



ORIGINAL

Estudio de citoquinas y proteínas de choque térmico en pacientes polifracturados

Study of cytokines and heat shock proteins in multiple fracture patients

Ortiz Espada A, Chana Rodríguez F, Tisner Madrid M L, Vaquero Martín J, Guisasola Zulueta M C

Hospital Gregorio Marañón. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Servicio de Anestesiología y Reanimación.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Valorar la repercusión y comportamiento de los niveles séricos de factores proinflamatorios con respecto a la aparición de complicaciones médico-quirúrgicas en pacientes politraumatizados.

Material y métodos: se incluyeron 18 pacientes politraumatizados, 10 hombres y 8 mujeres, con 2 o más fracturas óseas y un ISS >16, con edad media de 42 años y cuyo mecanismo lesional más frecuente fue el accidente de tráfico (44%). El valor medio del ISS fue de 26,83 y de 33,72 para el NISS.

Se recogieron datos demográficos, lesiones ocasionadas, intervenciones quirúrgicas realizadas, datos de evolución, complicaciones y secuelas. Se analizó en sangre, leucocitos, fibrinógeno, proteína C reactiva, TNF α , interleucina 1 β , interleucina 6, proteína de choque térmico HSP70i y anticuerpos antiHSP70i.

Resultados: Los valores de TNF α , tienen una curva ascendente, con un aumento de la pendiente a partir de las 48 horas del traumatismo. La IL-1, mostró el pico máximo en la primera medición inmediatamente después del traumatismo, para disminuir de manera progresiva. La IL-6 presentó cifras por encima de 500 pg/ml. Los niveles séricos elevados de HSP70i máximos en el momento inicial para disminuir en las siguientes 48 horas.

Conclusiones: Las curvas de reacción de factores proinflamatorios establecidas servirán de base para futuros estudios que los afiancen como biomarcadores de politraumatismo.

Palabras clave:

Politraumatismo, control de daños, citoquinas, proteínas de choque térmico.

Abstract

Objective: To evaluate the repercussion and behavior of the serum levels of proinflammatory factors in relation to the appearance of clinical-surgical complications in polytraumatized patients.

Material and methods: The study comprised 18 polytraumatized patients, 10 males and 8 females, with two or more bone fractures and an injury severity score (ISS) >16, and with a mean age of 42 years, in which traffic accidents were the main cause of injury (44%). The mean ISS was 26.83, with a new injury severity score (NISS) of 33.72. Demographic data were collected, together with information on the injuries produced, the surgical interventions, outcome, complications and sequelae. Blood tests were performed to record leukocyte count, fibrinogen, C-reactive protein, TNF α , interleukin 1, interleukin 6, heat shock protein HSP70i and antiHSP70i antibodies.

Results: The TNF α values showed an ascending tendency, with an increase in slope starting 48 hours after trauma. IL-1 in turn showed a maximum value on occasion of the first measurement immediately after injury, followed by a gradual decrease. IL-6 showed values above 500 pg/ml. Peak serum HSP70i elevation were recorded at first determination, followed by a decrease over the following 48 hours.

Conclusions: The established proinflammatory factor response curves will serve as a basis for future studies to consolidate them as biomarkers applicable to polytraumatized patients.

Key words:

Polytraumatism, damage control, cytokines, heat shock proteins.

Correspondencia

A. Ortiz Espada
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario Gregorio Marañón
ortiz.alejandro@terra.es



Introducción

Las lesiones derivadas de un traumatismo múltiple suponen unas pérdidas personales y socioeconómicas importantes. 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]. El cirujano ortopédico es clave en la minimización de las complicaciones fatales o posteriores secuelas derivadas del politraumatismo. En este sentido, ha habido una evolución en el manejo de este tipo de lesiones, dando lugar a las tendencias actuales denominadas «control de daños» (*damage control*), en las que se recomienda la estabilización precoz temporal de las fracturas de pelvis y huesos largos, hasta la resucitación y estabilización clínica del paciente, para posteriormente realizar la osteosíntesis definitiva [3].

De igual forma se han establecido escalas de valoración clínica que intentan predecir la evolución del paciente y la posibilidad de que éstos desarrollen complicaciones, lo cual resulta útil en la toma de decisiones terapéuticas, el cómo y el cuándo de la osteosíntesis.

Las limitaciones de cada escala en su aplicación y la variabilidad de cada paciente ha hecho que diversos autores en la literatura analicen factores biológicos implicados en la fisiopatología del politraumatismo con posibles biomarcadores. El grupo de los reactantes de fase aguda y, en menor medida, las citoquinas, se han estudiado como respuesta al traumatismo grave. Por otro lado existe un grupo de proteínas de estrés (SP), 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. Aunque se ha observado que aumentan su síntesis durante los procesos de agresión orgánica, su papel en el traumatismo grave no está aclarado.

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 médico-quirúrgicas.

Material y métodos

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. De los 18 pacientes incluidos en el estudio 10 fueron hombres y 8 mujeres, con una edad comprendida entre 18 y 77 años (promedio 42 años).

Los mecanismos traumáticos fueron agrupados en tres grupos: precipitación 22,2% (4 casos), atropello 33,3% (6

casos) y accidente de tráfico en vehículo de motor (ATF) 44,4% (8 casos).

Los criterios de inclusión fueron pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años que hubieran sufrido un traumatismo múltiple de alta energía y presentaran dos o más lesiones mayores en las que, al menos una, fuera una fractura del aparato locomotor con un Injury Severity Score (ISS) mayor de 16.

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

A través de la historia clínica se obtuvieron los datos demográficos, de mecanismo lesional, de tratamiento y de evolución de los pacientes: días de ingreso en Unidad de Reanimación y estancia hospitalaria total, transfusiones, complicaciones y secuelas.

A partir de las lesiones que presentaron los pacientes se calcularon las escalas de valoración ISS [4] y New Injury Severity Score (NISS) [5].

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 1) en el laboratorio central del hospital para determinación de leucocitos, fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR), y en el laboratorio de Biología Celular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, mediante técnicas de ELISA comercial, se determinaron Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), Interleucina 1 β (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), HSP70i y anticuerpos AntiHSP70i.

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



Tabla 1. Parámetros analíticos y cronograma de las mediciones realizadas

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 · (TNF·)	T3: 48 horas del traumatismo
Interleuquina 1β (IL-1β)	
Interleuquina 6 (IL-6).	
HSP 70i sérica	
Autoanticuerpos circulantes antiHSP 70i	

Tabla 2. Fracturas más frecuentes 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)

Tabla 3. Lesiones mayores no ortopédicas más frecuentes

Lesiones	N	% 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)

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.

Resultados

En los 18 pacientes del estudio se produjeron en total 93 lesiones, de las cuales 53 fueron fracturas del aparato locomotor. La media fue de 5,2 ($DE \pm 1,6$) lesiones por paciente y 2,9 ($DE \pm 1,3$) fracturas del aparato locomotor por paciente. De aquí en adelante hablaremos de 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,

global (9,6% de las lesiones) como dentro del grupo de las fracturas (17%). Entre las lesiones no osteoarticulares, 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 casos), el hemoneumotórax en el 38,9% (7 casos) y la lesión intracraneal en el 27,8% (5 casos). 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 un paciente (5,6%) (Tabla 2) (Tabla 3).

El valor medio de las escalas de valoración fue 26,83 para el ISS y 33,72 para el NISS.

Se realizaron un total de 59 intervenciones (Tabla 4), en 16 pacientes (88,9% del total), con un intervalo medio de tiempo de espera desde el momento del traumatismo de 12 días ($DE \pm 15$). El promedio de cirugías por paciente fue de 3,68.



Tabla 4. Tratamiento quirúrgico más frecuente

	XX
Osteosíntesis	
% Intervenciones	35,6%(21)
% Pacientes intervenidos	(N=59)
Promedio cirugías/paciente	75%(12)
Intervalo medio tiempo (días)	(N=16)
	1,75
	13(±6,50)
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)	13,75(±13,13)
Fijador externo	
% Intervenciones	11,7%(7) N=59
% Pacientes intervenidos	37,5%(6) N=16
Promedio cirugías/paciente	1,17
Intervalo medio tiempo (días)	0

La intervención quirúrgica más frecuente fue la osteosíntesis (35,6%) (Figura 1), en 21 casos, seguido de la limpieza y desbridamiento de heridas, 15,2%, en 9 casos y del fijador externo en el 11,7%, (7 casos) (Figura 2).

El 94,4% o 17 de los pacientes precisaron de ingreso en la unidad de Reanimación del centro, siendo la estancia media de 14 días (DE ± 12). En cuanto a la estancia media hospitalaria global de los pacientes fue de 40 (DE ± 28) días. Cabe destacar que el paciente que presentó el ingreso más corto (2 días) fue debido a fallecimiento.

De los 18 pacientes, el 94,4% (17 casos) precisaron transfusión de concentrados de hemáties, con una media de 7,76 (DE ± 4,25). Únicamente un paciente no precisó de este tipo de tratamiento durante su evolución. El 38,9% (7 casos) precisaron transfusión de plasma fresco congelado con una media de 3 (DE ± 1) unidades por paciente. Un solo paciente precisó la transfusión de 2 concentrados de plaquetas.

Durante la evolución tras el traumatismo aparecieron complicaciones en el 77,7% ó 14 de los pacientes. Éstos



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



Fig. 2. Fractura pélvica. Osteosíntesis definitiva.

Tabla 5. Complicaciones

Variable	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		
Paraplejía	1	Neurológicas 11,5%(3)	
Encefalopatía difusa	1		
Muerte encefálica	1		
ITU	2	Nefrourinarias 11,5%(3)	
Fracaso renal	1	Circulatorias 3,8%(1)	
Shock hemorrágico	1		
Muerte	1		
Necrosis heridas	2	Locales 34,6%(9)	
Infección heridas	4		
Úlceras por decúbito	2		
Infección sobre fracturas	1		

Tabla 6. Valores promedio de parámetros analíticos

	T0	T1	T2	T3
Leucocitos/mm ³	14523	10835	10733	10752
Fibrinógeno (mg/dl)	256,3	395,9	568,41	677,9
Proteína C Reactiva (mg/dl)	2,08	7,69	17,30	17,52
TNF α (pg/ml)	9,63	3,54	17,19	55,91
Interleucina 1 β (pg/ml)	2,06	1,61	0,93	1,00
Interleucina 6 (pg/ml)	111,83	142,47	116,86	94,48
HSP70i (pg/ml)	10,06	5,20	2,41	1,87
AntiHSP70i (microg/ml)	199,28	196,48	189,70	246,95

presentaron 26 procesos, con una media de 1,86 (DE \pm 1,16) por paciente (Tabla 5). La complicación más frecuente fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (11,5%) en 3 casos. Predominaron las complicaciones sistémicas (65,4%) en 17 pacientes frente a las locales, relacionadas de una manera directa con una región portadora de lesión derivada del traumatismo o de su manejo posterior, (34,6%) en 9 pacientes. Dentro de las complicaciones sistémicas, el aparato respiratorio fue el más afectado con un 34,6% (9 casos). De todas las complicaciones, el 42,3% (11 casos) fueron de tipo infeccioso. Destacamos que a pesar de encontrar que en el estudio un 20,7% (11 casos) del total de fracturas ortopédicas fueron abiertas, únicamente se produjo infección en una de ellas. Sólo un paciente sufrió como complicación fatal un *shock* hemorrágico y muerte cerebral, falleciendo a los 2 días del ingreso.

Con posterioridad al proceso evolutivo inicial y como procesos patológicos establecidos aparecieron 10 secuelas, en 9 pacientes (50%). Un único paciente presentó dos 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%) en 7 casos.

Los resultados medios de los valores de los parámetros analíticos se encuentran detallados en la tabla 6 (Figura 3).

Discusión

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 definitiva de

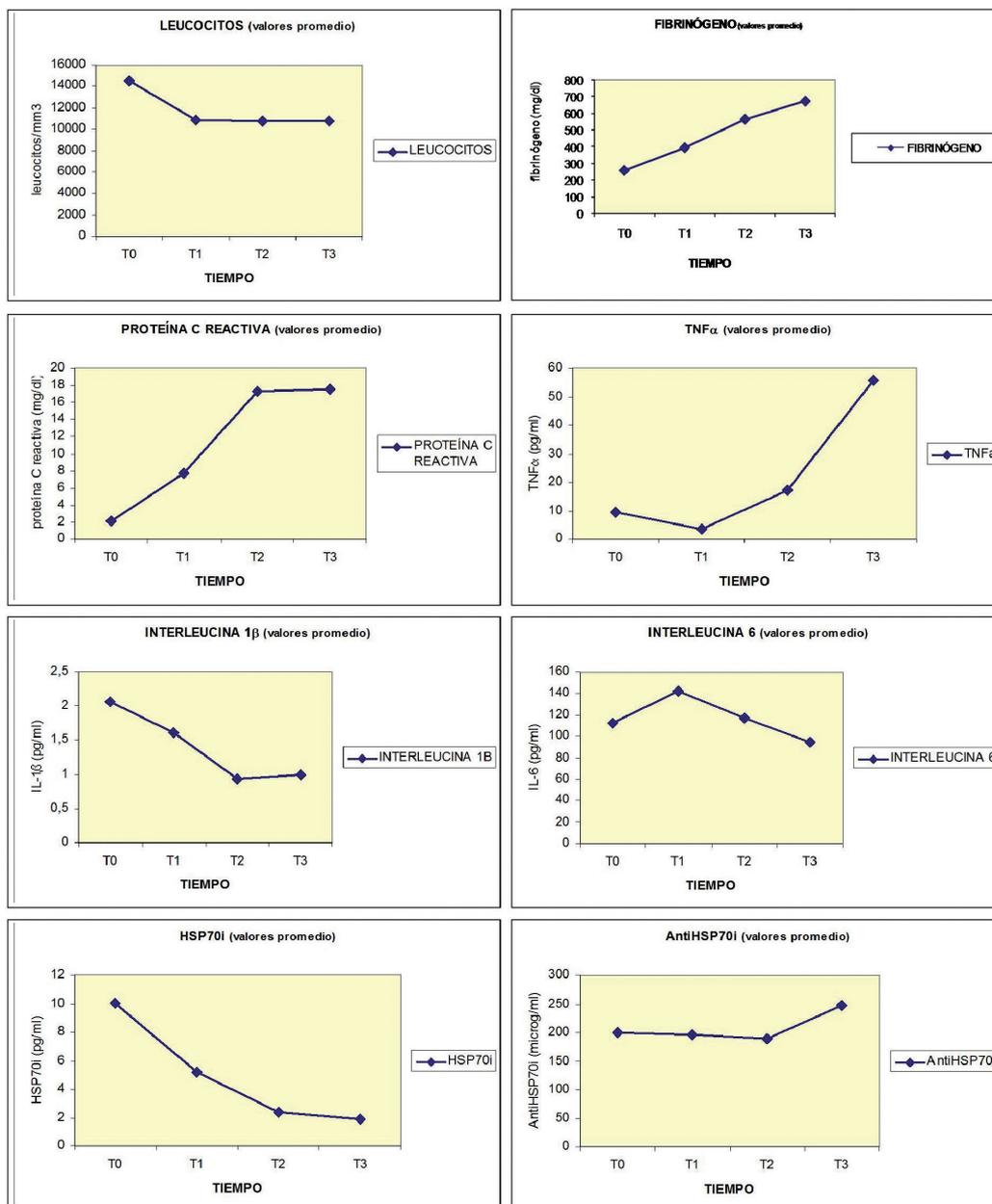


Fig. 3. Gráficos de parámetros analíticos.

todas las fracturas hacia la estabilización temporal precoz, resucitación y estabilización clínica del paciente, para posteriormente realizar una fijación definitiva de las fracturas que se denominó «control de daños» y fue inicialmente definido en el manejo del traumatismo abdominal penetrante [6]. En el control de daños en cirugía ortopédica hay tres

etapas diferenciadas, una inicial en la que se realiza un 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 [7]. 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 por riesgo de infección [8], aunque en nuestra serie no hemos documentado ningún caso.

La estancia media en 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 [9-12]. La literatura que analiza la evolución del tratamiento del politraumatizado pone de manifiesto las menores tasas de complicaciones respiratorias y fallo multiorgánico [10], nosotros tuvimos un único caso de embolismo graso y SDRA, y un caso de fallo multiorgánico secundario a *shock* hemorrágico.

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 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» [13].

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, la escala de coma de Glasgow, el ISS, el exceso de base y la tiempo de protrombina como los pronósticos más importantes para el desarrollo de complicaciones postraumáticas y muerte [14]. 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 [15].

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.

Como 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 (SRIS) y su fenómeno compensatorio, el Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Sistémica (SRAS), 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 (SDRA) o el fallo multiorgánico [16].

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 de la evolución de estos pacientes [17][18].

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 [19]. Incluso se han desarrollado modelos animales en los que se ha visto utilidad a la suplementación con fibrinógeno tras la inducción de una coagulopatía [20]. En nuestra serie de pacientes se ha observado un creciente y progresiva de los valores séricos de fibrinógeno desde el momento de llegada al hospital hasta las 48 horas.

La proteína C reactiva (PCR), además de en un traumatismo, puede aumentar 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 [21]. 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 [22].

La mayoría de los estudios del factor de necrosis tumoral α (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 [23]. 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.

La interleucina 1 β (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 [24]. 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 pronóstico se han realizado con pacientes sépticos, y éstos no han demostrado correlaciones potentes con la probabilidad de fallo multiorgánico o muerte [25].

La interleucina 6 (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 [26]. Pape et al. [27] afirma que la elevación precoz de IL-6 por encima de 500 pg/ml diferenciará a los pacientes susceptibles de desarrollar fallo multiorgánico. En las determinaciones de IL-1 β de nuestros pacientes se comportaron de manera similar, presentando el pico máximo en la primera medición inmediatamente después del traumatismo, para disminuir de manera progresiva. 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 [28]. 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.

La proteína de choque térmico 70i (HSP70i) es protagonista en la fisiopatología de la inflamación y la infección, siendo la familia de 70kDa, una de las más importantes [29]. 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 [30]. Por otro lado, Villar et al. [29] 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, 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 [31]. 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.

La aparición de autoanticuerpos antiHSP70i 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 [32]. Su implicación en la fisiopatología del politraumatismo no ha sido bien caracterizada, habiendo documentado su participación en la inflamación y la infección [32][33].

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 aunque sirve como 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. ■

Agradecimientos

Agradecimiento a Pablo Sanz Ruiz, sin cuya colaboración hubiera sido imposible completar el estudio y, también, al equipo de investigadores de los Servicios de Ciru-



gía Ortopédica y Traumatología y Anestesiología y Reanimación, del Hospital Gregorio Marañón, por su colaboración y apoyo en la recogida de datos durante el estudio. A los técnicos del laboratorio de Biología Celular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental por su riguroso trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MacKenie EJ, Morris JA, Smith GS, Fahey M. Acute hospital costs of trauma in the United States: implications for regionalized systems of care. *J Trauma* 1990; 30:1096-101.
- 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.
- Bose D, Tejwani NC. Evolving trends in the care of polytrauma patients. *Injury* 2006; 37:20-8.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14:187-96.
- 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.
- Rotondo MF, Schwab McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, et al. Damage control: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993; 35:375-83.
- Giannoudis PV. Aspects of current management. Surgical priorities in damage control in polytrauma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003; 85-B:478-83.
- Bhandari M, Zlowodzki M, Tornetta P 3rd, Schmidt A, Tempelman DC. Intramedullary nailing following external fixation in femoral and tibial shaft fractures. *J Orthop Trauma* 2005; 19:140-4.
- Payo J, Foruria AM, Munuera L, Gil Garay E. 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.
- Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, Zelle B, Garapati R, Grimme K, 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.
- 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.
- Balogh ZJ, Varga E, Tomka J, Süveges G, Tóth L, Simoka JA. 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; 17:508-12.
- Pape HC, Stalp M, van Griensven M. Optimal timing for secondary surgery in polytrauma patients: an evaluation of 4314 serious-injury cases. *Chirurg* 1999; 70:1287-93.
- Rixen D, Raum M, Bouillon B, Schlosser LE, Neugebauer E. 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.
- Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 1987; 715(Suppl):123-9.
- Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra FB. Secondary organ dysfunction: from clinical perspectives to molecular mediators. *Crit Care Clin* 1993; 30(Suppl):44-7.
- Pape HC, Schmidt RE, Rice J, van Griensven M, das Gupta R, Krettek C, 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.
- Stengel D, Bauwens K, Keh D, Gerlach H, Ekkernkamp A, Tauber R, et al. Prognostic value of an early soluble L-selectin (sCD62L) assay for risk assessment in blunt multiple trauma: a metaanalysis. *Clin Chemist* 2005; 51:16-24.
- Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanism of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67:202-9.
- Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2006; 97:460-7.
- Whicher JT, Evans SW. Acute phase proteins. *Hosp Update* 1990; 899-905.
- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24:185-8.
- Meduri GU, Kohler G, Headly S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995; 108:1303-14.
- Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: can they predict outcome? *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86-B:313-23.
- Riché FC, Cholley BP, Panis YH, Laisné MJ, Briard CG, Graulet AM, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* 2000; 28:433-7.



26. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans. *Arch Surg* 2000; 135:291-5.
27. Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gänsslen A, Hildebrand F, Zech S, 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.
28. Giannoudis PV, Smith RM, Evans RT, Ballamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: not predictive of septic complications. *Acta Orthop Scand* 1998; 69:184-8.
29. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JB, Kuliszewski M, Post M, Slutsky AS. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994; 22:914-21.
30. Weingartmann G, Oehler R, Derkits S, Oismüller C, Függer R, Roth E. HSP70 expression in granulocytes and lymphocytes of patients with polytrauma: comparison with plasma glutamine. *Clin Nutrition* 1999; 18:121-4.
31. Pittet JF, Lee H, Morabito D, Howard MB, Welch WJ, Mackersie RC. Serum levels of HSP72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma* 2002; 52:611-7.
32. Kim H. Diagnostic significance of antibodies to heat shock proteins. *Clin Chim Acta* 2003; 337:1-10.
33. Wang ZZ, Wang CL, Wu TC, Pan HN, Wang SK, Jiang JD. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke. *Am J Med* 2001; 111:654-7.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.