

# Inmunidad e inflamación en el proceso quirúrgico



Ana López-Bago<sup>a</sup>, Rafael Eduardo González Reyes<sup>a</sup>,  
José Eduardo Ruíz Santana<sup>a</sup>, Jesús Rivera Jiménez<sup>a\*</sup>

## Resumen

Todo acto quirúrgico implica un traumatismo directo al organismo, porque expone moléculas que normalmente no se encuentran en el medio extracelular, a las cuales el sistema inmune puede reconocer, e iniciará una respuesta inflamatoria aguda, con la consecuente producción de proteínas mensajeras llamadas citocinas proinflamatorias. Éstas se encargan de generar cambios en el tejido conectivo y el sistema vascular, lo que origina una vasodilatación que ocasiona la salida de líquido al espacio extracelular, lo que permitirá llegar al sitio de la lesión a los leucocitos y proteínas efectoras solubles, con el fin de responder al estímulo agresor mediante mecanismos innatos y adaptativos. Una vez que el estímulo agresor ha sido controlado, la respuesta fisiológica normal llevará a la producción de mediadores antiinflamatorios que permitan realizar una adecuada reparación tisular para llevar a los tejidos lesionados por el proceso quirúrgico a su estado normal.

**Palabras clave:** Cirugía, inflamación, respuesta inmune, reparación tisular.

## Immunity and inflammation in the surgical act

### Abstract

Every surgical procedure results in a direct trauma to the organism because of an exposure to molecules that are not normally found in the extracellular environment, yet they can be recognized by the immune system and initiate an acute inflammatory response resulting in the production of messenger proteins called pro-inflammatory cytokines. This will produce changes in the connective and vascular tissues, leading to vasodilation and afterwards, the release of fluid into the extracellular space, allowing leukocytes and the soluble effector proteins to reach the injury in order to respond to the aggressor's stimulus with innate and adaptive mechanisms. Once the aggressor's stimulus has been controlled, the normal physiological response will lead to the production of anti-inflammatory mediators that will allow an adequate tissue repair. In this way, the injured tissues by the surgical lesion will return to its normal state.

**Key words:** Surgery, inflammation, immune response, tissue repair.

<sup>a</sup>Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

\*Correspondencia: Jesús Rivera Jiménez.

Correo electrónico: marviniko@unam.mx

Recibido: 03-mayo-2017. Aceptado: 05-enero-2018.

## INTRODUCCIÓN

Todo proceso quirúrgico implica un traumatismo directo para el organismo, lo cual perturba su homeostasis e inicia un proceso inflamatorio que tiene

**Tabla 1.** Tipos de cirugía con base en el grado de invasión que generan en el organismo y ejemplos de cada una de ellas

Tipo de cirugía	Descripción	Ejemplos
Cirugía abierta	Requiere incisiones largas o profundas para acceder a la cavidad o a la estructura anatómica de interés	• Laparotomía
Cirugía de mínima invasión	Involucra incisiones quirúrgicas pequeñas por donde se introducen los instrumentos quirúrgicos hacia la cavidad o estructura a explorar	• Laparoscopia • Endoscopia • Técnicas guiadas por catéter

como objetivo reclutar células del sistema inmunitario y proteínas plasmáticas para hacer frente al estímulo agresor, con el fin de contenerlo o eliminarlo, e iniciar los mecanismos que permitan reparar la integridad del tejido y mantener la homeostasis del individuo<sup>1,2</sup>.

Una forma de clasificar al proceso quirúrgico (**tabla 1**) es con base en el grado de invasión que éste genera en el organismo. De manera general se tienen 2 grandes tipos: cirugías abiertas, como la laparotomía, y cirugías de mínima invasión, como la laparoscopia, endoscopia y técnicas guiadas por catéteres<sup>3,4</sup>. Aunque la respuesta inflamatoria que monta el cuerpo humano frente a una agresión o un estímulo que exista dentro del acto quirúrgico generalmente parece similar, la respuesta generada en las cirugías de mínima invasión, como las laparoscópicas, cuenta con varias diferencias comparada con la respuesta que se origina en los procesos quirúrgicos más agresivos. La primera es de menor intensidad, debido a situaciones que reducen la fuerza de la respuesta inmune, como lo es la reducción en la manipulación de los órganos, incisiones quirúrgicas más pequeñas, menor dolor y disminución de la pérdida sanguínea<sup>5,6</sup>.

Los egipcios describieron las características clínicas de la inflamación, pero fue Celso, en Roma, quien las enumeró (por lo que la tétrada recibe su nombre): calor, dolor, rubor y tumor. Más tarde Virchow agregó un quinto signo fundamental para definir la clínica: pérdida o disminución de la función. Es importante recordar que si bien el proceso inflamatorio tiene como fin reparar los tejidos dañados y dar lugar al proceso de cicatrización, la

inflamación excesiva o descontrolada es dañina para el organismo, ya que puede dar origen a distintas enfermedades de índole inmunológico, como daño tisular irreparable o una liberación excesiva de citocinas que dé origen a una respuesta inflamatoria sistémica, lo cual puede llevar a una falla generalizada del organismo<sup>1,2</sup>.

#### RECONOCIMIENTO DEL DAÑO TISULAR POR EL SISTEMA INMUNE

Una intervención quirúrgica implica un proceso en el organismo en el que irremediablemente se alteran las barreras naturales que permiten mantener aislado el medio externo del interno; se modifica la integridad anatómica del individuo y se provoca lesión y traumatismo en diferentes estructuras, generalmente de manera intencionada, la cual depende del tipo de cirugía (las cirugías “abiertas” producen un mayor traumatismo, mientras que las de “mínima invasión” suelen disminuir estos efectos).

Las células del sistema inmune (y otros tipos celulares) tienen la capacidad de reconocer moléculas o señales asociadas con daño celular o tisular; esto se logra a través de diversas familias de receptores conocidas como “receptores de reconocimiento de patrones” (PRR, por sus siglas en inglés). Si bien, estas moléculas se describieron inicialmente como un mecanismo para el reconocimiento de patógenos (y particularmente, de algunas moléculas asociadas a ellos, llamadas patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP), en fechas más recientes se ha descubierto que diversas señales asociadas con daño (como la presencia de adenosintrifosfato [ATP] extracelular, radiación ultravioleta o depósito de

cristales inorgánicos) pueden activar estos mismos receptores, iniciando la activación de una respuesta inflamatoria. Estas moléculas se conocen como “patrones moleculares asociados a daño” (DAMP) o “alarminas”<sup>1,2,7</sup>.

Los PRR más estudiados corresponden a la familia de los receptores tipo Toll, cuyos principales ligandos corresponden a diversos PAMP, por ejemplo, el lipopolisacárido, peptidoglicano o ácido ribonucleico (RNA) de doble cadena. Sin embargo, no únicamente las moléculas derivadas de agentes patógenos pueden ser reconocidas por estos receptores; diversos DAMP provenientes de las células dañadas del mismo organismo tienen la capacidad de activar a estos receptores. Los DAMP mejor estudiados en el proceso quirúrgico provienen de diversos proteoglicanos solubles (resultado de la alteración de la matriz extracelular) o fragmentos de hialuronato, que pueden activar a distintos PRR, como TLR2 o TLR4, e iniciar la activación de diversas células, lo que finalmente resulta en la producción de citocinas proinflamatorias, característicamente interleucina 1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Un claro ejemplo de esto es también la proteína nuclear HMGB1 (*high-mobility group box 1*), liberada secundariamente a un traumatismo o a necrosis, que tiene la capacidad de activar a los receptores TLR2, TLR4 y TLR9 e iniciar una cascada de señales inflamatorias<sup>1,2,7</sup>.

Los receptores tipo NOD son otra familia de PRR que también participan en el reconocimiento de diversas señales de daño celular, como el cambio en las concentraciones de potasio intracelular o la presencia de ATP extracelular, asociados a una alteración en la membrana plasmática. Estos receptores (en particular los receptores como NLRP3) tienen la capacidad de formar un complejo supramolecular conocido como *inflammasoma*, que mediante la activación de caspasa 1, activa a las citocinas IL-1 $\beta$  e IL-18 para que puedan ser liberadas al medio extracelular, estas citocinas también tienen una función proinflamatoria<sup>1,2</sup>.

Las lectinas tipo C (CLR) también participan en el reconocimiento del daño tisular, como la lectina Mincle, que puede detectar proteínas ribonucleares liberadas en procesos de muerte celular diferentes

a la apoptosis, lo cual favorece también un proceso de reclutamiento de los neutrófilos<sup>1,2</sup>.

Diversos componentes mitocondriales se han visto asociados a la activación de señales inflamatorias, debido a la presencia de componentes bacterianos como parte de su estructura (lo que nos orienta a la teoría de su origen como células bacterianas), como son el ácido desoxirribonucleico (DNA) circular con secuencias CpG (reconocidas por TLR9), péptidos formilados (reconocidos por receptores FPR, que favorecen la quimiotaxis de células inflamatorias), y el propio ATP, que ya fue mencionado previamente. Estos componentes también son liberados al medio extracelular después de un traumatismo o a la muerte celular por necrosis, lo que representa un fuerte estímulo para iniciar una respuesta inflamatoria aguda<sup>1,2</sup>.

Si bien el reconocimiento de las alarminas o DAMP se asocia con la activación de señales inflamatorias, es importante reconocer que también tienen la capacidad de iniciar señales antiinflamatorias, principalmente por el reconocimiento de la adenosina o ATP extracelulares por receptores purinérgicos. Este reconocimiento tiene la capacidad de inhibir la activación de neutrófilos y linfocitos T, así como favorecer la activación del macrófago de manera alternativa, lo que conduce a la producción de citocinas como TGF- $\beta$ , lo que favorece procesos de reparación tisular<sup>7-9</sup>.

## INFLAMACIÓN AGUDA EN EL PROCESO QUIRÚRGICO

La inflamación aguda es la respuesta rápida ante la lesión, su función principal es liberar factores locales para reclutar a las células y los mediadores necesarios para reparar el daño lo más pronto posible. Para que exista un correcto reclutamiento, tiene que ocurrir –de forma simultánea– una serie de procesos distintos, entre ellos la liberación de proteínas solubles, que funcionarán como mediadores químicos de los cambios vasculares y celulares que mediarán la respuesta inflamatoria<sup>1,2,10</sup>.

Dentro de estas proteínas se encuentran las citocinas, que son una clase específica de moléculas de bajo peso molecular, producidas por diversas células. Las citocinas que se encargan de mediar la

respuesta inflamatoria son principalmente la IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-10, esta última principalmente para regular la respuesta<sup>1,2</sup>.

Dentro de éstas se ha observado que la IL-6 tiene una importancia indispensable en el proceso quirúrgico, porque se observan concentraciones elevadas en sangre posterior al traumatismo y se ha demostrado que su concentración está relacionada con el grado de lesión<sup>11,12</sup>. Esta citocina se secreta por los macrófagos y los linfocitos T; su estructura química permite que cruce la barrera hematoencefálica, por lo que es un mediador en el incremento de la temperatura corporal. El receptor de la IL-6 (IL-6R) se expresa en hepatocitos, monocitos, linfocitos B y monocitos; tras la unión con su receptor la IL-6 estimula la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de otras citocinas proinflamatorias. Los procesos quirúrgicos menos invasivos, como la laparoscopia y cirugías de corta duración pueden disminuir las concentraciones de esta proteína<sup>1,2,11</sup>.

La IL-1 es una familia de 11 proteínas con potente actividad proinflamatoria. Son secretadas principalmente por macrófagos, monocitos, fibroblastos, linfocitos B, células NK, células epiteliales y dendríticas. IL-1 $\beta$  no se encuentra en células sanas, se secreta tras la activación celular iniciada por un estímulo inflamatorio; también induce fiebre y estimula la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno (lo que permitirá la adecuada activación de una respuesta inmunitaria adaptativa), favorece también la secreción de otras citocinas proinflamatorias y la fagocitosis por macrófagos; así como la producción de histamina por los basófilos<sup>13</sup>.

Al realizar un trauma quirúrgico, las células dañadas secretan IL-1 y ácido úrico, estimulando así la respuesta inflamatoria y el aumento del daño en la zona. Las células dañadas iniciarán un proceso de muerte, que estimulará la secreción de esta interleucina y de otras proteínas como el factor inducible por hipoxia (HIF), que estimulará la secreción de más IL-1 por la célula dañada y las que se encuentren cerca. Esto a su vez inducirá la producción de quimiocinas y el incremento de moléculas de adhesión tanto en los leucocitos como en el endotelio vascular<sup>14</sup>.

El TNF- $\alpha$  es una proteína secretada principalmente por macrófagos y monocitos; es un potente mediador de la respuesta inflamatoria al que se le han atribuido también propiedades bactericidas y tumorocidas. Media la activación de la cascada de coagulación, la migración celular, fagocitosis e incrementa la expresión de moléculas de adhesión, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, glucocorticoides y eicosanoides. Se ha observado que en las 4 horas posteriores a la cirugía existe un incremento en las concentraciones de TNF- $\alpha$  y de otras moléculas, como la IL-8<sup>13,15</sup>.

El proceso inflamatorio iniciado debe ser regulado; para esto existen diversas citocinas que restablecen al sistema y son llamadas citocinas antiinflamatorias. Dentro de este grupo se encuentra la IL-10, que es una familia de citocinas secretadas principalmente por monocitos, linfocitos, principalmente los linfocitos T reguladores y linfocitos del subtipo Th2. Esta citocina bloquea la formación del factor de transcripción NF-kB, con lo que se inhibe la activación celular y la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ . En el proceso quirúrgico, después de un estado inflamatorio sistémico, se observa una respuesta antiinflamatoria, con la consecuente elevación de IL-10 al décimo día postquirúrgico<sup>15</sup>.

En condiciones fisiológicas el endotelio vascular mantiene un ambiente anticoagulante. Ante la presencia de un daño, el endotelio vascular cambia esta conformación a un estado procoagulante, lo que produce la creación de un trombo sanguíneo que disminuye la hemorragia y el reclutamiento de células del sistema inmune que evitan la entrada de agentes externos<sup>16</sup>.

La vasoconstricción inmediata, seguida de la vasodilatación, es la primera manifestación de la inflamación. Resulta en un incremento en el flujo sanguíneo, lo que clínicamente se observa como calor y eritema, así como una reducción en la velocidad del flujo sanguíneo local. La vasodilatación se induce por los mediadores locales, que actúan sobre el músculo liso vascular. La histamina es una amina idazólica, producida principalmente por los mastocitos presentes en el tejido conjuntivo. Está preformada en los gránulos de éstos y se libera tras

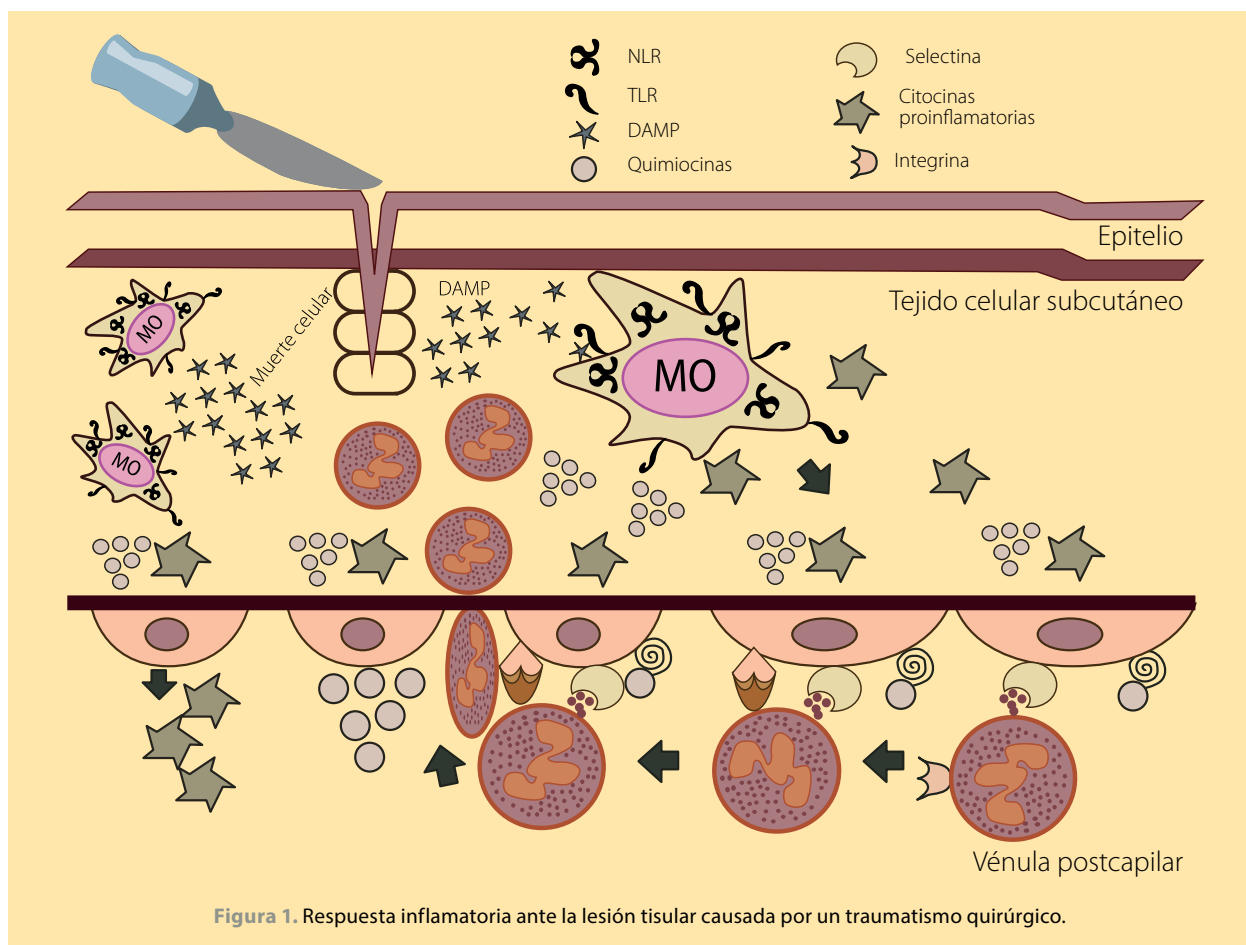
el estímulo traumático. Actúa en la microcirculación uniéndose a los receptores  $H_1$  de las células endoteliales, e incrementa la permeabilidad de los hiatos venulares. El óxido nítrico, es otro mediador local que se produce por los macrófagos y promueve la vasodilatación<sup>1,2,17</sup>.

Posterior a la vasodilatación se inicia un incremento de la permeabilidad vascular, lo que resulta en la salida de líquido y proteínas del torrente sanguíneo al espacio extravascular, que se manifiesta clínicamente como edema. Para que exista una extravasación es necesario que se formen hiatos en las paredes vasculares, lo que es causado por mediadores químicos (histamina, bradisinina, leucotrienos, sustancia P, IL-1, IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$ ), que al unirse a sus receptores inducen una reorganización del citoesqueleto, y ocasionan una contracción celular que deja un espacio entre las células que conforman el endotelio, permitiendo a los leucocitos llegar al sitio de la lesión<sup>1,2,13</sup>.

Las elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias y los cambios vasculares en la zona de lesión ocasionan el reclutamiento de células del sistema inmunitario. La vasodilatación local promueve la estasis sanguínea, lo que incrementa la marginación de leucocitos en la pared de los vasos sanguíneos, se favorece así el rodamiento de éstos sobre el endotelio hasta que finalmente se adhieren de manera estable, para poder migrar por los espacios intercelulares hacia el tejido circundante. Para que inicie este proceso, es necesario que el endotelio se active y redistribuya algunas moléculas que ayudarán al leucocito a su adhesión. La histamina, la trombina y el factor activador plaquetario, estimulan la redistribución de la selectina P desde los cuerpos de Weibel-Palade (almacén intracelular) a la superficie celular<sup>1,2,10</sup>. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 secretados por macrófagos inducen la expresión de selectina E. El leucocito en su membrana expresa Sialyl-Lewis X, el cual se va a fijar a las selectinas del endotelio, lo que da una unión relativamente débil y promueve el rodamiento del leucocito sobre el endotelio. Las proteínas secretadas por macrófagos inducen también la expresión de las moléculas de adhesión VCAM e ICAM en el endotelio. Los leucocitos inician su activación causando un cambio estructural en las proteínas de



su superficie llamadas integrinas, lo que ocasiona una fuerte unión de estas con las moléculas de adhesión endoteliales. Tras esta unión, las células dejan de rodar y se adhieren firmemente a la pared para iniciar el proceso de trans migración o diapédesis. Una vez fuera del vaso sanguíneo es necesario que el leucocito migre al sitio de lesión mediante un proceso llamado quimiotaxis, en el que diversas sustancias, secretadas por las células dañadas y proteínas plasmáticas actúan como quimioatrayentes al unirse a receptores transmembranales del leucocito. Una vez en el sitio de lesión, las células reclutadas se activan para realizar su función correctamente y secretan citocinas que regulan e incrementan la reacción inflamatoria. Las células dendríticas, plaquetas, mastocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T son los principales moduladores de la respuesta inflamatoria<sup>1,2,17</sup>.



Las células dendríticas son presentadoras de antígeno y se encuentran principalmente en los tejidos que tienen contacto con el exterior, por lo que son las primeras en responder ante un objeto extraño en el organismo. Toman al antígeno, lo procesan y lo presentan a los linfocitos T. También regulan la respuesta inmune con la secreción de quimiocinas. En el segundo y tercer día posquirúrgico, se ha observado un incremento de estas células en el sitio de la intervención.

Las plaquetas son fragmentos celulares provenientes de megacariocitos. Su principal función es la hemostasia y formación de trombosis, sin embargo también tienen un papel fundamental en las primeras etapas de la inflamación aguda. Tienen receptores propios de la inmunidad innata, como el TLR4, que tras la unión a distintos PRR causará la activación de otras células<sup>1,2,10,18</sup>.

Los neutrófilos son las primeras células en llegar al sitio de la lesión. Son células de vida de unas cuantas horas, sin embargo si su activación continúa pueden vivir más tiempo. Los neutrófilos, una vez activados, tienen varios sistemas microbicidas, dentro de los que destacan los intermediarios reactivos de oxígeno, liberación de enzimas proteolíticas de sus gránulos y la creación de redes de DNA (trampas extracelulares del neutrófilo o NET), con las que pueden inmovilizar microorganismos para que posteriormente sean eliminados.

Al llegar a los tejidos, los monocitos circulantes se diferencian en macrófagos, que son los mayores efectores de la inmunidad innata, pues fagocitan a los microorganismos y células apoptóticas tras el reconocimiento por medio de TLR, para posteriormente presentarlo a los linfocitos y poder activar



la respuesta inmune adaptativa. La activación de los macrófagos necesita de la presencia de IFN- $\gamma$  y causa la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, que incrementan el estado inflamatorio del sitio de lesión. Una subpoblación de macrófagos diferente (llamados macrófagos M2) son células que participan en la resolución del proceso y en la remodelación de la matriz extracelular para la recuperación del tejido dañado<sup>1,19,20</sup>. La **figura 1** es una representación gráfica de todo el proceso descrito.

En etapas posteriores, las células de la respuesta inmune innata activan a los linfocitos que son las responsables de una respuesta inmune adaptativa, la cual es específica para el antígeno que se está intentando eliminar. Los linfocitos, en particular la subpoblación de células T cooperadoras, se diferencian en diversas subpoblaciones, dependiendo del patrón de citocinas que secreten. Se ha observado que cuando el estímulo inflamatorio es un traumatismo, la respuesta se polariza a una estirpe de linfocitos Th2, por lo que hay una relativa inmunosupresión de la respuesta adaptativa. Esta estirpe linfocitaria se diferencia en presencia de IL-4 del medio; por lo tanto, la pregunta inicial sería ¿cuál es el proceso que lleva a esta diferenciación en un traumatismo quirúrgico? Esta pregunta aún requiere una respuesta.

Sin embargo, es bien sabido que esta subpoblación de linfocitos T secreta un patrón específico de citocinas, por ejemplo, la IL-4, IL-5 e IL-13; como consecuencia, se inhibirá la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de macrófagos, pues disminuye la cantidad de IFN- $\gamma$  del medio, lo que puede resultar en un incremento en el riesgo de sufrir una infección postquirúrgica. Se ha observado también que la cantidad de IL-2 (que regula la actividad de los linfocitos) producida por las células circundantes al sitio de cirugía se encuentra disminuida, sin embargo, se ha observado un mayor número de linfocitos circulantes con mayor expresión de CD69 en los días 2-4 postoperatorios, lo que habla de un incremento en la activación de los linfocitos en el sitio de lesión<sup>21</sup>.

Como se describió previamente, la respuesta inflamatoria que se desencadena durante el proceso

quirúrgico es diferente de acuerdo con el tipo de cirugía realizada. Se ha encontrado evidencia de que citocinas con acciones proinflamatorias como la IL-6, IFN- $\gamma$  y MCP-1 se encuentran con mayor concentración en cirugías más agresivas, como la laparotomía<sup>5,6</sup>. Además, en los procesos quirúrgicos laparoscópicos se induce en el paciente un neumoperitoneo con CO<sub>2</sub>, gas que inhibe la activación de los macrófagos peritoneales, la migración de células polimorfonucleares, la quimiotaxis y la producción de radicales libres, lo que contribuye a una respuesta inflamatoria aguda menos intensa observada en este tipo de procedimientos<sup>22-24</sup>.

### CONSECUENCIAS DEL PROCESO INFLAMATORIO

Después de la activación de una respuesta inflamatoria secundaria a una lesión o daño tisular, la consecuencia fisiológica normal es la activación de una respuesta de reparación, lo que implica también la producción de mediadores antiinflamatorios, que permitan regresar al tejido a su estado normal.

La reparación tisular inicia desde etapas tempranas del proceso, con la activación de la cascada de coagulación, y ocurre a la par de las señales de inflamación; esto permite limitar la activación de la respuesta inflamatoria; así como iniciar la reparación a nivel de los endotelios vasculares que hayan sido dañados inicialmente. Ante la lesión quirúrgica traumática se inicia también el proceso de organización del tejido conectivo dañado, que se conoce como cicatrización, lo cual implica la activación de células como macrófagos, que se encargan de fagocitar restos celulares y producir citocinas que actúan en conjunto con otros estímulos antiinflamatorios para activar a los fibroblastos, principales responsables de la producción de matriz extracelular para la reparación tisular.

Algunos estímulos inflamatorios no concluyen en la reparación tisular exitosa y condicionan la aparición y acumulación de exudado purulento; a su vez pueden causar más inflamación o delimitarse, convirtiéndose en un sitio que puede favorecer el desarrollo de infecciones posteriores. La cicatrización anómala es otra consecuencia no deseada de este proceso, con la acumulación de tejido conectivo de

manera exagerada y no ordenada, lo que llevará a la aparición de cicatrices hipertróficas y queloides, con la disfunción estética y funcional correspondientes. Finalmente, si el estímulo lesivo no cesa, la respuesta inflamatoria se torna crónica, con un cambio en las poblaciones celulares participantes (inicialmente neutrófilos que serán sustituidos por mononucleares como linfocitos y macrófagos), acompañado del desarrollo de mayor daño tisular, angiogénesis, fibrosis, lo cual se refleja en una mayor disfunción del tejido inflamado.

De acuerdo con la magnitud del estímulo de daño (traumático, infeccioso o quirúrgico), la respuesta inflamatoria puede extenderse e iniciar una serie de cambios vasculares y metabólicos en todo el organismo que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)<sup>8</sup>.

Clínicamente, el SIRS se caracteriza por la presencia de, al menos, 2 de los siguientes datos: fiebre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia ( $> 90$  latidos por minuto), taquipnea ( $> 24$  respiraciones por minuto,  $\text{PaCO}_2 < 32$  mm Hg o ventilación mecánica) y leucocitosis ( $> 12,000/\text{mL}$ ), leucopenia ( $< 4,000/\text{mL}$ ) o  $> 10\%$  de células inmaduras. La activación de la respuesta inmune por el estímulo quirúrgico o la condición médica subyacente (neoplasia, infección, daño tisular), inicia una respuesta inflamatoria aguda de manera sistémica, secundaria a la liberación de mediadores vasoactivos y la producción de diferentes citocinas. En casos severos, la activación endotelial y de factores de coagulación séricos favorecen la formación de trombos, con lo que puede ocurrir oclusión de los vasos sanguíneos en distintos órganos, cuadro conocido como coagulación intravascular diseminada, lo que origina también un agotamiento de estos factores de coagulación y el desarrollo de una coagulopatía por consumo, con el consecuente riesgo de hemorragias espontáneas<sup>8</sup>.

Debido a las consecuencias patológicas que tiene el mantener una respuesta inflamatoria activada, es importante que el sistema inmune cuente con mecanismos reguladores de la misma. En paralelo a la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células del sistema inmune, se inicia la activación de una respuesta que permita controlar

este proceso, conocido como reacción antiinflamatoria compensatoria (CARS), caracterizada por la producción de citocinas como IL-10 y TGF- $\beta$ , que contribuyen a la disminución de la activación de las células inflamatorias, y a su vez favorecen los mecanismos de reparación tisular<sup>25</sup>. El sistema endocrino juega un papel fundamental en esta respuesta, ya que la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal induce la liberación de cortisol, que tiene un potente efecto antiinflamatorio<sup>26</sup>. Una consecuencia patológica de este tipo de reacción ocurre cuando la respuesta compensatoria se activa de manera exacerbada (ya sea por un estímulo inflamatorio muy intenso, que lleve a los linfocitos a un estado de falta de respuesta ante las señales de activación, conocido como anergia), lo que condiciona la aparición de un estado de “inmunoparálisis”<sup>27</sup>, que dificulta la activación de células importantes en los mecanismos de defensa normales (como linfocitos T y macrófagos) y se ven alterados los mecanismos de reparación tisular. Estos casos suelen ser más frecuentes ante un estímulo infeccioso muy intenso, presente de manera sistémica dentro de la circulación sanguínea, por lo que es un cuadro característico en pacientes con choque séptico<sup>28</sup>.

## CONCLUSIONES

El proceso quirúrgico produce un claro desequilibrio en el sistema inmunológico, pues ante la pérdida de continuidad de los tejidos, se exponen moléculas que indican que ha ocurrido un daño celular (DAMP), claros ejemplos son la proteína nuclear HMGB1, diversos componentes mitocondriales y material genético; estas moléculas serán reconocidas por diversos receptores celulares, como por ejemplo los TLR, y causarán una activación celular desencadenando una respuesta inflamatoria, la cual tiene como fin reparar los tejidos dañados y dar lugar al proceso de cicatrización. Para que esto ocurra es necesario que se liberen diversas citocinas proinflamatorias, dentro de estas se ha encontrado que la IL-6 tiene una importancia indispensable en el proceso quirúrgico, observándose concentraciones elevadas después del traumatismo; de la misma forma, al realizar un trauma quirúrgico, las células dañadas secretan IL-1 y ácido úrico, lo que estimula



la respuesta inflamatoria e incrementando el daño en la zona.

Para regular esta respuesta y que el sistema regrese a su estado de homeostasis, es necesario que se secreten citocinas antiinflamatorias, se ha observado un incremento de la IL-10 al décimo día postquirúrgico, así como una relativa inmunosupresión de la respuesta adaptativa y una polarización de la respuesta hacia una estirpe de linfocitos Th2.

Esto es esencial e inherente a cualquier proceso quirúrgico, por lo que es necesario considerar estos procesos para obtener una resolución más rápida y favorable de la cirugía. ●

## REFERENCIAS

1. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7<sup>th</sup> Philadelphia: Elsevier; 2012.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8va. Barcelona: Elsevier; 2010.
3. Fitch K, Engel T, Bochner A. Cost Differences Between Open and Minimally Invasive Surgery. *Manag Care*. 2015; 24(9):40-8.
4. Terrence MF, Joseph AL, Bijan JB, Candace LG. Comparison of the clinical and economic outcomes between open and minimally invasive appendectomy and colectomy: evidence from a large commercial payer database. *Surg Endosc*. 2010;24:845-53.
5. Skjold Kingo P, Palmfeldt J, Nørregaard R, Borre M, Jensen JB. Perioperative Systemic Inflammatory Response following Robot-Assisted Laparoscopic Cystectomy vs. Open Mini-Laparotomy Cystectomy: A Prospective Study. *Urol Int*. 2017;1:1-10.
6. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg*. 2000;166(7):540-4.
7. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol*. 2007;28(19):429-36.
8. Manson J, Thiemeermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg*. 2012;99Suppl 1:12-20.
9. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-7.
10. Arias JL, Aller MA, Arias J. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. *Journal of transl med*. 2009;7:19.
11. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *Journal of intensive care medicine*. 2011;26(2):73-87.
12. Kawamura T, Wakusawa R, Katsuya I. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1997;44(1):38-42.
13. Stow JL, Murray RZ. Intracellular trafficking and secretion of inflammatory cytokines. *Cytokine & growth factor reviews*. 2013;24(3):227-39.
14. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(2):89-102.
15. Khalil AA, Hall JC, Aziz FA, Price P. Tumour necrosis factor: implications for surgical patients. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(11):1010-6.
16. Cook-Mills JM, Deem TL. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2005;77(4):487-95.
17. Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002 Dec;34(12):1508-12.
18. von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circulation research*. 2007;100(1):27-40.
19. Borregaard N, Sorensen OE, Theilgaard-Monch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends in immunology*. 2007;28(8):340-5.
20. Duffield JS. The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde. *Clinical science*. 2003;104(1):27-38.
21. Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M, Sakaue G, Takanak N, Yoshiya I. The influence of surgical Stress on T Cells: Early phase Lymphocyte Activation. *Anesth Analg*. 1998 (87):1431-5.
22. Shimotakahara A, Kuebler JF, Vieten G, Kos M, Metzelder ML, Ure BM. Carbon dioxide directly suppresses spontaneous migration, chemotaxis, and free radical production of human neutrophils. *Surg Endosc*. 2008;22(8):1813-7.
23. West MA, Hackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery. *Ann Surg*. 1997 Aug;226(2):179-90.
24. Ure BM, Niewold TA, Bax NM, Ham M, van der Zee DC, Essen GJ. Peritoneal, systemic, and distant organ inflammatory responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide versus air. *Surg Endosc*. 2002;16(5): 836-42.
25. Choileain N, Redmond P. Cell Response to Surgery. *Arch Surg*. 2006;141: 1132-40.
26. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014;384(9952):1455-65.
27. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:260-68.
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.