

6. Giraud R, Siegenthaler N, Park C, Beutler S, Bendjelid K. Transpulmonary thermodilution curves for detection of shunt. *Intensive Care Med.* 2010;36:1083–6.
  7. Morady F, Brundage BH, Gelberg HJ. Rapid method for determination of shunt ratio using a thermodilution technique. *Am Heart J.* 1983;106:369–73.
  8. Pearl RG, Siegel LC. Thermodilution cardiac output measurement with a large left-to-right shunt. *J Clin Monit.* 1991;7:146–53.
  9. Keller G, Desebbe O, Henaine R, Lehot JJ. Transpulmonary thermodilution in a pediatric patient with an intracardiac left-to-right shunt. *J Clin Monit.* 2011;25:105–8.
  10. Schwarzkopf K, Simon S, Preusler NP, Hüter L. Measurement of cardiac output in ventricular rupture following acute myocardial infarction-Pulmonary artery catheter vs transpulmonary thermodilution-A case report. *Middle East J Anesthesiol.* 2009;20:105–6.
- B. Hernández-Alonso\*, J.M. Martín-Cano, J.A. Noria-Serrano, I. Blanco-Sáez, A. Garrino-Fernández y S. Alárabe-Peinado
- Unidad de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz España*
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [ahb-631105@ono.com](mailto:ahb-631105@ono.com)  
 (B. Hernández-Alonso).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.12.005>

## Inmunodepresión tras la hemorragia subaracnoidea espontánea



### Immune depression after spontaneous subarachnoid hemorrhage

En las últimas décadas, los avances clínico-terapéuticos en la hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) se han centrado en evitar el resangrado, la hidrocefalia y el vasoespasmo sintomático<sup>1,2</sup>. No obstante, cabe resaltar que la mortalidad derivada de estas complicaciones neurológicas es similar a la de otras complicaciones médicas graves<sup>3</sup>. Concretamente, la presencia de complicaciones de orden infeccioso conlleva un impacto deletéreo en el curso de la enfermedad, aumentando la morbimortalidad y la estancia hospitalaria<sup>4</sup>.

Existen datos que indican una mayor susceptibilidad a la infección en los pacientes con HSA debido a un estado de inmunodepresión relativa inducida tras el daño cerebral<sup>5,6</sup>. Sin embargo, el conocimiento que existe en relación con estos cambios inmunológicos aún es escaso en esta afección. En el paciente neurocrítico suceden complejos mecanismos que generan modificaciones en el estado inmunitario a nivel sistémico, mediados principalmente por el balance entre 2 sistemas: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso autónomo. La sobreexpresión del sistema nervioso simpático, junto al eje hipotálamo-hipofisario, repercute de manera negativa sobre la respuesta inmune innata y adaptativa, provocando alteraciones en los sistemas de defensa antibacterianos. La liberación masiva de ACTH y noradrenalina tras el daño encefálico provoca linfopenia, disfunción linfocitaria y desactivación de monocitos, aumentando la susceptibilidad al desarrollo de neumonías y bacteriemias<sup>7</sup>. De esta forma, una vez se ha producido la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo de forma no traumática, encontramos trabajos observacionales que objetivan aumentos en la noradrenalina endógena. No obstante, cuando se ha evaluado la asociación entre dichos niveles de noradrenalina y ciertos marcadores proinflamatorios (IL-6, IL-8 o factores del complemento), o bien la presencia de estos últimos en sangre y en líquido

cefalorraquídeo, no se ha constatado una correlación entre los mismos<sup>8,9</sup>. Estos hechos reflejan el desconocimiento existente en la respuesta inmunomoduladora de la propia HSA, así como el posible paso de determinadas moléculas a través de la barrera hematoencefálica. Por otro lado, encontramos que la capacidad antiinflamatoria del sistema nervioso autónomo, mediada por la liberación de acetilcolina, está adquiriendo una mayor relevancia en estos últimos años. La eferencia del nervio vago controla el sistema inmune innato inhibiendo de forma parcial la liberación de citoquinas proinflamatorias y reduciendo la actividad macrofágica<sup>10</sup>. Esta modulación en la expresión de la respuesta inflamatoria sistémica tras el daño cerebral en la HSA podría minimizar sus efectos deletéreos. Por tanto, el desequilibrio entre la activación del sistema nervioso simpático y la falta de modulación del sistema nervioso autónomo dará lugar a una alteración funcional de neutrófilos, natural killers y linfocitos T, entre otros<sup>7</sup>.

Hasta la fecha, encontramos en la literatura muy pocos estudios que valoren *in vitro* la funcionalidad del sistema inmune tras la HSA. Tal y como se ha comentado previamente, la mayoría de ellos se han centrado en el recuento celular o en el análisis de factores subrogados al sistema inmune<sup>7-10</sup>. Sin embargo, conocer la capacidad de respuesta inmunológica ante los patógenos tras la rotura aneurismática nos mostraría de una forma fehaciente el grado de inmunoparálisis que puede existir en esta afección. Únicamente existen 2 estudios que hayan evaluado de forma específica la capacidad de respuesta del sistema inmune en la HSA. En primer lugar, destacar el trabajo de Sarrafzadeh et al., en el que incluyen de forma monográfica una serie de 16 pacientes con HSA<sup>5</sup>. En su trabajo los autores analizan mediante citometría subpoblaciones celulares (CD4, CD8, natural killers, linfocitos B), así como la expresión del antígeno DR monocitario. Por otro lado, testan la funcionalidad del sistema inmune mediante la expresión de TNF- $\alpha$  y citoquinas (IFN- $\gamma$ , IL-2) tras la exposición a endotoxinas y concanavalina A, respectivamente. El grupo alemán confirmó que el daño cerebral secundario a la HSA induce un estado de inmunodepresión que afecta a todos los grupos de pacientes, aunque en aquellos con una afectación neurológica mayor dicha situación no solo se prolongó más en el tiempo, sino que también se objetivaron mayores tasas de

infecciones respiratorias. Estas diferencias en la distribución de las diferentes poblaciones celulares y en las citoquinas fueron mayores a partir del quinto día de evolución del sangrado. Aunque el escaso tamaño muestral imposibilitó un análisis más preciso de las causas, los autores postulan en su trabajo la posibilidad de que el aumento de neumonías en los pacientes con mayor afectación neurológica pudiera estar relacionado con la falta de reactividad del sistema inmune. En segundo lugar, encontramos un estudio más reciente, del grupo de Deknuydt et al., en el que exploran el estado inmunitario tras la lesión cerebral mediante el análisis de una población mixta de pacientes con traumatismo craneoencefálico y HSA espontánea<sup>6</sup>. La evaluación del sistema inmune innato, así como la respuesta inmune adquirida, son analizadas mediante la capacidad de formación de granulomas *in vitro* frente a *Mycobacterium*. Deknuydt et al. objetivan que el daño cerebral reduce la capacidad inmunológica para formar granulomas y altera la capacidad de maduración de los mismos, y que las estructuras que los componen se encuentran pobremente diferenciadas (bajo recuento de natural killer y células T  $\gamma\delta$ ). Estos hallazgos eran, a su vez, más pronunciados en aquellos pacientes con infección respiratoria<sup>6</sup>.

En definitiva, a pesar de la importancia y magnitud de las complicaciones médicas de origen infeccioso tras la HSA, el papel de la inmunodepresión tras la misma se encuentra infraestudiado, máxime si lo comparamos con otras dolencias neurológicas, como el ictus isquémico<sup>7</sup>. Estas evidencias deben motivarnos al desarrollo de nuevos trabajos clínicos y experimentales, con un adecuado tamaño muestral, que traten de forma específica la situación del sistema inmune tras la HSA. De esta forma podríamos establecer nuevas estrategias terapéuticas, así como delimitar grupos de riesgo específicos. Desafortunadamente, los estudios disponibles en la actualidad no nos permiten un diagnóstico precoz de esta situación a la cabecera del paciente.

## Financiación

Los datos recogidos en este manuscrito fueron presentados y discutidos en el XLVIII Congreso Nacional de la SEMICYUC, en la sección Inmunodepresión temporal en el paciente neurocrítico. Este trabajo forma parte de la beca de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía titulada Nuevas Dianas Terapéuticas en la Patología Cerebral Hemorrágica Grave de Origen Aneurismático (Código PI-0136-2012).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Guerrero López F, de la LindeValverde CM, Pino Sánchez FI. General management in intensive care of patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Med Intensiva*. 2008;32:342–53.
- Muñoz-Sánchez MA, Murillo-Cabezas F, Egea-Guerrero JJ, Gascón-Castillo ML, Cancela P, Amaya-Villar R, et al. Emergency transcranial doppler ultrasound: Predictive value for the development of symptomatic vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage in patients in good neurological condition. *Med Intensiva*. 2012;36:611–8.
- Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:617–23.
- Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;62:80–7.
- Sarrafzadeh A, Schlenk F, Meisel A, Dreier J, Vajkoczy P, Meise IC. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:53–8.
- Deknuydt F, Roquilly A, Cinotti R, Altare F, Asehounne K. An in vitro model of mycobacterial granuloma to investigate the immune response in brain-injured patients. *Crit Care Med*. 2013;41:245–54.
- Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnag IU. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:775–86.
- Gruber A, Rössler K, Graninger W, Donner A, Illievich MU, Czech T. Ventricular cerebrospinal fluid and serum concentrations of sTNFR-I, IL-1ra, and IL-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000;12:297–306.
- Naredi S, Lambert G, Friberg P, Zäll S, Edén E, Rydenhag B, et al. Sympathetic activation and inflammatory response in patients with subarachnoid haemorrhage. *Intensive Care Med*. 2006;32:1955–61.
- Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*. 2005;19:493–9.

J.J. Egea-Guerrero\*, M.A. Muñoz-Sánchez y F. Murillo-Cabezas

*Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla/Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IBIS/CSIC), Universidad de Sevilla, Sevilla, España*

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [juanjoegea@hotmail.com](mailto:juanjoegea@hotmail.com), [juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es), [jjegeaguerrero@gmail.com](mailto:jjegeaguerrero@gmail.com) (J.J. Egea-Guerrero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.12.006>