

Respuesta de hipersensibilidad retardada en pacientes candidatos a artroplastia de cadera.

The delayed hypersensitivity response in patients candidates to hip arthroplasty.

F. GARCIA-ALVAREZ GARCIA, R. DE MIGUEL OLMEDA, J. C. SALINAS PAYER, F. SERAL IÑIGO

SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA". ZARAGOZA

Resumen. Se estudiaron 100 pacientes escogidos de manera aleatoria de entre los candidatos a artroplastia de cadera (47 por fractura subcapital de fémur Garden IV, y 53 por coxartrosis). En el momento del ingreso se determinaron en sangre niveles de albúmina, proteínas totales y hemoglobina; y se midió la respuesta de hipersensibilidad retardada mediante la inoculación de siete antígenos de memoria con un aplicador Multitest® (Mérieux). La lectura de la reacción de induración se realizó a las 48 horas. Los pacientes fueron clasificados en: normoérgicos (+) a dos o más antígenos y anérgicos (una o ninguna respuesta (+)). La población normoérgica representó el 61% de los pacientes, con una edad 12,5 años menor que la población anérgica ($p < 0,001$). Los pacientes normoérgicos presentaron cifras significativamente más altas de hemoglobina ($p < 0,001$), proteínas totales ($p < 0,05$) y albúmina ($p < 0,001$). La situación de anergia fue más frecuente en el grupo de mujeres (29/57) frente al de hombres (10/43; $p < 0,001$), y en el grupo de fracturas subcapitales (31/47) que en el de coxartrosis (8/53) ($p < 0,001$). No se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre los distintos parámetros estudiados y la aparición de infección en el postoperatorio. Las diferencias aparecidas reflejan alteraciones en la respuesta inmunológica que, sin embargo, no resultan pronósticas frente a la aparición de infección en nuestra serie.

Summary. One hundred candidates for hip arthroplasty were chosen at random (47 Garden IV femoral neck fractures, and 53 osteoarthritis). Before surgery, serum albumin, total proteins and hemoglobin were determined in peripheral blood. All patients were skin tested with seven memory antigens (Multitest®, Mérieux) in order to measure the delayed hypersensitivity response. The diameter of the resulting induration was measured 48 hours after injection. Patients were classified as reactive if they responded to two or more antigens, or anergic if they responded to one antigen or showed no response. Reactive patients supposed 61% of total, and anergic patients were 12,5 years older ($p < 0.001$). Levels of hemoglobin ($p < 0.001$), total proteins ($p < 0.05$) and albumin ($p < 0.0001$) were higher in reactive patients. Anergy was more frequent in women (29/57) than in men (10/43; $p < 0.001$), and in fractures (31/47) than in osteoarthritis (8/53) ($p < 0.001$). No association between the variables studied and postoperative infection was found. These differences show immunologic alterations. However, they have no prognostic value for postoperative infection in hip arthroplasty patients.

Correspondencia:

Felicitó García-Alvarez García
c/ Zumalacárregui 4, 4º Dcha.
50006 Zaragoza
Telf: 976239636

Introducción. Las alteraciones del sistema inmunológico se asocian con frecuencia a complicaciones, entre ellas infecciosas, en la evolución del paciente tras la implantación de una artroplastia (1). Tanto el trauma quirúrgico como el accidental, la situación nutricional y la edad del paciente pueden modificar el sistema inmunológico. Un mejor conocimiento de tales variaciones puede servir como guía para la inmunomodulación y profilaxis de las complicaciones.

La albúmina, y las proteínas totales son parámetros de fácil determinación, y que se asocian al estado nutricional del individuo. Por su parte, un deterioro de la respuesta de hipersensibilidad retardada ha sido relacionada con un aumento de la mortalidad y de las complicaciones infecciosas en pacientes ingresados en UVI (2). La respuesta de hipersensibilidad retardada refleja la función de los linfocitos T, y puede ser medida mediante pruebas de provocación cutánea.

Por ello, en un estudio clínico prospectivo se pretende averiguar si parámetros nutricionales de fácil determinación como los estudiados se correlacionan con estudios inmunológicos como las pruebas cutáneas. También en este estudio se intenta conocer si los pacientes sometidos a artroplastia de cadera por fractura, presentan una situación de inmunodepresión mayor que los sometidos a artroplastia electiva, y si la anergia preoperatoria es un factor de riesgo para la aparición de infección postoperatoria en los pacientes sometidos a artroplastia de cadera.

Material y métodos. Se estudiaron 100 pacientes escogidos de manera aleatoria de entre los que iban a ser intervenidos de artroplastia de cadera, de ellos 47 por fractura subcapital de fémur Garden IV, y 53 por coxartrosis. Los pacientes que presentaban alteraciones hepáticas, renales, neoplasias o inmunes conocidas antes de la intervención quirúrgica, no fueron incluidos en el estudio. Sin embargo, sí se aceptaron, por la propia naturaleza del estudio, pacientes ancianos y afectados de enfermedades tales como la diabetes.

En el momento del ingreso se determinaron niveles de proteínas totales, albúmina y hemoglobina en sangre periférica. Para medir la respuesta de hipersensibilidad retardada se inocularon a todos los pacientes 0,03 ml de solución de antígenos de: Tétanos (550.000 unidades Mérieux (UM)/ml), Difteria (1.100.000 UM/ml), Estreptococo (grupo C) (2.000 UM/ml), Tuberculina (300.000 UM/ml), *Cándida albicans* (2.999 UM/ml), *Trichophyton mentagrophytes* (150 UM/ml), *Proteus mirabilis* (150 UM/ml) y el control de glicerina 70% peso/volumen, en la cara volar del antebrazo mediante un aplicador (Multitest®, Mérieux). La lectura de la reacción de induración se realizó a las 48 horas, hallándose la media aritmética de los diámetros mayor y menor medidos con un calibrador. Se consideró una respuesta positiva la induración igual o superior a 2 mm en mujeres, e igual o mayor a 5 mm en

hombres. Los pacientes que dieron positivo a la inoculación de glicerina fueron excluidos del estudio por presentar una hiperreacción al traumatismo del pinchazo. Según el número de respuestas positivas (3) los pacientes se clasificaron en: normoérgicos, respuesta positiva a dos o más antígenos; anérgicos, una o ninguna respuesta positiva.

Se hizo un seguimiento de la evolución hospitalaria postoperatoria de cada enfermo, controlando la cantidad de unidades de concentrados de hematíes transfundidas, la aparición de complicaciones, especialmente la aparición de infección de la herida quirúrgica, movilización séptica de la prótesis, infección nosocomial y mortalidad. Para etiquetar una herida quirúrgica como infectada, se siguieron los criterios de Altemeier (4). Se consideró la existencia de infección de orina cuando a la presencia de signos clínicos (fiebre, leucocitosis y disuria) se sumaba la existencia de un urocultivo positivo a un germen en cantidad superior a 10.000 colonias. La neumonía postoperatoria se constató valorando los datos clínicos, el informe radiológico y la existencia de un cultivo en el aspirado bronquial o un hemocultivo positivos.

Se aplicó la prueba estadística del ANOVA para comparar variables cuantitativas y cualitativas, y la prueba de la Chi cuadrado para la comparación entre variables cualitativas.

Resultados. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos diagnósticos en cuanto a la edad $p=0,001$ (fracturas: 78 ± 10 años vs coxartrosis: 62 ± 10 años); y entre grupos terapéuticos (artroplastias parciales: 82 ± 6 años vs totales: 61 ± 9 años). También aparecieron diferencias en relación al sexo $p<0,001$ (fracturas: 12 h./ 35 m. vs no fracturas: 31 h./ 22 m.), $p<0,01$ (artroplastia parcial 10 h./ 28 m. vs artroplastia total 33 h./ 29 m.).

La población normoérgica representó en nuestro estudio el 61% de los pacientes, presentando este grupo una edad (64 ± 12 años) menor que la población anérgica (77

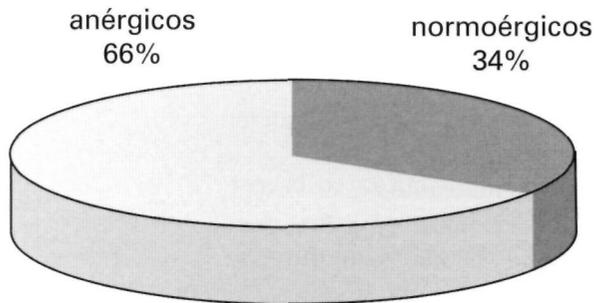
PACIENTES CON FRACTURAS

Fig. 1 Proporción de anergia entre los pacientes intervenidos por fractura de cadera

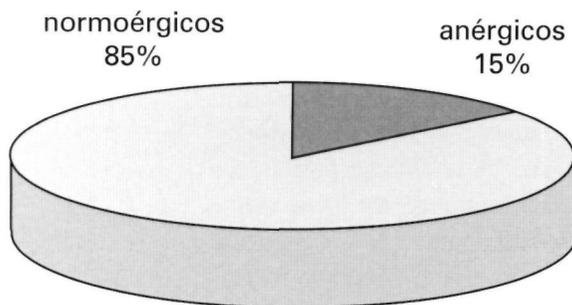
PACIENTES CON COXARTROSIS

Fig. 2 Proporción de anergia entre los pacientes intervenidos por coxartrosis

± 10 años) ($p < 0,001$). La situación de anergia fue más frecuente en el grupo de mujeres (29/57) frente al de hombres (10/43; $p < 0,001$), y en el grupo de fracturas subcapitales (31/47) (Fig. 1) que en el de coxartrosis (8/53) (Fig. 2) ($p < 0,001$).

Aparecieron diferencias significativas en relación a los grupos diagnósticos respecto a la albúmina ($p = 0,001$) (fracturas $3,8 \pm 0,4$ gr/dl vs no fracturas $4,3 \pm 0,4$), y respecto a las proteínas totales, (fracturas $6,6 \pm 0,5$ gr/dl vs coxartrosis $6,7 \pm 0,6$) ($p < 0,05$). No encontramos diferencias significativas de los parámetros nutricionales respecto a la edad o la aparición de infección. Respecto a la hemoglobina, sus niveles fueron menores en el grupo de fracturas (fracturas $12,9 \pm 2$ gr/dl vs coxartrosis

$14,1 \pm 1,8$) ($p < 0,001$). También aparecieron en el grupo de mujeres niveles más bajos de hemoglobina (hombres $14,7 \pm 1,6$ gr/dl vs mujeres $12,9 \pm 1,9$) ($p = 0,001$). No aparecieron relaciones significativas entre transfusión e infección.

Los pacientes normoérgicos presentaron cifras significativamente más altas de hemoglobina (normoérgicos $14,2 \pm 1,9$ gr/dl vs anérgicos $12,8 \pm 1,9$) ($p < 0,001$), proteínas totales (normoérgicos $6,8 \pm 0,6$ gr/dL vs anérgicos $6,5 \pm 0,6$) ($p < 0,05$) y albúmina (normoérgicos $4,2 \pm 0,4$ gr/dl vs anérgicos $3,8 \pm 0,5$) ($p < 0,001$).

En el grupo de pacientes normoérgicos aparecieron tres casos de infección (1 de la herida quirúrgica, 1 infección de orina, 1 candidiasis genital) frente a cinco en el de anergia (2 de orina, 1 de úlcera sacra, 2 neumonías) (Tabla 1), no hallándose diferencias estadísticamente significativas.

Discusión. La asociación entre edad y anergia, y entre esta y un mayor índice de complicaciones infecciosas fue establecida ya en los años 70 por diversos autores (5, 6, 7). De este modo, quedaba de manifiesto que la anergia estaba relacionada con una mayor edad de los pacientes al igual que ha ocurrido en nuestro trabajo. Este tipo de respuesta asociada a la edad, podría explicarse por un descenso de anticuerpos frente a los antígenos extraños, compensado por un aumento de anticuerpos frente a antígenos autólogos (8). Miller y colaboradores (9) sostienen que el descenso de la respuesta de los linfocitos T ante los agentes mitógenos que se asocia a edad avanzada, estaría motivado por un deterioro de la capacidad para aumentar la concentración de calcio intracelular en respuesta al estímulo. Negro y Hara por su parte (10), en un estudio experimental en ratones, observan el descenso de la respuesta de los linfocitos T y B a los agentes mitógenos asociado con la edad, si bien esta disminución se revela más intensa en los linfocitos T que en los B. Según estos autores, estas alteraciones estarían asociadas a un déficit de taurina intracelular en los pacientes ancianos. La falta de

respuesta a los antígenos de recuerdo también puede estar influida por otros factores como son las enfermedades neoplásicas, las hemorragias y la desnutrición.

Las pruebas cutáneas en nuestra serie pusieron de relieve que la población normoérgica representaba el 61% de los pacientes estudiados. Este porcentaje resulta menor que en otras series de pacientes sometidos a cirugía general (8), probablemente por una mayor edad media de nuestra población. La respuesta de hipersensibilidad retardada está claramente relacionada con la función y la circulación de los linfocitos T. De hecho, los linfocitos en sangre periférica de los pacientes anérgicos responden a algunos antígenos a los cuales no responden en la piel (2). De todo esto se deduce que en los pacientes anérgicos los linfocitos T de memoria están presentes en la sangre, pero o ausentes o incapaces de responder al antígeno en la piel. De hecho, aparece una ausencia de linfocitos en la zona de piel infiltrada con el antígeno en pacientes anérgicos. Estos autores logran una restauración de la hipersensibilidad retardada en pacientes anérgicos cuando a la vez que el antígeno, inyectan las citoquinas generadas por leucocitos de pacientes reactivos, o por linfocitos de sangre periférica de pacientes anérgicos cultivados con antígenos proteicos. Parece, por tanto, que las citoquinas juegan un papel fundamental en la respuesta de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, la única diferencia citoquímica estadísticamente significativa encontrada por estos autores entre los pacientes anérgicos y reactivos, fue la ausencia de la expresión del ARNm mensajero de IL-3 y de IFN γ en la piel de los pacientes anérgicos. Pero esto podría ser una consecuencia más que una causa de la alteración de la función y de la circulación linfocitaria en respuesta al antígeno, ya que estas dos citoquinas aparecen en la zona de reacción 24 horas después de infiltrar linfocitos en los pacientes anérgicos. El IFN γ influye en la activación de macrófagos (MAF), células NK y células T, y promueve la diferenciación de los linfoci-

Tabla 1.

Tabla de infecciones postoperatorias

Infección	edad		patología	artroplastia	respuesta cutánea
neumonía	90	varón	tract. subcapital	parcial	Anergia
neumonía	79	varón	fract. subcapital	parcial	Anergia
úlceras sacra	73	hembra	fract. subcapital	parcial	Anergia
orina	74	hembra	fract. subcapital	parcial	Normoergia
orina	91	varón	fract. subcapital	parcial	Anergia
orina	65	hembra	fract. subcapital	total	Anergia
herida	62	hembra	coxartrosis	total	Normoergia
cándida genital	79	hembra	coxartrosis	total	Normoergia

tos T y B (11). Una alteración en la respuesta a las pruebas cutáneas refleja por tanto, una alteración en el mecanismo de defensa de la piel. Este fallo en el funcionamiento y distribución de los linfocitos T en la piel, puede hacerse extensivo a otras zonas del organismo. De este modo se explicaría la mayor mortalidad y complicaciones infecciosas observadas por algunos autores en pacientes anérgicos (2). En relación con las fracturas, cabe destacar que tras el traumatismo está descrita la aparición de una alteración de la función de los linfocitos (12), lo cual puede haber contribuido a una mayor aparición de anergia entre los pacientes con fractura de cadera en nuestro estudio. Un deterioro de la respuesta de hipersensibilidad retardada ha sido relacionada con un aumento de la mortalidad y de complicaciones infecciosas en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (2). En nuestro estudio, a pesar de no haber aparecido relaciones estadísticamente significativas, las infecciones en el grupo de pacientes anérgicos fueron más numerosas, y sobre todo más graves (dos pacientes con neumonía).

Destaca la aparición de una mayor proporción de pacientes anérgicas en el grupo de las mujeres. A este respecto, es conocido el hecho de que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres, de lo cual se puede deducir que existen diferencias de regulación del sistema inmunológico en relación al sexo. Estas diferencias parecen venir provocadas en gran medida por las hormonas sexuales (13). Una vez llegada la época vital del declinar de la producción hormonal, los complejos inmunes circulantes y los anticuerpos antinucleares contribuirían en

mayor medida al deterioro de la respuesta inmunológica en las mujeres. Varios trabajos han documentado una respuesta más atenuada a los tests cutáneos en el sexo femenino (14,15). También la mayor edad media de las mujeres puede haber influido en la mayor proporción de anergia. El sexo, en cambio, no mostró relación con la aparición de infección.

De todos los pacientes estudiados, el grupo de sexo femenino presentó una edad significativamente más alta y niveles más bajos de albúmina y de proteínas totales. Esto concuerda con el hecho de que la albúmina (componente fundamental de las proteínas totales) desciende con los procesos inflamatorios (16) y las mujeres presentaron una mayor proporción de fracturas subcapitales (35 de los 47 casos). Además, la albúmina disminuye con la inflamación (16) lo cual contribuye a que los mayores de 75 años en nuestro estudio, grupo constituido fundamentalmente por pacientes con fractura de cadera, presenten menores niveles de dicha proteína.

Aparece una relación significativa entre algunos parámetros nutricionales y pruebas cutáneas, siendo mayores las cifras de prote-

ínas totales y albúmina en los pacientes normoérgicos, datos que coinciden con los de otros autores (17). La albúmina, al igual que las pruebas cutáneas, ha sido relacionada con mayores tasas de supervivencia en pacientes quirúrgicos (18). No obstante, en un estudio de 103 artroplastias totales, los niveles séricos de transferrina menores de 226 mg/dL resultaron ser la única variable nutricional que se asociaba significativamente con un retraso en la cicatrización de la herida (19).

Si bien, dada la baja incidencia de infección postoperatoria en una cirugía limpia como esta podría hacer necesaria una serie más amplia para el hallazgo de relaciones significativas; como conclusión cabe decir que las diferencias aparecidas en nuestra serie reflejan alteraciones en la respuesta inmunológica y diferencias en el número y gravedad de las infecciones que, sin embargo, no resultan estadísticamente significativas. Por lo que quizá la búsqueda de elementos de detección de la población expuesta a un mayor riesgo de infección postquirúrgica debe ir encaminada hacia otros parámetros nutricionales e inmunológicos. ■■■■■

Bibliografía

1. **Hanssen AD, Rand JA.** Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1998; 80A:910-22.
2. **Christou N, Meakins JL, Gordon J, Yee J, Hassan-Zahrae M, Nohr CW, Shizgal HM, MacLean LD.** The delayed hypersensitivity response and host resistance in surgical patients. *Ann Surg* 1995; 4:534-48.
3. **Meakins JL, Pietsch JB, Christou NV, MacLean LD.** Predicting surgical infection before operation. *World J Surg* 1980;4:439-50.
4. **Altemeier WA.** Definiciones y clasificaciones de las infecciones quirúrgicas. En: Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR editores. *Control de la infección en pacientes quirúrgicos.* Barcelona: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 1979, p. 21-33.
5. **MacLean LO, Meakins JL, Taguchi K, Ovignon JP, Omillon KS, Gordon J.** Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1975; 182:207-16.
6. **Meakins JL, MacLean AR, Kelly R, Bubenik O, Pietsch JB, MacLean L.** Delayed hypersensitivity and neutrophil chemotaxis: Effect of trauma. *J Trauma* 1978; 18:240-7.
7. **Champault G, Patel J.** Le risque infectieux en chirurgie digestive. *Chirurgie* 1979; 105:751-68.
8. **Navarro-Zorraquino M.** Aspectos inmunológicos de la cirugía. En: Navarro-Zorraquino M, editor. *El paciente quirúrgico desde el punto de vista inmunológico.* Zaragoza: Editorial Universitaria; 1997, p. 21-50.
9. **Miller RA, Jacobson G, Weil G, Simons ER.** Diminished calcium influx in lectin-stimulated T cells from old mice. *J Cell Physiol* 1987; 132:337-42.
10. **Negoro S, Hara H.** The effect of taurine on the age-related decline of the immune response in mice: the restorative effect on the T cell proliferative response to costimulation with ionomycin and phorbol myristate acetate. *Adv Exp Med Biol* 1992; 315:229-39.
11. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.** **Citocinas.** En: **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, ed.** *Inmunología celular y molecular.* Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1995, p. 267-92.
12. **Napolitano LM, Campbell C.** Polymicrobial sepsis following trauma inhibits interleukin-10 secretion and lymphocyte proliferation. *J Trauma* 1995; 39:104-11.
13. **Lahita RG.** Hormonas sexuales e inmunidad. En: Stites DP, Fudenberg H, Stobo JD, Wells JV, editores. *Inmunología básica y clínica.* México: El Manual Moderno, 1985, p. 291-6.
14. **Soláns A, Zorraquino JA, Navarro M, Lozano R.** Estudio de referencia para una mejor valoración de los tests cutáneos en la clínica quirúrgica. *Cir Esp* 1990; 47:274-8.
15. **Caínzos M, Culebras J, Lozano F.** Estudio en España de la respuesta de hipersensibilidad retardada en sujetos sanos: tablas nacionales. *Cir Esp* 1992; 52:391-5.
16. **Rapaport SI.** Sangre y proteínas plasmáticas: funciones y composición de la sangre. En: *Bases fisiológicas de la práctica médica.* West JB, editor. Buenos Aires, 1986, p. 399-407.
17. **Hjost NC, Kehlet H.** Influence of surgery, age, and serum albumin on delayed hypersensitivity. *Acta Chir Scand* 1986; 152:175-9.
18. **Christou N, Tellado-Rodríguez J, Chartrand L, Giannas B, Kapadia B, Meakins J, Rode H, Gordon J.** Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional and acute-phase response variables. *Ann Surg* 1989;7:69-77.
19. **Gherini S, Vaughn, Lombardi AV, Mallory TH.** Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1993; 293:188-95.