2 en los días críticos 5-10, hasta cinco veces, pero curiosamente no aumentaban los niveles de -IFN in vitro. Al parecer este mecanismo puede ser explicado por la disminución de la síntesis de prostaglandinas al inhibir la vía de la ciclooxigenasa (5, 17). Abraham et al. (19) postuló, que la disminución en la producción

de IL-2 después de una hemorragia, podía ser debida a la acción directa de un péptido sérico inmunosupresor sobre las células Th productoras de IL-2.

### EFFECTOS SOBRE LA INMUNIDAD CELULAR

Se ha descrito desde hace ya varios años, que el mayor defecto inmunosupresivo post-trauma se manifiesta a nivel de la inmunidad celular (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10). En varios estudios se ha documentado este hallazgo mediante la medición de las subpoblaciones de linfocitos T en sangre periférica y su respuesta a mitógenos conocidos como la concavalina A (Con A), la fitohemaglutinina (PHA), y la medición de la respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH), a antígenos como la candidina, streptoquinasa/streptodornasa, antígeno de parotiditis, tricofitina, y el derivado proteico purificado (PPD), mediante pruebas cutáneas pre post-trauma (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10) Slade y Yunis reportaron en 1975, una disminución de la transformación blástica de linfocitos T inducida por la PHA en el período postoperatorio y post-anestesia de pacientes sometidos a nefrectomía. Reportaron además, que dicha respuesta se recobraba sólo en un 19% en las primeras 24 horas. En contraste, la respuesta de los cultivos mixtos linfocitarios (MLC) regresaba a valores preoperatorios en un 82% en las primeras 24 horas. La respuesta a los antígenos de hipersensibilidad retardada permanecía deprimida durante la primera semana y no regresaba a valores normales hasta la segunda o tercera semana. En esa ocasión dichos investigadores no encontraron una depresión significativa de los niveles de inmunoglobulinas en el post-operatorio comparados con los pre-operatorios. En 1976 Munster (10), postuló que la actividad de los linfocitos T supresores Ts, podría explicar dichos efectos. Una de sus hipótesis la cual todavía no se ha descartado postulaba; que durante el trauma severo había liberación de componentes celulares de membrana e intracelulares, los cuales son ricos en moléculas de histocompatibilidad y otras proteínas antigénicas; y que el individuo montaría una respuesta inmunitaria en contra de dichos componentes que al final produciría daño autoinmune sobre los tejidos sanos. Por



consiguiente el sistema supresor se activaría para minimizar esta respuesta y evitar un daño mayor. Este efecto subsecuentemente, suprimiría directamente las otras funciones inmunes. Postuló en ese entonces que la medición de componentes séricos o tisulares con propiedades tóxicas o inmunosupresivas podrían ser: 1) Componentes naturales o alterados de células, membranas, microsomas...etc, 2) Proteínas séricas alteradas, o fragmentos desnaturalizados por el calor; 3) Anticuerpos dirigidos contra cualquiera de los anteriores; y 4) Linfoquinas producidas por linfocitos Ts. Estos postulados son consistentes con los hallazgos reportados posteriormente (11, 13, 18, 21).

En un estudio con pacientes de diferentes edades sometidos a un tipo de trauma más o menos estandarizado (herniorrafía inguinal electiva), se demostró que, aunque en los pacientes mayores había más depresión de la respuesta blástogénica de linfocitos T a mitógenos, no existía una diferencia significativa con los jóvenes, y que la morbilidad se correlacionaba directamente con la depresión de la respuesta inmune en ambos grupos (7).

### 1. Cambios en las subpoblaciones linfocitarias

Está plenamente demostrado que existen cambios en las subpoblaciones linfocitarias en las muestras de sangre tomadas pre y post-trauma en pacientes quirúrgicos (1, 2, 3, 4, 9). Estos cambios son mayores en los primeros días post-trauma, pero tienden a la normalidad en relación directa con el tiempo. Se ha encontrado una explicación parcial a estos asumiendo que existe una redistribución de los linfocitos dentro de la economía. Se demostró que la administración exógena de esteroides y epinefrina, induce redistribución de los linfocitos T circulantes obligándoles a abandonar la sangre periférica, y haciéndoles penetrar al bazo y a otros órganos linfoides, debido a ésto se cree que niveles altos de hormonas endógenas pudiesen inducir efectos semejantes (4).

Una depresión significativa >50% de la blastogénesis linfocitaria en pacientes indi-

viduales se correlacionó significativamente con el desarrollo de sepsis (4). Pero en ningún momento se correlacionó con los niveles de cortisol. Otros estudios han demostrado un cambio significativo en la relación Th (OKT4)/Ts (OKT8), 0.96:1 en pacientes:1.82:1 en controles normales,  $p < 0.01$ , la cual era seguida por la aparición de actividad supresora significativa en el suero de más del 50% de los pacientes (9), además el grado de supresión del suero se correlacionó directamente con la severidad del trauma. Aunque la función linfocitaria disminuida, generalmente ocurre después del trauma severo y puede predisponer al desarrollo de sepsis, este estudio demuestra que la supresión inmunológica por lo menos no es la causa directa, aunque si es un factor predisponente (9, 16). Post-operatoriamente el porcentaje de linfocitos Ts aumenta significativamente, mientras que el porcentaje de linfocitos Th disminuye; con tendencia de ambas subpoblaciones a regresar a valores normales entre el tercero y cuarto día (3), siendo mayor la depresión de los Th que el aumento de los Ts (3, 16). A pesar de esto, dicho estudio sugiere que aún procedimientos quirúrgicos no complicados producen una desviación de la inmunorregulación hacia la inmunosupresión.

Entre los cambios in vivo, se ha demostrado que existe depresión de la respuesta DTH inmediatamente después de cirugía. Estos valores regresan a la normalidad 10 a 14 días después (1, 14). Además, cuando esta respuesta se encuentra disminuida se correlaciona con un riesgo de sepsis y mortalidad aumentado (14).

## CAMBIOS EN LA INMUNIDAD HUMORAL

### 1. Respuesta medida por anticuerpos

La inmunidad humoral también demuestra cambios en el período post-trauma. La respuesta humoral in vivo al toxoide tetánico estaba disminuida en el 10% de los pacientes quirúrgicos en un estudio realizado por Nohr et al. (14). Dicha respuesta fue menor en aquellos pacientes con reducción de las respuestas DTH. La producción de cantidades

similares de IgG total en ambos grupos, demuestra que la falla en la producción de anticuerpos no es debida a una falla en la síntesis de IgG. Estos hallazgos son muy importantes, ya que existe la creencia general que en pacientes quirúrgicos, traumatizados y quemados se deprime sólo la inmunidad celular, mientras que la inmunidad humoral permanece inalterada. No está claro si la supresión de la respuesta humoral es el resultado de un defecto funcional de las células B, o una contribución insuficiente de la deprimida subpoblación Th. Al parecer existe una supresión en la producción de anticuerpos policlonales en pacientes quemados, que persistía hasta 3-4 semanas post-trauma (1,16). Los pacientes que tuvieron depresión persistente de la inmunidad humoral y celular desarrollaron sepsis en contraste con aquellos que recuperaron prontamente la producción adecuada de inmunoglobulinas policlonales y la respuesta blastogénica (16).

## 2. Cambios a Nivel del Complemento

La deplección temprana del complemento después del trauma y la persistencia de niveles bajos de este se han asociado con un alto índice de bacteremia (25). Además existe asociación entre la activación del complemento y el desarrollo del síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) (26). Los niveles del 3er componente del complemento C3 se disminuyen en relación directa con la severidad del trauma (6). Este hallazgo puede ser un índice de activación del complemento post-trauma, ya que se ha descrito que C3 y varios de sus componentes son capaces de inhibir la proliferación de linfocitos humanos cuando los últimos se cultivan en presencia de los primeros.

## CONCLUSION

Analizando lo descrito anteriormente podemos concluir que verdaderamente existe depresión de todos los frentes del sistema inmune en el período post-trauma. Esto es un factor que juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas, teniendo en cuenta que en su gran mayoría son infecciosas. Esta inmunosupresión que además está coadyuvada por el efecto de los gases anestésicos (2), podría también predisponer a la diseminación de células malignas en aquellos

pacientes sometidos a resección electiva de lesiones malignas con criterio de curabilidad. Varios estudios (5, 17, 19), reportan el uso de ciertas sustancias que no propiamente han logrado mejorar la respuesta inmunitaria in vitro, pero si han logrado disminuir algunos de los múltiples defectos inducidos por el trauma a nivel del sistema inmunitario.

Se ha mencionado como posible terapia la plasmaféresis como mecanismo para aclarar los agentes inmunosupresores séricos circulantes (27). Posterior a esto se podría intentar inmunomodulación con agentes inhibidores de la ciclooxigenasa tales como la indometacina el ketoprofen y el ibuprofen, los cuales actuarían disminuyendo la producción de PGE2 (5, 17). Otra sustancia con probabilidad de ser utilizada como inmunomodulador en pacientes traumatizados es la IL-2 recombinante (19), la cual supliría el déficit de IL-2 que está presente en estos pacientes. La isoprinosina, una sustancia que in vitro es capaz de aumentar la producción de IL-2 en linfocitos de pacientes con SIDA (28), nos podría obviar la administración de IL-2 recombinante para evitar los efectos secundarios de que a veces pueden ser paradójicos. Otro de los agentes que teóricamente podría ser utilizado es la Timopeutina (TP-5) la cual es el metabolito activo de la hormona natural Timopoyetina. Esta sustancia in vitro ha sido capaz de reducir la actividad supresora en el postoperatorio (29).

Definitivamente es tentador y osado abordar la terapéutica dirigida a la modulación del sistema inmune. Una terapia inmunomoduladora exitosa debe ser tanto lo más específica posible, como simple y pragmática. Es importante que la inmunoterapia de los pacientes traumatizados, no nos conlleve a peores problemas de inmunosupresión y/o autoinmunidad. Además, no sólo el paciente severamente traumatizado sería el objetivo de esta terapia, sino también los pacientes quirúrgicos con enfermedades de base como: infecciones crónicas, infecciones leves y cáncer o aquel paciente que se infecta en cirugía, ya que así evitaremos las complicaciones asociadas al postoperatorio de estos pacientes, en los cuales la única arma con que contamos realmente no tiene unos resultados muy convincentes, son los antibióticos profilácticos.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Gupta S**, et al. Immune response following surgical trauma. *Crit. Care. Clin.* April 1987; 3: 2: 405.
2. **Slade S**, et al. Immunosuppression after major surgery in normal patients. *Surg.* 1975; 78: 3: 363.
3. **Hansbrough JF**, et al. Altered helper and suppressor lymphocyte populations in surgical patients. *Am J Surg.* 1984; 148: 303.
4. **O'Mahony JB**, et al. Changes in T lymphocyte subsets following injury. *Am J Surg.* 1985; 202: 580.
5. **Faist E**, et al. Depression of cellular immunity after major injury. *Arch. Surg.* 1986; 121: 1000.
6. **Kapur MM**, et al. The effects of trauma on serum C3 activation and its correlation with injury severity score in man. *J. Trauma.* 1986; 26: 464.
7. **Linn BS**, et al. Age and immune response to a surgical stress. *Arch. Surg.* 1982; 118: 405.
8. **Keane RM**, et al. Suppressor cell activity after major injury: indirect and direct functional assays. *J. Trauma.* 1982; 22: 770.
9. **O Mahony JB**, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J. Trauma.* 1984; 24: 869.
10. **Munster AM**, et al. Post-traumatic immunosuppression is due to activation of suppressor T-cells. *Lancet.* 1976; 1:1329.
11. **Hoyt DB**, et al. Isolation of an immunosuppressive trauma peptide and its relationship to fibronectin. *J. Trauma.* 1988; 28: 7: 907.
12. **Nuri Ozkan A**, et al. Immunosuppressive effects of a trauma-induced suppressor active peptide. *J. Trauma.* 1988; 28: 589.
13. **Mc Irvine AJ**, et al. Fatal infection in mice after the injection of immunosuppressive serum fractions from surgical patients. *Br. J. Surg.* 1983; 70: 558.
14. **Nohr CW**, et al. In vivo and in vitro humoral immunity in surgical patients. *Ann. Surg.* 1984; 200: 373.
15. **Peterson VM**, et al. Inhibition of colony-stimulating factor (CSF) production by post-burn serum: Negative feedback inhibition mediated by lactoferrin. *J. Trauma.* 1988; 28: 11: 1533.
16. **Teodorczyk-Injean JA**, et al. Polyclonal immunoglobulin production in burned patients-kinetics and correlations with T-cell activity. *J. Trauma.* 1986; 26:834.
17. **Faist E**, et al. Prostaglandin E2 (PGE2) -dependent suppression of interleukin (IL-2) production in patients with major trauma. *J. Trauma.* 1987; 27:837.
18. **Constantian MB**, et al. Association of a circulating immunosuppressive polypeptide with operative and accidental trauma. *Ann. Surg.* 1977; 185: 73.
19. **Abraham E**, et al. The effects of hemorrhage and trauma on interleukin 2 production. *Arch. Surg.* 1985; 120:1341.
20. **Rubin E**, et al. The released interleukin 2 receptor binds interleukin efficiently. *J. Immunol.* 1986; 137:12:3841.
21. **Clark RAF**, et al. Fibronectin is produced by blood vessels in response to injury. *J Exp Med.* 1982; 156:646.
22. **Jacobs RE**, et al. Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Crit. Care Clin.* 1989; 5:9.
23. **Arnold RR**, et al. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science.* 1977; 197: 263.
24. **Stork LC**, et al. Role for interleukin-1 in the regulation of granulopoiesis. *Pediat. Res.* 1986; 20: 798.
25. **Heideman M**, et al. Complement activation and hemolytic, hemodynamic, and respiratory reactions early after soft tissue injury. *J. Trauma.* 1987;18:696.
26. **Hammerschmidt DE**, et al. Association of complement activation and elevated plasma C5a with ARDS. *Lancet.* 1980; 1: 947.
27. **Warden GD**, et al. Plasma exchange therapy in patients failing to resuscitate from burn shock. 1983; 23:945.
28. **Tsang KY**, et al. Partial restoration of impaired interleukin -2 production and Tac antigen expression in AIDS patients by isoprinosine treatment in vitro. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 1538.
29. **Faist E**, et al. Preventive immunomodulation with thymopeptin (TP-5) in patients with major surgery (abst.) Volume IX Int. Congr. of Infect. and Paras. Diseases. 1986.