

INVESTIGACIÓN 2007



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “ESTUDIO DE LAS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO EN LOS PACIENTES POLIFRACTURADOS”.

FUNDACIÓN **MAPFRE**

www.fundacionmapfre.com

Autores

Francisco Chana Rodríguez

Licenciado en Medicina y Cirugía.
Profesor asociado Departamento de Cirugía de la Facultad
de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.
Médico adjunto del departamento de traumatología y cirugía ortopédica
del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Alejandro Ortiz Espada

Licenciado en Medicina y Cirugía.
Unidad de Reanimación del departamento de Anestesia y Reanimación
del Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Manuel Luis Tisner Madrid

Licenciado en Medicina y Cirugía.
MIR en cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Javier Vaquero Martín

Doctor en Medicina y Cirugía.
Departamento de cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón.

M^a Concepción Guisasóla Zulueta

Doctor en Medicina y Cirugía.
MIR en cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Índice

1.	Introducción	4
1.1.	Politraumatismo y paciente polifracturado	4
1.2.	Del “tratamiento total precoz” al “control de daños”	4
1.3.	Escalas de valoración del traumatismo	4
1.4.	Respuesta biológica ante una agresión traumática	4
2.	Material y métodos	5
2.1.	Tipo de estudio	5
2.2.	Sujetos de estudio	5
2.3.	Variables a estudio	5
2.4.	Métodos de medición de parámetros analíticos	5
2.5.	Análisis de los datos	6
2.6.	Cuestiones éticas	6
3.	Resultados	7
3.1.	Resultados descriptivos grupo de casos polifracturados	7
3.1.1.	Características demográficas	7
3.1.2.	Mecanismo causal del traumatismo	7
3.1.3.	Lesiones consecuencia del traumatismo	7
3.1.4.	Escalas de valoración del traumatismo	7
3.1.5.	Intervenciones quirúrgicas tras el traumatismo	7
3.1.6.	Parámetros de evolución tras el traumatismo	9
3.1.7.	Parámetros analíticos de respuesta al estrés traumático	10
4.	Discusión	11
4.1.	Control de daños en cirugía ortopédica	11
4.2.	Marcadores séricos de respuesta inflamatoria en el paciente politraumatizado	12
5.	Conclusiones	14
6.	Bibliografía	14
7.	Anexo I: imágenes de casos	16

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Politraumatismo y paciente polifracturado

Las lesiones derivadas de un traumatismo múltiple suponen unas pérdidas personales y socioeconómicas de importantes dimensiones. La causa principal de estos traumatismos son los accidentes de tráfico, siendo además la primera causa de muerte por debajo de los 65 años(1,2).

La minimización de las consecuencias de este tipo de lesiones debe encaminarse a través de mecanismos institucionales para la prevención de los accidentes de tráfico, la mejora de los sistemas de seguridad en vehículos y carreteras y la investigación en el manejo y tratamiento del politraumatismo como entidad nosológica.

El tratamiento del paciente politraumatizado es uno de los retos de la medicina actual, puesto que al comportarse como un auténtico síndrome exige una visión de trabajo en equipo. El espectro de situaciones patológicas que se pueden encontrar en un paciente politraumatizado puede ser muy amplio, encontrando procesos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos o músculo-esqueléticos, por lo que los mecanismos de investigación diagnóstica y terapéutica deberán ir encaminados a conseguir el fin último de prevención de la muerte y de posteriores secuelas.

Esta necesidad de organización de los recursos personales e institucionales en torno al tratamiento de los politraumatismos ha sido bien estudiada en la literatura, dando lugar a estrategias y protocolos, que con mayor o menor éxito han ido implantándose en los diferentes sistemas sanitarios nacionales(3,4).

1.2. Del “tratamiento total precoz” al “control de daños”

El manejo del paciente con traumatismos múltiples ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas. Esto ha sido debido al avance en el conocimiento fisiopatológico del traumatismo grave y a la mejora del tratamiento prehospitalario, de las unidades de cuidados intensivos y de las técnicas quirúrgicas aplicadas.

En los años 50 y 60 se consideraba que el paciente politraumatizado estaba demasiado grave para soportar intervenciones quirúrgicas prolongadas, por lo que se evitaba la realización de las mismas(5). Además las técnicas de osteosíntesis no estaban muy desarrolladas ni muy extendidas.

En la década de 1970 múltiples estudios demostraron que la estabilización ósea precoz suponía una disminución de la incidencia de complicaciones respiratorias y del postoperatorio en pacientes que hubieran sufrido un traumatismo múltiple(6,7). Se observó que la síntesis precoz y definitiva de huesos largos, conocida como tratamiento total precoz (“early total care”) disminuía procesos como el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), convirtiéndose así en el patrón de referencia para el tratamiento de estos pacientes.

A finales de los años 80, el concepto de cirugía de control de daños (“damage control”), comenzó a conside-

rarse una manera segura y efectiva para el manejo de lesiones de pelvis y huesos largos en el paciente politraumatizado(8,9). Se puso de manifiesto que la cirugía compleja y prolongada en un paciente en el que la reserva vital había sido mermada por el traumatismo inicial, supondría un “segundo traumatismo” capaz de agravar o precipitar efectos adversos en el paciente(10,11).

1.3. Escalas de valoración del traumatismo

De forma paralela a la evolución de los fundamentos en el tratamiento del paciente politraumatizado, en estas últimas décadas se ha incrementado el interés por el desarrollo y aplicación de métodos de predicción de la evolución de estos pacientes. Así se han establecido escalas de valoración que, teniendo en cuenta las lesiones iniciales, establezcan la probabilidad de aparición de complicaciones, fallo multiorgánico o la muerte del paciente(12,13).

Las escalas de valoración más usadas actualmente en pacientes politraumatizados como el *Injury Severity Score* (ISS) y el *New Injury Severity Score* (NISS), basan su cálculo o predicción en criterios topográficos de gravedad. Éstas han sido objeto de múltiples estudios en la literatura con la finalidad de contrastar su eficacia y su universalidad(14,15,16) poniendo a su vez de manifiesto sus limitaciones y necesidades de ajuste en función de variables geográficas, socioculturales, o intrínsecas del paciente, de las lesiones acaecidas en el traumatismo, o del cirujano que las valora y clasifica en función de la gravedad.

Con estas premisas se están desarrollando nuevas líneas de investigación en las que se intentan establecer métodos de predicción del riesgo tras un traumatismo múltiple a partir de parámetros biológicos que permitan una medida más exacta y personalizada para cada paciente.

1.4. Respuesta biológica ante una agresión traumática

Las lesiones mayores, originan respuestas metabólicas, hormonales y hemodinámicas. Después del trauma aparece una severa disfunción de los mecanismos de defensa del huésped junto a una parálisis de la inmunidad mediada por las células, como consecuencia de una excesiva, sistémica y no selectiva respuesta inflamatoria(17). Durante los últimos años, un gran número de investigadores clínicos han estudiado los efectos del trauma sobre los mediadores celulares, especialmente sobre las citoquinas de actividad proinflamatoria como son el TNF, la IL1, la IL6 y la IL8. Así se constata en relación con el trauma un importante aumento de la síntesis y secreción de todos estos mediadores inflamatorios(18,19).

Por otro lado existe un grupo de proteínas de estrés (SP) y más concretamente las denominadas proteínas de choque térmico (Heat Shock Proteins, *HSPs*), que intervienen en la respuesta adaptativa que intenta proteger a la célula de agresiones letales. Estas proteínas juegan un importante papel clínico en las enfermedades degenerativas, el traumatismo tisular, la respuesta inmune y la oncogénesis. Aunque se ha observado en la literatura que éstas proteínas

umentan su síntesis durante los procesos de agresión orgánica, su papel en el traumatismo grave no está aclarado.

Es complejo conocer los cambios inmunológicos observados en el periodo que rodea al paciente polifracturado, debido a la dificultad para reconocerlos con los métodos clínicos disponibles actualmente, ya que no está establecida la cronología e importancia relativa de dichos cambios, y además es difícil valorar el efecto aislado de cada factor, por lo que el diseño de los estudios experimentales o clínicos suelen aportar visiones sesgadas.

El propósito de este estudio es caracterizar el proceso diagnóstico y terapéutico de una serie de pacientes politraumatizados y valorar la diferente repercusión y comportamiento de los niveles séricos de factores proinflamatorios con respecto a la aparición de complicaciones médicoquirúrgicas.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio piloto observacional abierto prospectivo descriptivo con componentes analíticos.

2.2. Sujetos de estudio

Entre enero y noviembre de 2008 se reclutaron de manera consecutiva 18 pacientes ingresados desde el Servicio de Urgencias en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los criterios de inclusión fueron: 1) Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años que hubieran sufrido un traumatismo múltiple de alta energía, presentarían 2 o más lesiones mayores en las que al menos una de ellas fuera una fractura del aparato locomotor y éstas determinarían un *Injury Severity Score* (I.S.S) mayor de 16; 2) El paciente o un familiar directo otorgase consentimiento informado escrito para participar en el estudio.

2.3. Variables a estudio

A través de la historia clínica se obtuvieron datos demográficos, de mecanismo lesional, de tratamiento y de evolución de los pacientes (Tabla 1).

Se calcularon las escalas de valoración clínica a partir de la *Abbreviated Injury Scale* (A.I.S.): 1) I.S.S. como la suma de los cuadrados de los valores más graves de A.I.S. en las 3 regiones diferentes más afectadas(20) y 2) *New Injury Severity Score* (N.I.S.S.) como la suma de los cuadrados de los valores más graves de A.I.S. de 3 lesiones independientemente de la región(21).

Se tomaron muestras sanguíneas de cada uno de los pacientes durante las primeras 48 horas tras el traumatismo y se procedió al análisis de las mismas (Tabla 2).

2.4. Métodos de medición de parámetros analíticos

Se procedió a la extracción de 10 ml de sangre de cada paciente; 5 ml se procesaron en el laboratorio central del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", para

Tabla 1. Variables recogidas de la historia clínica.

Variables recogidas de la historia clínica	
Datos demográficos	
Sexo	
Edad	
Mecanismo causal	
Lesiones	
Intervenciones quirúrgicas	
Datos de evolución clínica	
Días de ingreso total	
Días de ingreso en Unidad de Reanimación (REA)	
Transfusiones	
Complicaciones	
Secuelas	

Tabla 2. Análisis muestras sanguíneas.

Parámetros analíticos	Cronograma
Leucocitos	T0: Llegada a Urgencias.
Fibrinógeno	T1: 12 horas del traumatismo
Proteína C reactiva	T2: 24 horas del traumatismo
Factor de necrosis tumoral α (TNF α)	T3: 48 horas del traumatismo
Interleuquina 1 β (IL-1 β)	
Interleuquina 6 (IL-6)	
HSP 70i sérica	
Autoanticuerpos circulantes antiHSP 70i	

cuantificar recuento leucocitario, fibrinógeno y proteína C reactiva. Con los 5 ml restantes, tras 15 minutos de reposo y coagulación, se procedió a su centrifugación durante 10 minutos a 2500 rpm para la obtención del suero, el cual fue alícuotado en cuatro tubos *ependorf* previamente identificados. Las muestras se guardaron en el laboratorio de Biología Celular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, a -40°C, hasta su procesamiento según se detalla a continuación.

Recuento Leucocitario

- Aparato: Coulter Gen's; Medida por volumen, conductividad y dispersión de luz láser.
- Reactivos: Azul de metileno en solución buffer al 0,06%; ácido sulfúrico con estabilización al 0,15%; solución buffer ISOTÓN (de Beckman Coulter).
- Tubo verde: Contiene EDTA (ácido etilendiaminitetracético).

Fibrinógeno

- Aparato: ACL Fatura Plus.
- Tipo: Fibrinógeno derivado (básico de coagulación); Instrumentatio laboratory.
- Reactivo: Tromboplastina cálcica (extracto liofilizado de conejo).
- Tubo azul: contiene citrato trisódico.

Proteína C reactiva

La PCR es medida por un ELISA comercial (CRP-MTPEL-EIA, ITISA Biomédica[®]), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Al valor medio de la absorbancia de cada estándar se le asigna la concentración correspondiente de PCR, se elabora una curva de calibración log/lineal. La concentración de PCR de las muestras problema, se obtiene por interpolación sobre curva patrón, y se expresa en mg/dl. El límite superior del rango normal se sitúa entre 5 y 8 mg/dl. Para la toma de las muestras se utilizó el tubo morado.

Factor Necrosis Tumoral

Técnica de ELISA comercial (Bender MedSystems BMS223INST[®]), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de TNF α , se obtiene por interpolación sobre curva patrón, de regresión lineal y se expresa en pg/ml. No se detecta TNF α en el suero de sujetos sanos.

Interleucina 1 β

Técnica de ELISA comercial (MedSystems Diagnostics GMBH, BMS224/2MST[®]), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de IL-1 β , se obtiene por interpolación sobre curva patrón, de regresión lineal y se expresa en pg/ml. Los valores normales en suero son de 0 pg/ml.

Interleucina 6

Técnica de ELISA comercial (MedSystems Diagnostics GMBH, BMS213/2MST[®]), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de IL-6 se obtiene por interpolación sobre curva patrón, de regresión lineal y se expresa en pg/ml. Los valores normales se encuentran en un rango de 0-14.1 pg/ml, con una media de 1.3 pg/ml y una desviación estándar de 3.2pg/ml.

HSP70i

La cuantificación de la concentración de HSP70i en suero de nuestros pacientes se realizó mediante una ELISA comercial (Stressgen, StressXpress[®] HSP70 ELISA Kit) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En placas de microtitración, se encuentra prefijada una concentración fija de un Ac monoclonal antiHSP70i. Las muestras de suero, diluidas en una proporción 1:5 se aplicaron por duplicado en un volumen final de 100 μ l. La HSP70i circulante es inmovilizada por estos Ac y detectada a través de anticuerpos policlonales de conejo específicos contra estas proteínas y un sustrato de tetrametilbenzidina que genera un color azul de intensidad proporcional a la cantidad de HSP70 de cada muestra. La intensidad del color se lee a una longitud de onda de 450 nm (referencia 540-570 nm). La curva patrón se elabora simultáneamente con las muestras problema a partir de los estándares suministrados por el fabricante con los siguientes valores: 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12,5 ng/ml, 6,25 ng/ml, 3,25 ng/ml y 1,62 ng/ml, y representada de forma bilogarítmica. La concentración de HSP70i de las muestras se cuantifica al interpolar

las lecturas de absorbancia sobre la curva patrón y se expresa en ng/ml o pg/ml, de acuerdo con las densidades ópticas obtenidas.

Anticuerpos antiHSP70i

Estos anticuerpos son medidos por un ELISA comercial (Stressgen EKS-750[®]) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Básicamente en placas de 96 pocillos, se encuentra prefijada una cantidad constante de HSP70i humana recombinante. Se elabora una curva patrón a partir de los estándares suministrados por el fabricante con los siguientes valores: 1000 ng/ml, 500 ng/ml, 250 ng/ml, 125 ng/ml, 62,5 ng/ml, 31,25 ng/ml. Las muestras de suero se diluyen 1:1000, y tanto los estándares como las muestras, se aplican por duplicado (100 μ l). Se lee a una longitud de onda de 450 nm (referencia 540-570 nm). Los resultados de absorbancia se interpolan sobre la curva patrón, con una regresión lineal y se expresan en ng/ml.

2.5. Análisis de los datos

Se realizó una estadística descriptiva de las variables medidas utilizando medidas de frecuencia (absolutas y porcentajes) para las medidas de forma categórica y medidas de centralización y dispersión (media, desviación típica, mediana y rango intercuartil) para aquellas medidas de forma cuantitativa. Para comparar y buscar posibles asociaciones se realizaron las pruebas estadísticas pertinentes, no paramétricas dado el tamaño muestral, utilizando la prueba de Friedman para comparar los valores repetidos de las variables medidas en los mismos sujetos, y la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Spearman (si variables cuantitativas) o la prueba de Fisher o la prueba de Kruskal-Wallis (si variables categóricas) para comparar las variables entre los pacientes incluidos en el estudio.

El nivel de significación fue de $P < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS 11,5 para Windows.

Este trabajo se realizó en colaboración con el laboratorio de Biología Celular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

2.6. Cuestiones éticas

Esta investigación se desarrolló de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes (Declaración de Helsinki, revisión de Edimburgo 2000).

Este protocolo se revisó, aprobó y tuteló por el comité de Investigación y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

A todos los pacientes o sus representantes se les solicitó su consentimiento informado por escrito, mediante un formulario, para participar en este proyecto, informándoles del objetivo del estudio, los procedimientos, los riesgos y beneficios potenciales, las garantías de que su participa-

ción es voluntaria, la protección de la confidencialidad acorde a la legislación vigente, y se le ofreció la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio.

3. RESULTADOS

3.1. Resultados descriptivos grupo de casos polifracturados

3.1.1. Características demográficas

De los 18 pacientes incluidos en el estudio, 10 son varones y 8 mujeres, con una edad comprendida entre 18 y 77 años.

Variables	N=18
Sexo	Varón 55,6% (10) Mujer 44,4% (8)
Edad (años)	
Media	42
Mediana	43,50

3.1.2. Mecanismo causal del traumatismo

Los mecanismos traumáticos fueron 3 grupos fundamentales: precipitación, atropello y accidente de tráfico en vehículo de motor (ATF), siendo éste último el más frecuente.

Variables	N=18
ATF	44,4% (8)
Atropello	33,3% (6)
Precipitación	22,2% (4)

3.1.3. Lesiones consecuencia del traumatismo

En los 18 pacientes del estudio se produjeron 93 lesiones en total, de las cuales 53 fueron fracturas del aparato locomotor. La media fue de $5'2(\pm 1'6)$ lesiones y $2'9(\pm 1'3)$ fracturas del aparato locomotor por paciente. De aquí en adelante nombraremos fracturas como tal a las incluidas en el aparato locomotor, para diferenciarlas del resto de lesiones mayores existentes en el grupo de pacientes.

La lesión más frecuente fue la fractura pélvica, tanto de manera global (9'6% de las lesiones) como dentro del grupo de las fracturas (17%). De las lesiones no referentes al aparato locomotor, las más frecuentes fueron la lesión intracraneal (7'5%) y el hemoneumotórax. En cuanto a la distribución por pacientes, la fractura pélvica se dio en el 50%(9), el hemoneumotórax en el 38'9%(7) y la lesión intracraneal en el 27'8%(5).

Destacamos que se produjeron 11 fracturas abiertas (20'7% del total de fracturas) en 7 pacientes (38'9%) y 2 amputaciones (2'1% del total de lesiones) en 1 paciente (5'6%).

El conjunto de las lesiones se encuentra detallado en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Fracturas.

Fracturas del aparato locomotor				
Fracturas	Fr	% Fracturas (N=53)	% Lesiones (N=93)	% Pacientes con lesión (n=18)
Pelvis	9	17%	9'6%	50%(9)
Fémur	7	13,2%	7,5%	33,3%(6)
Tibia	6	11,3%	6,4%	27,8%(5)
Húmero	5	9,4%	5,4%	27,8%(5)
Vertebral/sacro	4	7,5%	4,3%	22,2%(4)
Tobillo	4	7,5%	4,3%	16,7%(3)
Escápula	4	7,5%	4,3%	22,2%(4)
Codo	4	7,5%	4,3%	22,2%(4)
Radio	4	7,5%	4,3%	22,2%(4)
Clavícula	3	5,7%	3,2%	16,7%(3)
Metacarpianos	2	3,8%	2,1%	11,1%(2)
Rótula	1	1,9%	1,1%	5,6%(1)
Fractura abierta	1	20'7%	11'8%	38'9%(7)

Tabla 4. Resto lesiones.

Resto de lesiones mayores			
Lesiones	Fr	% Lesiones (n=93)	% Pacientes con lesión (n=18)
Hemoneumotórax	7	7,5%	38,9%(7)
Lesión intracraneal	7	7,5%	27,8%(5)
Fractura costal	5	5,4%	27,8%(5)
Herida compleja	5	5,4%	16,7%(3)
Fractura facial	4	4,3%	22,2%(4)
Fractura craneal	3	3,2%	16,7%(3)
Amputación	2	2,1%	5,6%(1)
Contusión pulmonar	2	2,1%	11,1%(2)
Lesión intraabdominal	2	2,1%	11,1%(2)
Fractura esternón	2	2,1%	11,1%(2)
Diseccción aórtica	1	1,1%	5,6%(1)

3.1.4. Escalas de valoración del traumatismo

Variables	N=18
ISS	
media (\pm DS)	26'83 (\pm 9'43)
mediana	25
NISS	
media (\pm DS)	33'72 (\pm 10'55)
mediana	28

3.1.5. Intervenciones quirúrgicas tras el traumatismo

En este apartado se describen las intervenciones quirúrgicas a las que se sometieron los pacientes del estudio durante su ingreso hospitalario inicial.

Se realizaron un total de 59 intervenciones en 16 pacientes (88'9% del total), con un intervalo medio de tiempo de espera desde el momento del traumatismo de 12'52(±15'59) días

La intervención quirúrgica más frecuente fue la osteosíntesis (35'6%[21]), seguido de la limpieza y desbridamiento de heridas (15'2%[9]) y del fijador externo (11'7%[7]).

Variables	
Nº total de intervenciones	59
% pacientes intervenidos	88'9%(16) (N=18)
Promedio cirugías/paciente	3'68
Intervalo medio de tiempo (días)	
media (±DS)	12'52 (±15'60)
mediana	8

Variables	
Osteosíntesis	
% intervenciones	35'6%(21) (N=59)
% pacientes intervenidos	75%(12) (N=16)
Promedio cirugías/paciente	1'75
Intervalo medio tiempo (días)	
media (±DS)	13(±6'50)
mediana	10
Limpieza-desbridamiento heridas	
% intervenciones	15'2%(9) N=59
% pacientes intervenidos	31'2%(5) N=16
Promedio cirugías/paciente	1'80
Intervalo medio tiempo (días)	
media (±DS)	13'75(±13'13)
mediana	9'5
Fijador externo	
% intervenciones	11'7%(7) N=59
% pacientes intervenidos	37'5%(6) N=16
Promedio cirugías/paciente	1'17
Intervalo medio tiempo (días)	
media	0
mediana	0

Tabla 5. Listado intervenciones quirúrgicas por paciente.

Paciente	Intervenciones	Intervalo Tiempo (días)
1	Fijador externo pelvis	0
	Osteosíntesis pelvis	10
	Osteosíntesis tibia derecha	10
	Osteosíntesis tibia izquierda	10
2	Tubo drenaje torácico	0
	Endoprótesis aórtica	3
	Osteosíntesis pelvis	19
	Osteosíntesis radio distal	19
	Exéresis cabeza radial y osteosíntesis cóndilo humeral	19
	Drenaje serohematoma muslo	45
3	Fijador externo pelvis	0
	Fijador externo fémur	0
	Desbridamiento herida	9

4	Tubo drenaje torácico	0	
	Reducción cerrada y cierre heridas húmero y tibia	0	
	Enclavado húmero	24	
	Enclavado tibia	24	
5	Craneotomía y esquirlectomía	0	
	Traqueostomía	10	
	Reducción síntesis de fractura facial	10	
	Enclavado húmero	15	
6	Enclavado fémur	8	
7	Osteosíntesis olécranon y cabeza radial	10	
	Enclavado fémur	10	
	Osteosíntesis húmero proximal	10	
8	Fijador Externo pelvis	0	
	Cierre primario herida glútea	0	
	Osteosíntesis pelvis	6	
	Desbridamiento y cura de herida glúteo-anal	7	
	Colostomía	7	
	Cura herida glúteo-anal	10	
	Autoinjerto cutáneo y reconstrucción perineal	30	
	9	Tubo drenaje torácico	0
		Osteosíntesis codo y neurorrafia cubital	8
Osteosíntesis mandibular		63	
	Resíntesis mandibular	72	
10	Fijador externo pélvis	0	
	Embolización ambas ramas hipogástricas	0	
	Enclavado húmero	8	
	Extracción fijador externo	55	
11	Regularización amputaciones	0	
	Reamputación supracondílea	14	
12	Osteosíntesis y artrodesis D10-D11-L1-L2	3	
13	Amputación femoral supracondílea izquierda	0	
	Fijador externo miembro inferior	0	
	Amputación femoral supracondílea derecha	7	
	Limpieza y Friedrich muñón izquierdo	16	
	Cobertura cutánea muñón izquierdo	35	
	Cobertura cutánea antebrazo	35	
14	Tubo drenaje torácico y fibroscopia	0	
	Osteosíntesis tibia periprotésica	22	
	Prótesis parcial de cadera	22	
15	Osteosíntesis tobillo	8	
	Osteosíntesis rótula	8	
	Tubo drenaje torácico por derrame pleural	15	
16	Fijador externo tibia, limpieza y cobertura cutánea	0	
	Limpieza y cura herida pierna	4	
	Limpieza y cura herida pierna	7	
	Limpieza y cura herida pierna	12	

3.1.6. Parámetros de evolución tras el traumatismo

Días de ingreso

El 94'4%(17) de los pacientes precisaron de ingreso en la unidad de Reanimación del centro, siendo la estancia media de 14(±12'55) días.

En cuanto a la estancia media hospitalaria global de los pacientes fue de 40 (±28'07) días. Cabe destacar que el paciente que presentó el ingreso más corto (2 días) fue debido a su fallecimiento.

Variables	N=18
Días ingreso Reanimación	
media (±DS)	14 (±12'55)
mediana	11
mínimo	0
máximo	44
Días ingreso total	
media (±DS)	40 (±28'07)
mediana	28'5
mínimo	2
máximo	100

Transfusiones

De los 18 pacientes, el 94'4%(17) precisaron transfusión de concentrados de hematíes, con una media de 7'76(±4'25). Únicamente un paciente no precisó de este tipo de tratamiento durante su evolución.

El 38'9%(7) precisaron transfusión de plasma fresco congelado con una media de 3(±1) unidades por paciente.

Un sólo paciente precisó la transfusión de 2 concentrados de plaquetas.

Variables	N=17
Transfusión concentrados hematíes	
media (±DS)	7'76(±4'25)
mediana	8
mínimo	2
máximo	16
Transfusión plasma fresco congelado	
media (±DS)	3(±1)
mediana	3
mínimo	2
máximo	4

Complicaciones

Durante la evolución tras el traumatismo aparecieron complicaciones en el 77'7%(14) de los pacientes. Éstos presentaron 26 procesos, con una media de 1'86(±1'16) por paciente.

La complicación más frecuente fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (11'5%[3]).

Predominaron las complicaciones sistémicas (65'4%[17]) frente a las locales (34'6%[9]). Definiremos complicaciones locales como aquellas relacionadas de una manera directa con una región portadora de lesión derivada del traumatismo o de su manejo posterior.

Dentro de las complicaciones sistémicas, el aparato respiratorio fue el más afectado con un 34'6%(9).

De todas las complicaciones, el 42'3%(11) fueron de tipo infeccioso.

Destacamos que a pesar de encontrar que en el estudio un 20'7%(11) del total de fracturas ortopédicas fueron abiertas, únicamente se produjo infección en una de ellas, es decir un 9% de éstas.

Un sólo paciente sufrió como complicación fatal un shock hemorrágico y muerte cerebral, falleciendo a los 2 días de ingreso, lo cual supone una tasa de mortalidad del estudio del 5'5%.

Variables	fr	%complicaciones (N=26)	
Neumonía por ventilación mecánica	3	Respiratorias 34'6%(9)	Sistémicas 65'4%(17)
Neumonía	2		
Derrame pleural	1		
Traqueotomía	2		
Embolismo graso	1	Neurológicas 11'5%(3)	
Paraplejía	1		
Encefalopatía difusa	1		
Muerte encefálica	1	Nefrourinarias 11'5%(3)	
ITU	2		
Fracaso renal	1	Circulatorias 3'8%(1)	
Shock hemorrágico	1		
Muerte	1	Locales 34'6%(9)	
Necrosis heridas	2		
Infección heridas	4		
Úlceras por decúbito	2		
Infección sobre fracturas	1		

Secuelas

Con posterioridad al proceso evolutivo inicial y como procesos patológicos establecidos aparecieron 10 secuelas en 9 pacientes (50%). Un único paciente presentó 2 secuelas, una hemiparesia y crisis parciales complejas secundarias a fractura cervical y lesión intracraneal respectivamente. El tipo de secuela más frecuente fue la neurológica (70%[7]).

Variables	fr	%secuelas(N=10)
Coma	1	Neurológicas 70%(7)
Paraplejía	1	
Hemiparesia	1	
Crisis parciales complejas	1	
Deterioro función visual	1	
Deterioro función cognitiva	1	
Dolor crónico neuropático	1	Óseas 20%(2)
Pseudoartrosis fémur	1	
Pseudoartrosis radio	1	Digestivas 10%(1)
Colostomía	1	

3.1.7. Parámetros analíticos de respuesta al estrés traumático

Leucocitos

Leucocitos/mm ³	T0	T1	T2	T3
Media	14523	10835	10733	10752
Mediana	12700	10100	9200	9200
DS	6987	3701	3748	5531
Mínimo	6000	4300	5700	4800
Máximo	30500	17500	19000	25200

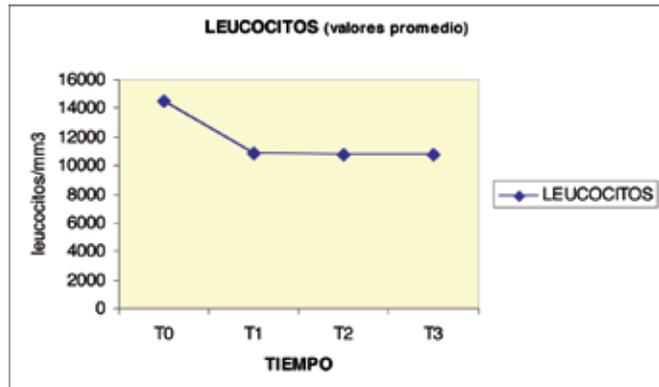


Gráfico 1. Leucocitos.

Fibrinógeno

Fibrinógeno (mg/dl)	T0	T1	T2	T3
Media	256'3	395'9	568'41	677'9
Mediana	241'0	413'5	572'0	602'0
DS	74'1	132'1	105'4	181'1
Mínimo	160'0	169'0	407'0	437'0
Máximo	402'0	713'0	778'0	976'0

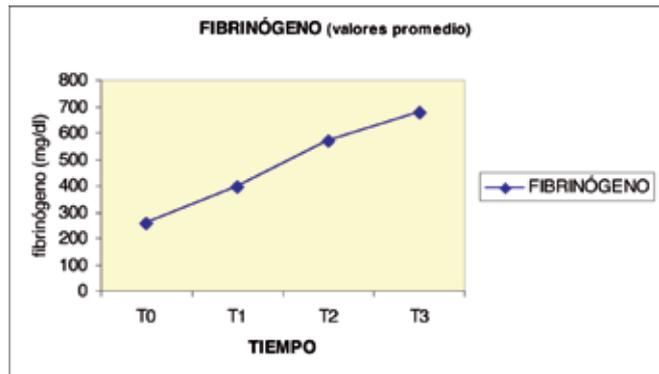


Gráfico 2. Fibrinógeno.

Proteína C Reactiva

Proteína C Reactiva (mg/dl)	T0	T1	T2	T3
Media	2'08	7'69	17'30	17'52
Mediana	0'35	5'60	17'10	17'35
DS	3'7	6'5	7'3	9'5
Mínimo	0'01	0'30	4'30	4'20
Máximo	12'60	24'30	30'6	30'00

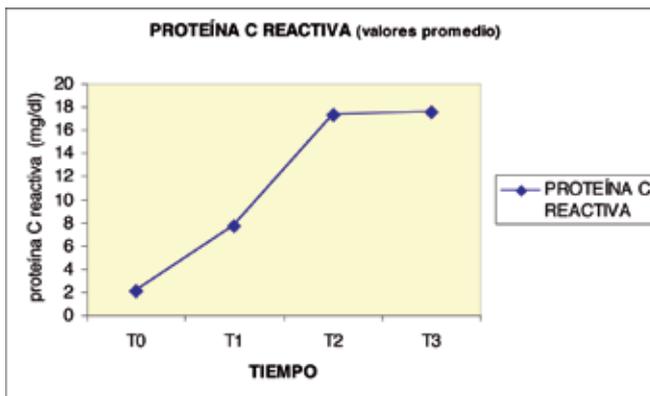


Gráfico 3. Proteína C Reactiva.

TNF α

TNF α (pg/ml)	T0	T1	T2	T3
Media	9'63	3'54	17'19	55'91
Mediana	4'61	1'87	1'76	2'49
DS	17'92	13'27	43'20	203'48
Mínimo	-11'73	-20'87	-1'66	-12'64
Máximo	47'72	38'58	12'45	790'46

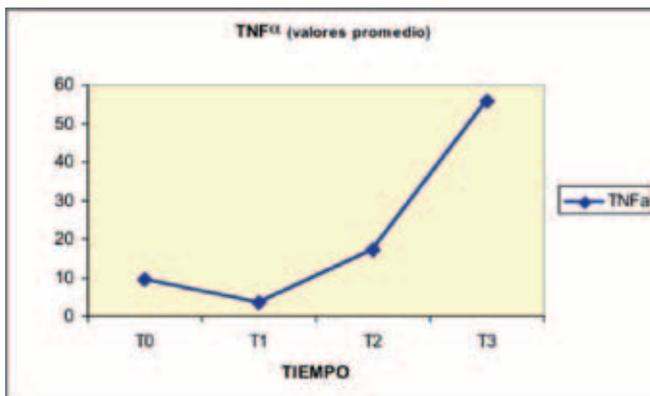


Gráfico 4. TNF α .

Interleucina 1 β

Interleucina 1 β (pg/ml)	T0	T1	T2	T3
Media	2'06	1'61	0'93	1'00
Mediana	1'20	1'30	0'55	0'48
DS	2'84	1'28	1'21	1'63
Mínimo	-1'58	0'07	-0'07	-1'16
Máximo	9'12	4'24	4'45	5'76

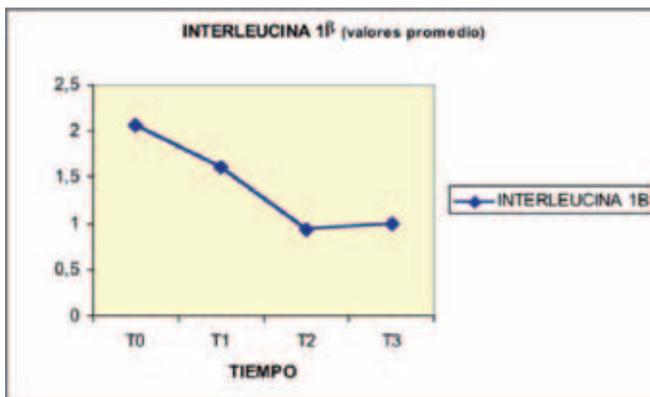


Gráfico 5. Interleucina 1 β .

Interleucina 6

Interleucina 6 (pg/ml)	T0	T1	T2	T3
Media	111'83	142'47	116'86	94'48
Mediana	124'07	155'21	95'62	72'90
DS	62'89	74'71	72'39	73'80
Mínimo	-4'31	7'25	5'53	2'19
Máximo	221'69	254'15	267'98	235'53

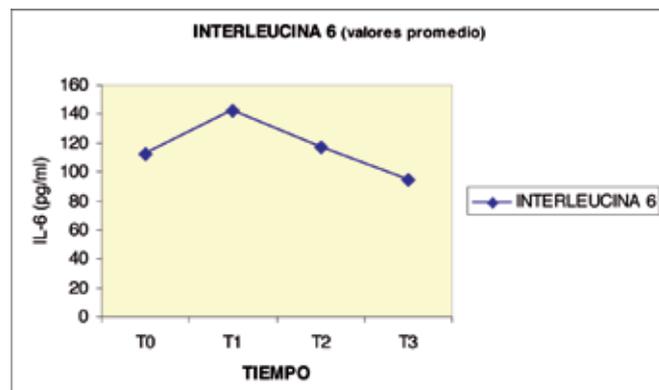


Gráfico 6. Interleucina 6.

HSP70i

HSP70i (pg/ml)	T0	T1	T2	T3
Media	10'06	5'20	2'41	1'87
Mediana	6'47	2'30	1'63	1'51
DS	9'70	6'06	2'66	0'86
Mínimo	0'87	0'97	0'98	1'05
Máximo	27'78	19'80	12'17	4'13

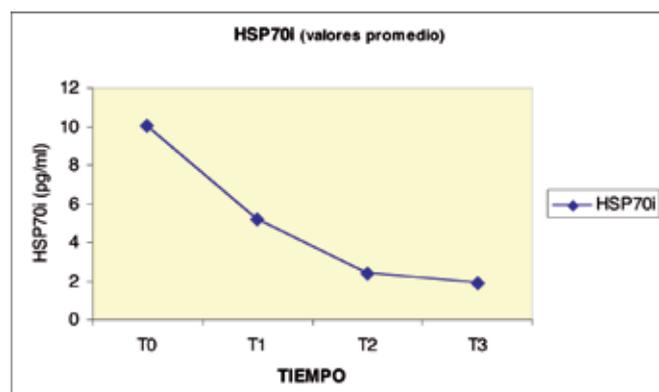


Gráfico 7. HSP70i.

AntiHSP70i

AntiHSP70i (microg/ml)	T0	T1	T2	T3
Media	199'28	196'48	189'70	246'95
Mediana	165'90	162'34	146'73	141'77
DS	176'78	158'48	206'41	333'27
Mínimo	1'30	33'94	45'30	67'99
Máximo	754'72	639'80	985'00	1393'20

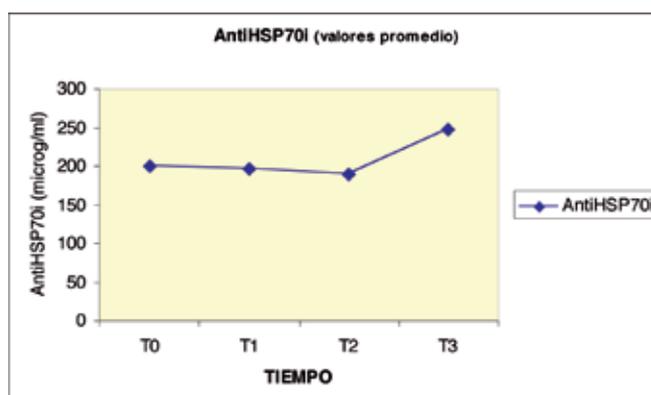


Gráfico 8. AntiHSP70i.

4. DISCUSIÓN

4.1. Control de daños en cirugía ortopédica

Una vez conocido que el “early total care” no era el manejo adecuado para todos los pacientes politraumatizados, se comenzó un movimiento desde la osteosíntesis interna inicial de todas las fracturas hacia la estabilización temporal precoz, resucitación y estabilización clínica del paciente, para posteriormente realizar una fijación definitiva de las fracturas. Esto se denominó “control de daños” y fue inicialmente definido por Rotondo et al. en el manejo del traumatismo abdominal penetrante(22).

Hay tres etapas diferenciadas en el control de daños en cirugía ortopédica. Una inicial en la que se realiza una fijación temporal de las fracturas, normalmente con fijadores externos. Una segunda en la que se lleva a cabo a la resucitación o la restitución de un estado fisiológicamente estable, determinado por parámetros de perfusión sanguínea, gases en sangre, niveles de lactato, exceso de base o diuresis. El tercer paso será la osteosíntesis definitiva cuando el paso previo lo permita(23). En nuestra serie se colocaron 7 fijadores en 6 pacientes (33%), todos ellos en el momento inicial de su llegada, demorándose la osteosíntesis definitiva una media de 13 días (3 - 24) tras el traumatismo. En cuanto al momento de cambio de fijador externo por osteosíntesis ha habido preocupación en la literatura en cuanto al riesgo de infección(24), aunque en nuestra serie no hemos documentado ningún caso.

En cuanto a los datos de estancia media, en Unidad de Reanimación y hospitalaria total, nuestra serie presenta valores similares a otras descritas en la literatura, siempre considerando como referencia la gravedad de las lesiones a través del ISS o NISS, lo cual confirma la relación de éstos con la evolución de los pacientes(4,10,14,25). La literatura que analiza la evolución del tratamiento del politraumatizado pone de manifiesto las menores tasas de complicaciones respiratorias y fallo multiorgánico(10). En nuestra serie hallamos un único caso de embolismo graso y SDRA, y un caso de fallo multiorgánico secundario a shock hemorrágico.

4.2. Marcadores séricos de respuesta inflamatoria en el paciente politraumatizado.

Ante un paciente politraumatizado, la valoración del pronóstico a corto plazo es una tarea difícil. Clásicamente el manejo de estos pacientes se llevaba a cabo en función de parámetros clínicos cardiovasculares, respiratorios, renales o hepáticos. Criterios como la diuresis, los gases en sangre, el exceso de base, etc., no son capaces de detectar fielmente fallos orgánicos incipientes, que puedan a su vez aportar la información suficiente para garantizar la estabilidad del paciente para soportar una intervención quirúrgica, especialmente aquellos en que su situación es "límite"(26).

El valor predictivo de determinados parámetros clínicos es incierto. Aunque inicialmente se relacionaron los niveles de lactato sérico con el desarrollo de fallo multiorgánico, posteriormente se establecieron la edad, el escala de coma de Glasgow, el I.S.S., el exceso de base y el tiempo de protrombina como los predictores más importantes para el desarrollo de complicaciones postraumáticas y muerte(27).

Con los avances en medicina molecular, se han desarrollado nuevos conocimientos en cuanto a la respuesta biológica al traumatismo y al shock. Múltiples teorías han sido propuestas, como la de los "macrófagos", la del "doble traumatismo" o la del "microentorno", siendo la de "lesión tisular mediada por neutrófilos" la que ha tenido mayor aceptación en los últimos años(28).

Como resultado del desarrollo de estas teorías y de la mejora en la medición de mediadores moleculares, nos encontramos con múltiples estudios como el presente, en los que se intenta investigar el papel de estos mediadores en el paciente que sufre un traumatismo grave, especialmente aquellos en situación "límite" en los que la predicción de posibles complicaciones puede ser vital a la hora de su manejo terapéutico.

Consecuencia de un traumatismo, el paciente va a sufrir una respuesta hemodinámica, metabólica e inmunitaria mediada por factores denominados citoquinas. Esta respuesta tiene un espectro variable entre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (S.R.I.S.) y su fenómeno compensatorio, el Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Sistémica (S.R.A.S.), de tal manera que se establece un delicado balance entre efectos beneficiosos y deletéreos cuyo desequilibrio puede desencadenar en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (S.D.R.A.) o el fallo multiorgánico(29).

El cirujano tiene que tomar decisiones críticas sobre el tratamiento de pacientes críticos, estableciendo el momento para llevar a cabo las intervenciones quirúrgicas que se precisen. Estos procesos realizados secundariamente pueden actuar como un "segundo traumatismo", generando una nueva respuesta molecular, lo cual es la base de las teorías que propugnan la valoración de mediadores de inflamación como indicadores o predictores de la evolución de estos pacientes (30,31).

Estos mediadores inflamatorios pueden clasificarse en 3 grandes grupos: reactantes de fase aguda, mediadores

de actividad y activadores celulares; encuadrándose los mediadores analizados en el presente trabajo según la tabla 6.

Tabla 6. Mediadores proinflamatorios analizados.

Mediadores proinflamatorios analizados	
Reactantes de fase aguda	Mediadores de actividad
Fibrinógeno	TNF α
Proteína C reactiva	Interleucina 1 β Interleucina 6

Fibrinógeno. Se trata de una proteína de alto peso molecular presente en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dl. Se produce en el hígado, y la cantidad total circulante de éste puede reducirse en las hepatopatías. Es uno de los factores principales en el proceso de la coagulación, mediante su transformación en fibrina por acción de la trombina(32).

Ante una agresión al organismo se produce un aumento en los niveles de fibrinógeno como reactante de fase aguda. Aunque éstos se consideran generalmente inespecíficos, estudios recientes ponen de manifiesto su implicación en la patogenia de la hipotermia, acidosis y coagulopatía; tríada que con frecuencia da lugar a fallo multiorgánico y shock en paciente politraumatizado. Se ha observado como niveles séricos disminuidos de fibrinógeno en los momentos posteriores al traumatismo, pueden poner de manifiestos estados que predispongan a la coagulopatía, shock y muerte del paciente(33). Incluso se han desarrollado modelos animales en los que se ha visto utilidad a la suplementación con fibrinógeno tras la inducción de una coagulopatía(34).

En nuestra serie de pacientes se ha observado una curva creciente y progresiva de los valores séricos de fibrinógeno desde el momento de llegada al hospital hasta las 48 horas.

Proteína C reactiva (PCR). Es producida por los hepatocitos y se suele encontrar en concentraciones entre 0'3 y 1'7 mg/dl. Su aumento se debe a estímulos dependientes de citoquinas y éste puede observarse en las primeras ocho horas tras el desencadenante. Además de un traumatismo, ésta puede verse aumentada en enfermedades autoinmunes, inflamación o infecciones. El pico en las determinaciones de PCR suele producirse a las 48 horas del desencadenante, de manera similar a la curva que se obtiene en este estudio, con una meseta ascendente entre las muestras de 24 y 48 horas. Una caída en los valores de PCR suele indicar resolución del proceso, mientras que valores persistentes indican persistencia del proceso inflamatorio o infeccioso(35).

Aunque la medición de PCR ha sido muy utilizada en la práctica clínica, ésta es poco específica y se ha observado que no existe correlación entre sus valores séricos y la gravedad del traumatismo, aparición de posibles complicaciones o la muerte(36).

Factor de necrosis tumoral α (TNF α). Es un regulador central de la respuesta inmunoinflamatoria tras el trauma-

tismo. Es producida por monocitos, linfocitos, células de Kupffer, macrófagos, células endoteliales y células gliales, siendo su vida media en plasma es muy corta, tan solo de 14 a 18 minutos (37).

La mayoría de los estudios de TNF α en pacientes politraumatizados se han centrado en unidades de cuidados intensivos. Aunque los aumentos mantenidos de TNF α se han relacionado evoluciones tórpidas de los pacientes, no se han encontrado asociaciones estadísticas potentes con el desarrollo de infecciones o muerte, por lo que no se ha podido establecer como marcador diagnóstico de la evolución de los pacientes politraumatizados(38). En nuestro estudio los valores de TNF α , tienen una curva ascendente, con un aumento de la pendiente a partir de las 48 horas del traumatismo.

Interleucina 1 β (IL-1 β). Se trata de un polipéptido producido fundamentalmente por monocitos en situaciones de isquemia o sepsis. La IL-1 β tiene una actividad similar al TNF α y actúa con éste de manera sinérgica en la inducción de fiebre, hipotensión, adhesión de células endoteliales y coagulación, así como en la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. La vida media de IL-1 β circulante es 6 minutos, por lo que su detección es menos probable que la de TNF α (39). Las determinaciones de IL-1 β de nuestros pacientes se comportan de manera similar, presentando el pico máximo en la primera medición inmediatamente después del traumatismo, para disminuir de manera progresiva.

La mayoría de los estudios sobre la eficacia de la IL-1 β como marcador predictivo se han realizado con pacientes sépticos, y éstos no han demostrado correlaciones potentes con la probabilidad de fallo multiorgánico o muerte(40).

Interleucina 6 (IL-6). Es una glucoproteína producida por múltiples células entre las que se encuentran linfocitos T y B y células endoteliales. Su producción es inducida por virus, lipopolisacáridos, IL-1 y TNF. A su vez, induce la proliferación de linfocitos B con producción de inmunoglobulinas y proliferación de linfocitos T. Además fomenta la diferenciación de linfocitos T citotóxicos y células "natural killer". Su acción principal es la inducción hepática de síntesis de reactantes de fase aguda como PCR, fibrinógeno, α 1-antitripsina y factores del complemento(41).

IL-6 es menos temporal y por lo tanto su medición es más asequible que la de IL-1 β o TNF α . Parece que es uno de los mejores marcadores pronósticos de SRIS, sepsis y fallo multiorgánico. La asociación de niveles elevados precoces de IL-6, valores altos de ISS y complicaciones posteriores ha sido documentada(42). Pape et al. afirma que la elevación precoz de IL-6 por encima de 500 pg/ml diferenciará los pacientes susceptibles de desarrollar fallo multiorgánico(43). En pacientes sometidos a un traumatismo múltiple, la IL-6 parece comportarse como marcador de la magnitud del mismo, correlacionándose los valores elevados durante las primeras 4 horas con la gravedad del proceso(44).

En nuestro estudio ningún paciente presentó cifras por encima de 500 pg/ml, y por otro lado las tasa de fallo

multiorgánico y muerte fueron muy bajas (5%), lo que añadido al pequeño tamaño muestral hacen difícil sacar conclusiones estadísticas.

Proteína de choque térmico 70i (HSP70i). Las HSPs, constituyen el grupo de las proteínas de estrés más estudiadas e intervienen en diversas etapas de la biosíntesis proteica, desde la síntesis de las cadenas polipeptídicas hasta su traslocación y degradación.

La célula activa, como consecuencia del estrés, la denominada respuesta al choque térmico, (HSR: "heat shock response"), ello va a suponer un incremento en la síntesis de distintos miembros de las familias HSPs. El nivel de expresión de HSPs es directamente proporcional a la intensidad del estímulo inductor de la HSR(45).

La HSR fue originalmente descrita en 1962 en *Drosophila* como un fenómeno inducido de expresión génica(46) y posteriormente en 1974 se determinaron los factores biológicos que intervenían en ésta, llamándolos "proteínas de choque térmico"(47).

En 1978, Kelly describió la síntesis de HSPs en fibroblastos de pollo cuando éstos eran incubados con análogos de aminoácidos o tras HS, lo que convirtió a la HSR en una respuesta adaptativa universal, propiedad general de todos los organismos vivos(48). En 1980, Hightower observó cómo muchos de los agentes inductores de la HSR son desnaturizantes proteicos, por lo que propuso que la acumulación intracelular de proteínas desnaturizadas o incorrectamente plegadas, podría ser el desencadenante de la HSR(49). La HSR ocurría, también, al exponer las células a otros agentes desnaturizantes proteicos, como los metales pesados u otros venenos metabólicos. Por ello, se postuló que la HSR era un mecanismo defensivo fundamental para la célula. Esta hipótesis se confirmó, años después, tras el estudio de los genes implicados en la HSR(50).

El término HSP va seguido de un número que indica la masa molecular determinada por SDS-PAGE en kilodaltons (kDa). Las más conocidas entre las eucariotas son las HSPs8, HSPs27, HSPs70, HSPs90 y HSPs110(51,52,53). Si en una célula existe una versión inducible y otra constitutiva de la misma HSP, la constitutiva se denomina *HSC* (*heat shock cognate protein*), como por ejemplo la HSP70i y la HSC70.

Las HSPs juegan un papel protagonista en la fisiopatología de la inflamación y la infección, siendo la familia de 70kDa una de las más importantes (54). Éstas se expresan en las células inmunitarias confiriendo un papel protector en la respuesta al estrés. En cuanto a su comportamiento en respuesta al traumatismo grave no existen muchos estudios al respecto en la literatura. Se ha observado que la disminución de la expresión de HSP70i en granulocitos de pacientes politraumatizados puede estar en relación con el desarrollo de complicaciones(55). Por otro lado Villar et al. demostraron sobre un modelo de sepsis por lesión pulmonar inducida, que el aumento de la expresión de HSPs previo al desarrollo de la sepsis podía disminuir el desarrollo de fallo orgánico y muerte(54), lo cual es de gran interés puesto que la sepsis es la causa más frecuente de

muerte en pacientes hospitalizados, incluyendo los politraumatizados. Como marcador directo de la evolución, los niveles séricos elevados de HSP72 medidos inmediatamente después del traumatismo (>15ng/ml) se han asociado a la supervivencia de los pacientes, aunque no a la magnitud de la respuesta inflamatoria ni a la probabilidad de fallo orgánico(56).

Nuestra serie de pacientes muestra unos niveles de HSP70i máximos en el momento inicial, inmediatamente después del traumatismo, para posteriormente disminuir de manera progresiva en las siguientes 48 horas. Esto tomaría un patrón similar a lo descrito en la fisiopatología de las HSPs y podría relacionarse con la baja tasa de mortalidad de la serie.

Anticuerpos AntiHSP70i. La aparición de autoanticuerpos contra moléculas del propio organismo como las HSPs ha sido descrita en la literatura en procesos como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, aterosclerosis, enfermedad de Meniere o esquizofrenia(57). Su implicación en la fisiopatología del politraumatismo no ha sido bien caracterizada, habiendo documentado su participación en la inflamación y la infección(57,58).

En este trabajo se presenta una curva de valores tras el traumatismo, de difícil interpretación, debido a las escasas referencias que aporta la literatura con objeto comparativo y al tamaño muestral del estudio.

5. CONCLUSIONES

En el estudio se describe una serie de pacientes politraumatizados tratados de acuerdo a los parámetros de control de daños para fracturas del aparato locomotor, de forma similar a las descripciones recientes de la literatura. Se caracterizan las respuestas de diferentes factores proinflamatorios, y se establecen unas curvas de reacción de los mismos frente al traumatismo durante las primeras 48 horas. Ésto sirve de base para posteriores estudios, en los que mediante un tamaño muestral más amplio, se obtengan datos que nos permitan usar estos factores como biomarcadores en la evolución del paciente politraumatizado.

6. BILIOGRAFÍA

1. MacKenie EJ, Morris JA, Smith GS, et al. Acute hospital costs of trauma in the United States: implications for regionalized systems of care. *J Trauma* 1990;30:1096-1101.
2. Foruria AM, Gil-Garay E, Munuera L. Tratamiento de las fracturas de huesos largos en el paciente politraumatizado. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2005;4:307-16.
3. Queipo de Llano E, Mantero A, Sanchez P, et al. Trauma care Systems in Spain. *Injury* 2003;34:709-19.
4. Payo J, Foruria AM, Munuera L, et al. Tratamiento de la lesiones del aparato locomotor del paciente politraumatizado en un hospital español de tercer nivel. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2008;52:137-44.
5. Pape HC, Giannoudis P, Krettek C. The timing of fracture treatment in polytrauma patients: relevance of damage control orthopaedic surgery. *Am J Surg* 2002;183:622-9.
6. Goris RJ, Gimbire JS, van Niekerk JL, et al. Early osteosíntesis and prophylactic mechanical ventilation in the multitrauma paciente. *J Trauma* 1982;22(11):895-903.
7. Johnson KD, Cadambi A, Burton Seibert G. Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: effect of early operative stabilization of fractures. *J trauma* 1985;25(5):375-84.
8. Parr MJA, Alabdi T. Damage control surgery and intensive care. *Injury* 2004;35:713-22.
9. Bose D, Tejwani NC. Evolving trends in the care of polytrauma patients. *Injury* 2006;37:20-28.
10. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, et al. Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopaedic surgery. *J trauma* 2002;53:452-62.
11. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36:691-709.
12. Sacco WJ, MacKenzie EJ, Champion HR, et al. Comparison of alternative methods for assessing injury severity based on anatomic descriptors. *J Trauma* 1999;47:441-447.
13. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Multiple organ failure can be predicted as early as 12 hours after injury. *J Trauma* 1998;45:291-301.
14. Lavoie A, Moore L, LeSage N. The Injury Severity Score of the New Injury Severity Score for predicting intensive care unit admission and hospital length of stay? *Injury* 2005;36:477-83.
15. Balogh ZJ, Varga E, Tomka J, et al. The new injury severity score is a better predictor of extended hospitalization and intensive care unit admission than the injury severity score in patients with multiple orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma* 2003;17(7):508-12.
16. Frankema SPG, Steyerberg EW, Edwards MJR et al. *J Trauma* 2005;58:596-604.
17. Streeker W, Gebhard F, Brückner UB, et al. Early biomechanical characterization of soft-tissue trauma and fracture trauma. *J Trauma* 1999;47:358-364.
18. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, et al. Interleukin 6 in injured patient : marker of injury or mediator of inflammation ? *Ann Surg* 1996;224:647-64.
19. Tompkins RG. The role of proinflammatory cytokines in inflammatory and metabolic responses. *Ann Surg* 1997;225:243-245.
20. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, et al. The injury severity score : a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-96.
21. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma* 1997;43:922-6. NISS
22. Rotondo MF, Schwab McGonigal MD, et al. Damage control: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35(3):375-83.
23. Giannoudis PV. Aspects of current management. Surgical priorities in damage control in polytrauma. *J Bone Joint Surg* 2003;85-B:478-83.
24. Bhandari M, Zlowodzki M, Tornetta 3rd P, et al. Intramedullary nailing following external fixation in femoral and tibial shaft fractures. *J Orthop Trauma* 2005;19(2):140-4.
25. Balogh ZJ, Varga E, Tomka J, et al. The new injury severity score is a better predictor of extended hospitalization and intensive care

- unit admission than the injury severity score in patients with multiple orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma* 2003;17(7):508-12.
26. Pape HC, Stalp M, van Griensven M, et al. Optimal timing for secondary surgery in polytrauma patients: an evaluation of 4314 serious-injury cases. *Chirurg* 1999;70:1287-93.
 27. Rixen D, Raum M, Bouillon B, et al. Predicting the outcome in severe injuries: an analysis of 2069 patients from the trauma register of the German society of Traumatology (OGU). *Unfallchirurg* 2001;104:230-9.
 28. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 1987;715(Suppl):123-9.
 29. Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra FB. Secondary organ dysfunction: from clinical perspectives to molecular mediators. *Crit Care Clin* 1993;30(Suppl):44-7.
 30. Pape HC, Schmidt RE, Rice J, et al. Biomechanical changes following trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden. *Crit Care Med* 2000;28:3441-8.
 31. Stengel D, Bauwens K, Keh D, et al. Prognostic value of an early soluble L-selectine (sCD62L) assay for risk assessment in blunt multiple trauma: a metaanalysis. *Clin Chem* 2005;51(1):16-24.
 32. Guyton AC. Hemostasia y coagulación sanguínea. En: Guyton AC, editor. *Tratado de fisiología humana*. 8 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana;1992.p.405-415.
 33. Martini WZ. Coagulopathy by hipotermia and acidosis: mechanism of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009;67(1):202-9.
 34. Fries D, Haas T, Klinger A, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2006;97:460-7.
 35. Whicher JT, Evans SW. Acute phase proteins. *Hosp Update* 1990: 899-905.
 36. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998;24:185-8.
 37. Okusawa S, Yancey KB, van der Mer JWM, et al. C5a stimulated secretion of tumor necrosis factor from human mononuclear cells in vitro: comparison with secretion of interleukin 1 interleukin 1. *J Exp Med* 1988;168:443-8.
 38. Meduri GU, Kohler G, Headly S, et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995;108:1303-14.
 39. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: can they predict outcome? *J Bone Joint Surg* 2004;86B(3):313-23.
 40. Riche FC, Cholley BP, Panis YH, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* 2000;28:433-7.
 41. Le J, Vilcek J. Interleukin-6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase proteins response. *Lab Invest* 1989;61:588-602.
 42. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, et al. Is interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans. *Arch Surg* 2000;135:291-5.
 43. Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001;50:989-1000.
 44. Giannoudis PV, Smith RM, Evans RT, et al. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: not predictive of septic complications. *Acta Orthop Scand* 1998;69:184-8.
 45. Wu C. Heat shock transcription factors: Structure and regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:441-469.
 46. Rittosa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*. 1962; 18: 571-573.
 47. Takayama S, Bimston DN, Matsuzawa S, et al. BAG-1 modulates the chaperone activity of Hsp70/Hsc70. *EMBO J*.1997; 16: 4887-4896.
 48. Kaufmann SHE. Heat shock proteins and autoimmunity: A critical appraisal. *Intern Arch Allergy Immunol*. 1994; 103: 317-322.
 49. Leppä S, Sistonen L. Heat Shock Response: Pathophysiological implications. *Annals of Medicine* 1997; 29: 73-78.
 50. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *The Lancet* 2003; 362: 469-476.
 51. Burel C, Mezger V, Pinto N, et al. Mammalian heat shock protein families. Expression and function. *Experientia*. 1992; 48: 629-634.
 52. Díez-Fernández C, Cascales M. Proteínas del estrés y hepatotoxicidad. En: M. Cascales, ed. *Bioquímica y Fisiopatología del Estrés Oxidativo* Real Academia de Farmacia. Madrid: Fundación Casares Gil, 1997: 157-181.
 53. Hendrick JP, Hartl FU. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 349-384.
 54. Villar J, Ribeiro S P, Mullen J B, et al. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994; 22:914-921.
 55. Weingartmann G, Oehler R, Derkits S, et al. HSP70 expression in granulocytes and lymphocytes of patients with polytrauma: comparison with plasma glutamine. *Clin Nutrition* 1999;18(2):121-124.
 56. Pittet JF, Lee H, Morabito D, et al. Serum levels of HSP72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma* 2002;52:611-617.
 57. Kim H. Diagnostic significance of antibodies to heat shock proteins. *Clin Chim Acta* 2003;337:1-10.
 58. Wang ZZ, Wang CL, Wu TC, et al. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke. *Am J Med* 2001;111:654-7.

7. ANEXO I: IMÁGENES DE CASOS



Figura 1. Fractura pélvica. Tratamiento inicial con fijador externo y osteosíntesis definitiva.

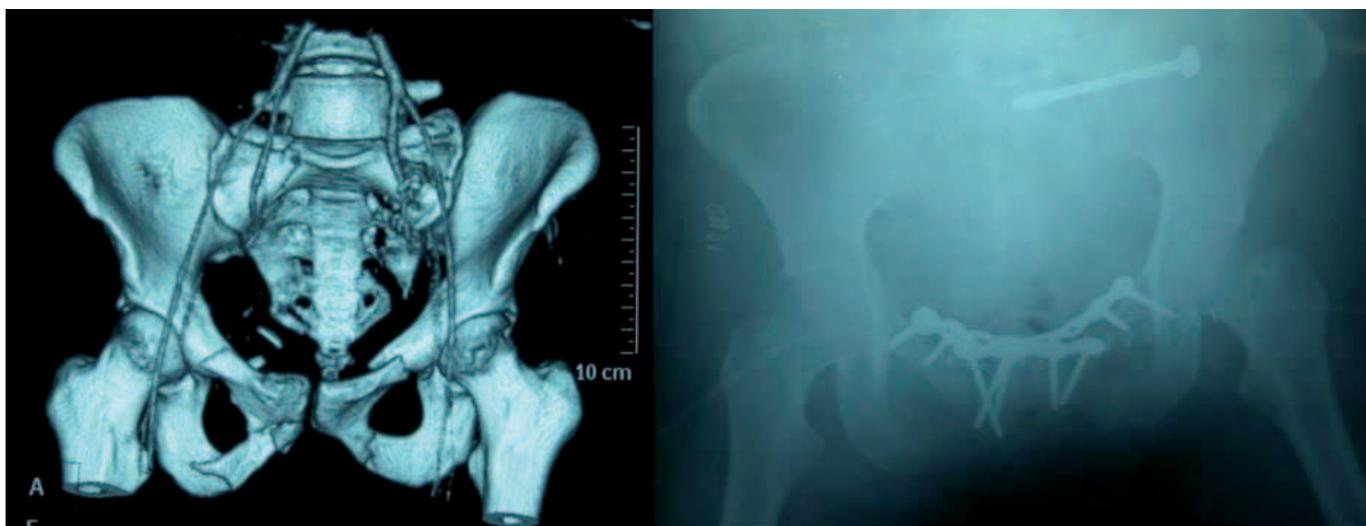


Figura 2. Fractura pélvica. Osteosíntesis definitiva.



Figura 3. Fractura pélvica y bifocal femoral. Fijación externa.

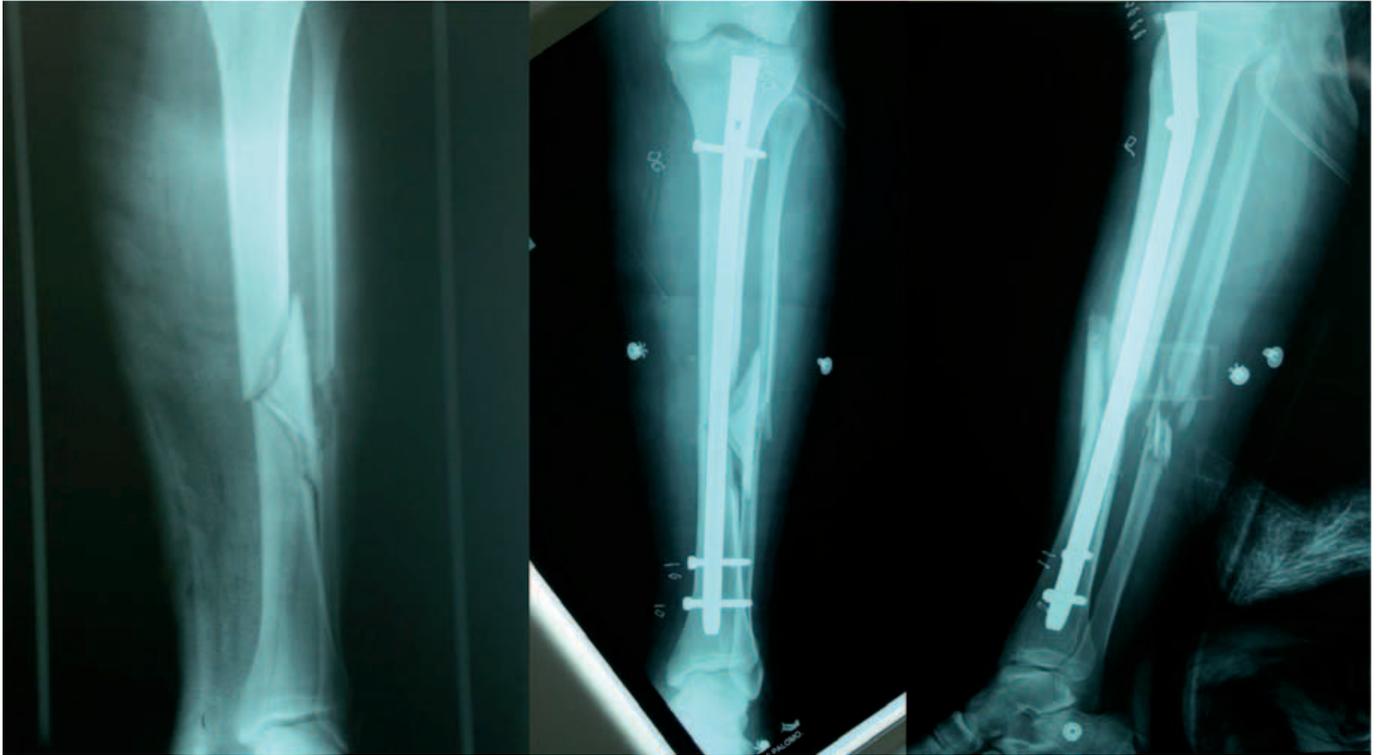


Figura 4. fractura tibial tratada mediante enclavado intramedular.

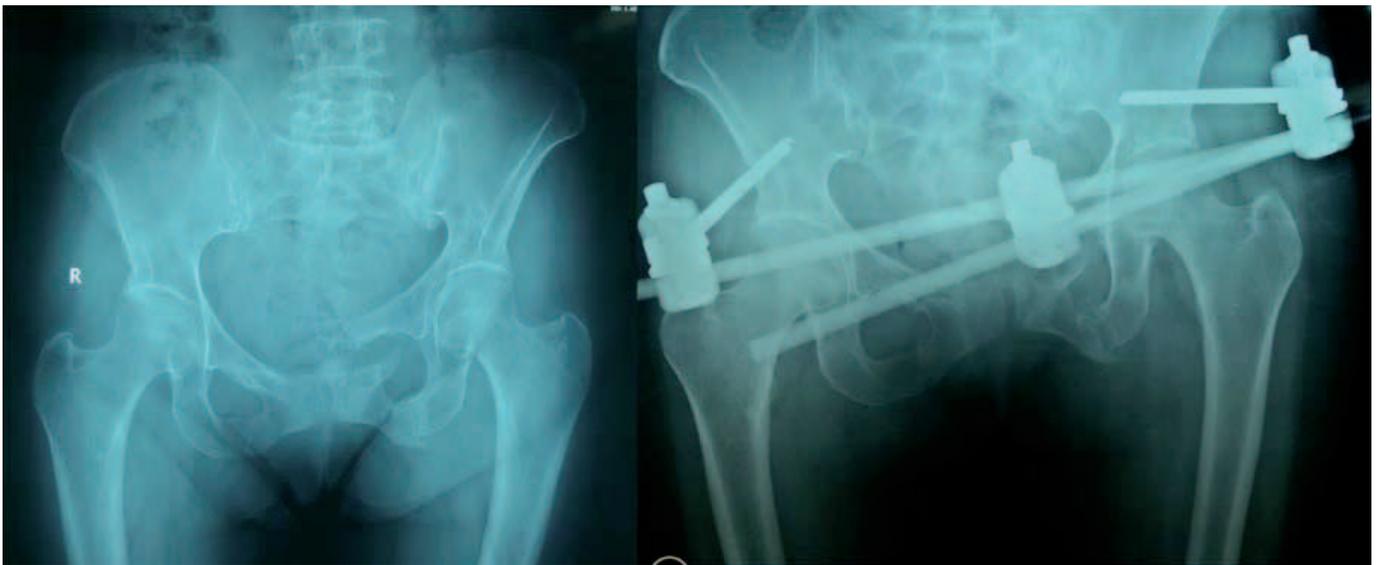


Figura 5. fractura pélvica. Tratamiento con fijador externo.

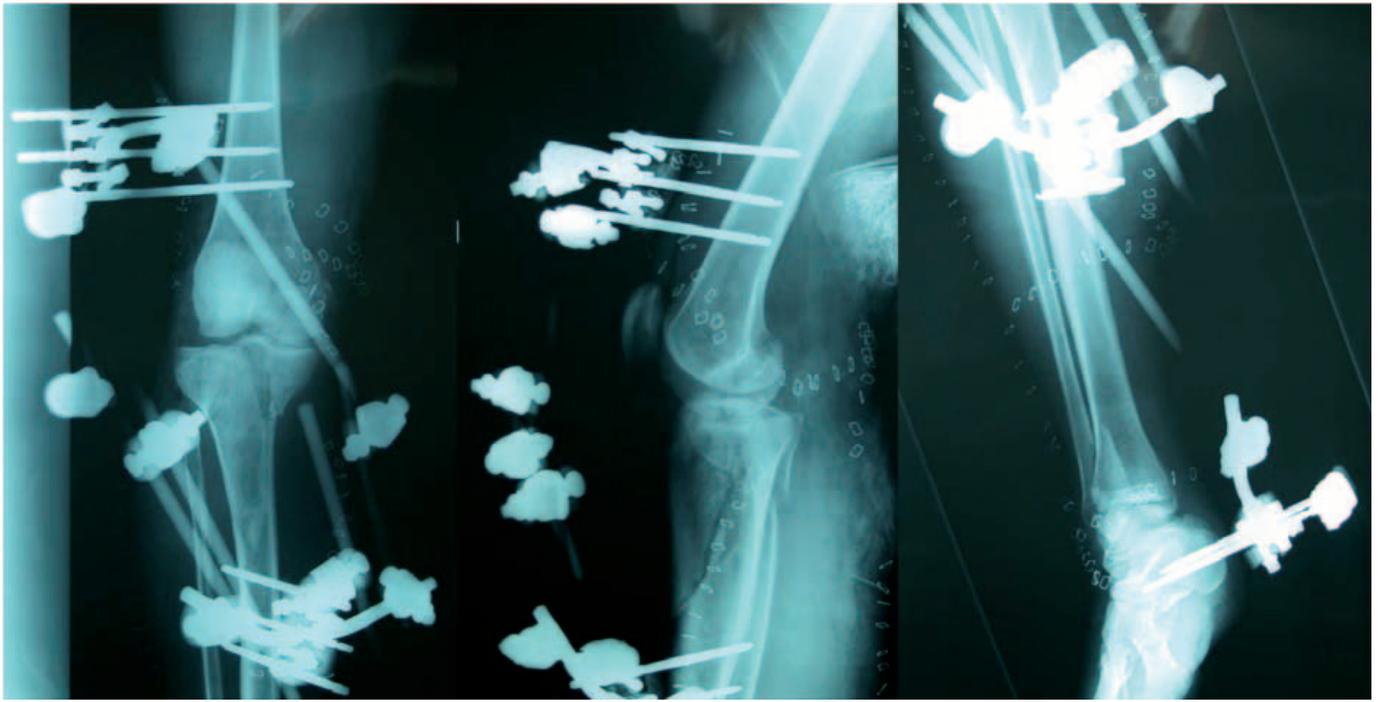


Figura 6. Fractura tibial proximal y distal asociado a gran lesión de partes blandas. Tratamiento con fijador externo transarticular.