

Fisiopatología de la respuesta inflamatoria durante el perioperatorio

Dra. Diana Enrique-Santos*

* Médico Anestesiólogo-Intensivista adscrito a la Unidad de Oncología Hospital General de México

Los importantes avances en la anestesiología en las últimas décadas han motivado que las obligaciones del anestesiólogo aumenten, y sea responsable no sólo de la homeostasis del paciente durante el transoperatorio, sino también de aquellos cambios relacionados con el acto quirúrgico que repercutan en la morbi-mortalidad del paciente en el perioperatorio. De tal forma y teniendo como conocimiento que durante la cirugía se desencadena una serie de procesos que influirán en la evolución y pronóstico del paciente, es necesario conocer y saber cómo podemos influir en ellos para mejorar las condiciones postoperatorias del paciente y su sobrevida.

La anestesia y la cirugía inducen un efecto inmunosupresor, y existen numerosos estudios que revisan sus mecanismos. Hay dos efectos principales relacionados con el déficit inmunológico en el perioperatorio:

- La recurrencia de las enfermedades neoplásicas
- La aparición de infecciones postoperatorias

Ante una agresión de cualquier etiología se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores celulares y humorales que intentan limitar y reparar la lesión producida. La respuesta inflamatoria localizada es una respuesta de protección estrechamente controlada por el organismo en el lugar de la lesión. La pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperactivada condicionan una respuesta sistémica que se conoce como respuesta inflamatoria sistémica o SIRS.

Existe una respuesta inmediata, conocida como inmunidad inespecífica o innata primera línea de defensa capaz de controlar la mayoría de las infecciones y una inmunidad más específica o adaptativa, más compleja y que además guarda memoria.

La respuesta inicial inespecífica es rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, libera-

ción y activación de mediadores, cascada de activación de las prostaglandinas y sistema de calicreínas, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y de células endoteliales. Aparece vasodilatación aumento de la permeabilidad vascular; activación adhesión e hipercoagulabilidad. La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad microvascular en el sitio de la inflamación aumenta la disponibilidad de nutrientes y oxígeno, produciendo calor, hinchazón y edema tisular. La respuesta a la agresión induce cambios neuroendocrinos (liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina). Existe atrapamiento de líquidos al tercer espacio e incremento del consumo de oxígeno. La diferencia en la concentración arteriovenosa de oxígeno se mantiene en rangos normales por la adaptación del aporte de oxígeno (DO_2). Pero si aparece deuda de oxígeno el organismo adopta rápidamente la vía anaerobia.

La inflamación es un proceso que interesa al tejido conectivo, a los vasos, y a los leucocitos de la línea mieloide. El primer cambio observado en los tejidos del huésped es la aparición de una nueva categoría de moléculas (moléculas de adhesión) en la membrana plasmática de los pequeños vasos endoteliales. Estas moléculas son inducidas por las citocinas proinflamatorias y funcionan como receptores para los ligandos de los leucocitos circulantes, particularmente los granulocitos.

La interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{FNT}\alpha$) favorece la unión de los granulocitos al endotelio, al rodar por su superficie. Los tejidos inflamados producen diversas sustancias quimiotácticas. Entre ellas destacan el factor C5, el leucotrieno B y el factor de agregación plaquetaria (PAF).

Los cambios estructurales y la dilatación de los pequeños vasos permiten la salida de las proteínas plasmáticas induciendo, entre otros efectos activación del complemen-

to y de la coagulación, con la producción secundaria de citocinas y activación plaquetaria. Los macrófagos derivados de los mastocitos engloban y disuelven las células muertas, los leucocitos y los detritus celulares.

Los macrófagos son los principales productores de IL-1 y TNF α . Los macrófagos pueden producir y liberar citocinas e inducir cambios endoteliales que favorecen la migración, detención y diapédesis de los leucocitos. Ambos presentan antígenos a los leucocitos T ayudadores (Th o CD4) los cuales son muy importantes como moduladores intrínsecos de la respuesta inmune regulando las dos vías principales celular vs humoral a través de la secreción de citocinas. Las citocinas secretadas por los linfocitos Th polariza la respuesta inmune hacia una respuesta predominantemente citotóxica o celular o hacia el otro extremo predominantemente humoral, estas respuestas son antagónicas o excluyentes entre sí, creando una especie de reacción cruzada muy particular, por que las citocinas que favorecen la inmunidad humoral inhiben las acciones de las citocinas que ayudan a la inmunidad celular y viceversa. Los linfocitos que inducen inmunidad celular se denominan Th1, mientras que aquellos que favorecen las respuestas humorales son Th2.

Dos son las principales citocinas de la inmunidad celular o Th1, el interferon gamma (IFN γ) o tipo 2 y la interleucina 2 (IL2), o factor de crecimiento de células T. El interferón gamma es el principal activador de macrófagos y células citotóxicas T y asesinos naturales o Natural Killer NK.

MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Aunque la liberación de los mediadores de la respuesta inflamatoria en un intrincado proceso muy complejo. Para fines didácticos, estos mediadores se suelen agrupar en genéricos y específicos.

MEDIADORES GENÉRICOS

CITOCINAS

Los macrófagos y los monocitos son activados por la agregación plaquetaria y directamente por los productos bacterianos (endotoxinas) o los subproductos de la agresión (opsoninas). Las citocinas son los mediadores más importantes en el inicio de esta respuesta, especialmente el FNT α y la IL1 β , estas citocinas de alarma poseen acción local y general. Actúan sobre las células del estroma, sobre los fibroblastos y el endotelio induciendo una segunda ola de citocinas IL1, IL6, IL8 y proteína quimiotáctica de los macrófagos o MCP, los cuales son altamente quimiotácticos para monocitos y granulocitos. La agresión el FNT α y la IL 1, inducen la liberación de IL 6- IL 8, eicosanoides, (PAF), óxido nítrico

etc. Se liberan también citocinas antiinflamatorias (IL 4 e IL 10) que disminuyen la producción de TNF α e IL 1 β en los monocitos.

En el endotelio, estas citocinas favorecen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y adherinas) para los monocitos y neutrófilos, permitiendo su posterior migración tisular. La liberación de radicales libres y la producción de óxido nítrico junto con los derivados del ácido araquidónico (tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos) generan una reactividad vascular anómala con dilatación y extravasación de características del fenómeno de inflamación.

El hígado es el órgano blanco de los mediadores de la inflamación al sintetizar las proteínas reactantes de fase aguda.

EICOSANOIDES

La oxidación parcial del ácido araquidónico origina ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono, los eicosanoides, que incluyen prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), lipoxinas (Lx).

El ácido araquidónico puede metabolizarse por dos vías: a) ciclooxigenasa para la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, b) lipooxigenasa para la síntesis de leucotrienos.

MEDIADORES ESPECÍFICOS

La respuesta inmunológica específica es realizada por los linfocitos B y T tras la estimulación antigénica. Los linfocitos B maduran y se diferencian de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas o anticuerpos, siendo la respuesta muy específica. Los linfocitos T responden a los antígenos que le son presentados por las células de la serie monocito/macrófago (y otras células presentadoras de antígenos) en conjunto con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). La especificidad de la respuesta se inicia en el receptor para el antígeno y las moléculas sintetizadas, linfocinas o mediadores linfocitarios por los linfocitos CD4 colaboradores que inducen la diferenciación y activación de otro linfocito, especialmente de las células citotóxicas (CD8), las células natural killer (NK) y los linfocitos B.

Algunas citocinas como la interleucina IL 2, y el interferón gamma (IFN γ) son imprescindibles para la respuesta infecciosa ante gérmenes intracelulares (virus, hongos y parásitos) y la respuesta antitumoral; otras linfocinas estimulan la maduración de las células precursoras hematopoyéticas (IL3, G-CSF, M-CSF, GM-CSF) y activan la maduración de los linfocitos B (IL 4, IL 5).

En base a los mediadores sintetizados por los linfocitos T colaboradores (CD4) activados, se distinguen dos familias de linfocitos T.

1. Linfocitos Th 1: producen IL2, IFN γ que activan la respuesta citotóxica.
2. Linfocitos Th 2: producen IL4, IL5, IL10 que estimulan la producción de Igs y son mediadores inflamatorios.

La función reguladora-supresora de la respuesta inmune depende del balance entre la síntesis de distintas citocinas con acciones diversas.

REPERCUSIÓN SISTÉMICA Y CAMBIOS METABÓLICOS

La respuesta tisular depende de la modulación endocrina, paracrina, autocrina y oxidativa. Numerosos mediadores actúan en las fases humoral y celular. Los que derivan de leucocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales son los que con mayor frecuencia, conducen a la aparición de la disfunción multisistémica. Las citocinas presentan funciones paracrinas y autocrinas, evidencian un importante polimorfismo estructural y muestran una importante superposición de funciones. Existen otros mecanismos además de las citocinas que pueden activar la respuesta neurohormonal. Tras la agresión, aumentan los niveles de ACTH, noradrenalina, adrenalina, corticoesterona, cortisol, alfa-MSH (hormona alfa estimuladora del melanocito) y hormonas sexuales.

TRAUMA QUIRÚRGICO E INMUNIDAD

Es una realidad que la anestesia y la cirugía producen inmunodepresión, llama la atención que no existan los suficientes estudios que valoren los cambios sufridos en la inmunidad durante el acto anestésico quirúrgico.

En la cirugía menor, existe, básicamente una respuesta local en los tejidos agredidos, que se articula con la respuesta inflamatoria, con la activación de los sistemas del complemento, calicreína y coagulación, ya comentados. La extensión de la respuesta depende básicamente de la extensión del trauma quirúrgico, y la respuesta sistémica interviene principalmente asegurando un adecuado soporte de células inmunocompetentes y factores humorales al punto de la agresión.

El trauma, quemaduras extensas, y la cirugía mayor in-

ducen una variable supresión de la respuesta inmunitaria, aumentando la susceptibilidad a la infección. Durante la agresión aparece una profunda disfunción de los mecanismos de defensa del huésped junto a una parálisis de la inmunidad mediada por células, como consecuencia de una excesiva, no discriminante y sistémica respuesta inflamatoria.

La inmunosupresión que aparece tras la cirugía es el resultado de dos mecanismos:

1. Una excesiva e indiscriminada respuesta inflamatoria
2. Un frasco de la inmunidad mediada por células

La capacidad defensiva de los fagocitos (monocitos y macrófagos) se ve alterada por la cirugía. Se han descrito modificaciones en sus capacidades de motilidad, quimiotactismo, fagocitosis y formación de lisozima.

En la cirugía mayor es conocida la depresión de la función celular T, existiendo una desviación en el cociente de CD4/CD8 hacia valores por debajo de 1, cuando la relación normal es de 2:1; esto se debe a una disminución de los linfocitos T helper o CD4 y a los altos valores de los linfocitos citotóxicos o CD8. Esto puede ser consecuencia de la liberación de prostaglandina E2 (PGE2) por monocitos y macrófagos, probablemente el factor endógeno más inmunosupresor, ya que juega un papel importante para la inducción de la respuesta inmune Th2.

Se observa también una respuesta alterada de los linfocitos B para formar antígenos, la diferenciación de los linfocitos B y la síntesis de IgM está suprimida.

Además de estas alteraciones en la inmunidad existen otros factores que hay que considerar, para valorar cuánto afectará el acto quirúrgico-anestésico a la inmunodepresión del paciente (diabetes mellitus, cáncer, cardiopatía isquémica, fármacos que pueden influir en el balance inmunológico, hipotermia, intensidad de la agresión, la transfusión sanguínea, injertos, prótesis, dolor), ya que la magnitud de ésta es decisiva en la presentación de infección postoperatoria, recidiva de cáncer, y sobrevida del paciente, nuestro papel es conocer la respuesta a la agresión, aceptar que durante el procedimiento existen cambios en dicha respuesta, y la importancia de minimizar estos cambios con medidas sencillas que serán de gran importancia para el pronóstico a largo plazo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faist E, Wichmann M, Kim C. Immunosuppression and immunomodulation in surgical patients. *Curr Opin Crit Care* 1997;3:293-296
2. Regueiro JR, López LC. Las citocinas y sus receptores. En: Regueiro JR, López L, et al. *Inmunología: Biología y patología del sistema inmune*. Segunda edición. Editorial Panamericana 1997;14:97.
3. Alvares JC. Por qué y cómo disminuir la respuesta inflamatoria en el paciente quirúrgico con cáncer. *Anestesiología* 2005; 28:S187-S188.
4. Alfonso LE, et al. Metabolismo e Inmunología en los traumatismos. *Rev Cubana Med Milit* 1999;28:55-66.
5. García AL, Mateos, et al. Respuesta inflamatoria sistémica fisiopatología y mediadores. *Medicina Intensiva*, 2000:24.