



Departamento Cirugía
Fundamentos de Cirugía
 Curso 2009-10
Prof. Dr. M. García-Caballero

uma es
 universidad de Málaga

Inmunología y cirugía. Bases inmunológicas del curso postoperatorio. Inmunomodulación. El paciente inmunodeprimido. SIDA y cirugía. Genética. Aplicaciones al conocimiento de las malformaciones congénitas y afecciones quirúrgicas del desarrollo postnatal. El consejo genético.

Principios básicos de la inmunidad en cirugía

Respuesta biológica frente a las agresiones

Básica reacción endocrina y metabólica

Mecanismos defensivos inmunitarios

1. Infecciosas postoperatorias

2. Recurrencia enfermedades neoplásicas

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

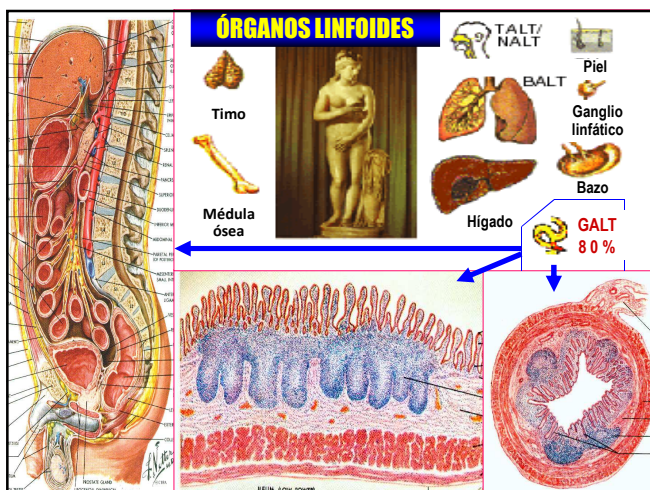
Mecanismos de defensa

- **Inmunidad inespecífica o innata:** barreras físico-químicas y reacción inflamatoria.
- **Inmunidad específica o adquirida:** reacción sobre agentes determinados, y que guarda memoria

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Barreras físicas y químicas

- **Integridad piel o mucosas, epiglotis o esfínteres** (acidez gástrica, enzimas pancreáticas, ácidos grasos cutáneos)
 - **Interferencia cualquiera de estos mecanismos:**
 - herida quirúrgica
 - catéteres intravenosos
 - fármacos
 - prótesis
 - sondas
 - drenajes
- ↑ infección



Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Reacción inflamatoria

- **Agresión y agentes infecciosos inducen**
 - degranulación de mastocitos
 - activación sistema del complemento
 - liberación mediadores inflamación, que inducen

-**vasodilatación**, ↑ permeabilidad capilar a grandes moléculas defensivas

-**emigración de células** con capacidad fagocítica

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Reacción inflamatoria

Fagocitosis ↑ por opsoninas y PFA

(proteína C reactiva, fragmento activado del complemento C3b, fibronectina plasmática, interferones, etc.)



amplifican y modulan la respuesta inmune



facilitando mecanismos defensivos innatos y adquiridos

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Manifestaciones sistémicas de la inflamación

↑ PCR, antiproteasas, fibrinógeno y amiloide sérico

↑ leucocitosis (neutrófilos) inducida por G-CSF

↑ **fiebre** (endotoxinas, TNF, IL-1) inducen ↑ PGE2 que ↑ **temperatura corporal**

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Células respuesta inmune específica

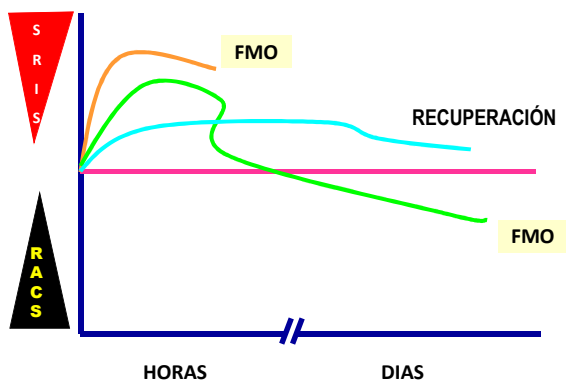
- **Inmunidad celular**, macrófagos y células dendríticas las principales CPA, por capacidad producir **IL-12**, una vez activadas por Ag
- **Linfocitos B** principales CPA capaces desencadenar una respuesta mediada por Ac, en presencia **IL-5** y de **IL-4**

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Tipos de respuesta inmune específica

- El **equilibrio Th1/Th2** está regulado mediante la acción moduladora de las citocinas
- **IFN γ** **inhibe** activación y funciones efectoras **Th2**
- **IL-4** y **IL-10** **inhiben** la activación y funciones efectoras **Th1**

Consecuencias de la producción exagerada de citocinas pro-inflamatorias



Modificaciones que la acción traumática puede inducir en el mecanismo inmunitario

- **Cirugía y anestesia inducen una depresión inmunitaria:**
 - ↓ número y actividad células inmunocompetentes
 - alteraciones síntesis PFA e citocinas
- **Su estudio es complejo**
 - difícil valorar efecto aislado cada factor
 - estudios experimentales o clínicos aportan visiones parciales
- **La transfusión sanguínea supone un factor añadido a la alteración inmunológica**

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Inmunosupresión tras cirugía

- **Fracaso inmunidad celular**

-una parte del sistema inmune presenta una intensa respuesta a la lesión

-otra parte está semi-paralizada

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Trauma quirúrgico e inmunidad

↓ **función celular T** está relacionada con grado lesión

- Hay desviación cociente CD4+/CD8+ < 1 (normal 2:1) por ↓↓ CD4+ (T *helper*) y ↑↑ CD8+ (T supresores)
- **Proliferación linfocitos** deprimida en postraumático, por ↑ PGE2 de monocitos-macrófagos
- **PGE2 es cofactor de una respuesta Th2**, en la diferenciación de linfocitos T *helper*, inmuno-supresora (predispone al desarrollo de infección)

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Trauma quirúrgico e inmunidad

- **Diabetes, enfermedades malignas, cardiopatía isquémica, etc.**, producen un desequilibrio de citocinas pro- y anti-inflamatorias
- **AINEs y metilprednisolona preoperatorios**, bloquean la síntesis TNF e IL1 vía inhibición PGE2 y alteran este balance pro- y anti-inflamatorias

Bases inmunológicas del curso postoperatorio

Trauma quirúrgico e inmunidad

- **Hipotermia ↑ riesgo de infección** (cirugía cardíaca y trasplantes por vasoconstricción y ↓ aporte O₂)
- **Normotermia, ↓ % infecciones, días hospital en cirugía colorectal comparado con hipotermia**
- **La hipotermia provocaría**
 - ↓ **función oxidativa neutrófilos a nivel local**
 - **dificultad acceso de colágeno para cicatrización**
 - ↓ **general respuesta inmune** (↑ IL8 endotelio isquémico por hipoxia)

Inmunomodulación mediante inmunonutrición

Nutrientes suministrados en cantidades superiores a las requeridas a diario **modulan funciones inmunes, metabólicas e inflamatorias**

MICRO-NUTRIENTES	LÍPIDOS	AMINOÁCIDOS	VARIOS
Vitamina A	AG ω3	-Arginina	Nucleótidos
Vitamina E	Eicosapentanoico	-ACR	Omitina-α-cetoglutarato
Vitamina C	Docosahexaenoico	-Cisteína	α-ceto-glutarato
Zinc		-Glutamina	
Selenio	AG ω6	-Glutation	
		-Dipéptidos	Fibra

Principales situaciones de riesgo

- **Pacientes oncológicos**
- **Trasplantados**
- **SIDA**

El paciente inmunodeprimido

INFECCION PACIENTE ONCOLOGICO

Causas: neutropenia, disfunción inmunidad celular/humoral, procedimientos invasivos, alteraciones barreras anatómica

Clínica: Bacteriemia, Neumonía, Infecciones por catéter, orofaríngeas, Tejidos blandos, otras

Diagnóstico: exhaustiva exploración, Rx tórax, análisis orina, hemocultivo y cultivo cualquier foco, fibro-broncoscopia (cepillado estéril y lavado broncoalveolar).

40% podremos determinar origen antes uso antibióticos

El paciente inmunodeprimido

INFECCION PACIENTE ONCOLOGICO

TRATAMIENTO

- **Catéter**, antibióticos si *Staphylococcus coagulasa* negativo. **Cambiar catéter** por alta mortalidad si *Bacillus* u hongos
- **Antimicrobianos**, individualizada en cada Hospital según la flora y sensibilidades

El paciente inmunodeprimido

INFECCION PACIENTE ONCOLOGICO

TRATAMIENTO

Fiebre sin focalidad en paciente con neutropenia:

- **Neutropenia 100-500 cel/mm³**

Cefalosporina + aminoglucósido

Piperacilina-tazobactam + amikacina

Ceftazidima + amikacina (alternativa: carbapenem)

- **Neutropenia <100 cel/mm³ o inestabilidad hemodinámica**

Añadir glucopéptido (**Vancomicina**)

- **Si no se controla 4-6 días, Anfotericina B** (1-1,5 mg/kg/día): diagnóstico hongos es difícil y retraso permite extensión

El paciente inmunodeprimido

INFECCION PACIENTE ONCOLOGICO

TRATAMIENTO

Fiebre sin focalidad en paciente con neutropenia:

- **Foco pulmonar** *Pneumocystis carinii* ? y añadir **cotrimoxazol**
- **No mejora** con tratamiento descartar citomegalovirus, herpes simplex y añadir tratamiento adecuado
- **Factor crecimiento granulocitos** (G-CSF, 5-10 mg/kg/día). Estimula crecimiento y maduración granulocitos, acorta duración neutropenia

El paciente inmunodeprimido

INFECCION PACIENTE TRASPLANTADO

Hígado se asocia con una mayor tasa de infecciones:

- mayor complejidad y duración acto quirúrgico
- actuación sobre una cavidad contaminada
- mala situación previa mayoría de los pacientes

Infecciones producidas por distintos gérmenes según tiempo de evolución que nos orienta a diagnóstico etiológico

El paciente inmunodeprimido

INFECCION PACIENTE TRASPLANTADO

INFECCIONES PRECOCES (< 30 días): Bacteriemias, Neumonía, Mediastinitis Infecciones intra-abdominales, SNC, víricas, fúngicas

INFECCIONES TARDÍAS (> 30 días):

Infecciones víricas (*Citomegalovirus*, *Virus de Epstein-Barr*), Parásitos (*Toxoplasma gondii*)

SIDA y cirugía

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

- El VIH es un retrovirus de la familia de lentivirus
- Dos tipos:
 - VIH-2, Africa occidental menos citopático enf. más lenta
 - VIH-1 tiene una distribución mundial

SIDA y cirugía

SIDA: desarrollo diversas enfermedades infecciosas o neoplasias por déficit de inmunidad celular

Inmunodepresión celular causada por la destrucción de linfocitos CD4

Virus infecta por unión mediante Ag gp120 al receptor de superficie CD4 en linfocitos y monocitos/macrófagos

SIDA y cirugía

- **Estadio I o agudo**, 3-6 sem infección asintomática o síntomas inespecíficos. Serología +
- **Estadio II o asintomático**, "portador ". No manifestaciones clínicas, pero Ac sangre periférica.
- **Estadio III o Poliadenomegalia generalizada**, VIH+ con **S. Poli-adenomegálico** en 2 territorios superficiales extra-inguinales. Adenopatías > 1cm y persisten > 3 meses sin una causa demostrable.
- **Estadio IV o SIDA**, síntomas y signos del **SConstitucional** o infecciones oportunistas (neumonía P. carinii, toxoplasmosis encefálica, tbc (en distintas formas) o neoplasias

SIDA y cirugía

Objetivos del tratamiento

- ↓ progresión y mantiene función inmunitaria suprimiendo multiplicación viral
- Combinación fármacos anti-retrovirales: AZT y otro inhibidor transcriptasa reversa (*ddc, ddi, o 3 TC*)
- Estadios avanzados: 2 inhibidores transcriptasa + inhibidor proteasa (*saquinavir y ritonavir*)

La terapia antiretroviral

- estabiliza deterioro inmune y mejora calidad de vida
- **hace más aptos para procedimientos quirúrgicos**

SIDA y cirugía

Trastornos intra-abdominales corregibles por cirugía

- | | |
|--------------------|---------------------------|
| -Infección por CMV | -Infección micobacteriana |
| -Sarcoma de Kaposi | -Linfoma no Hodgkin (LNH) |
| -Apendicitis | -Colecistitis |

Infección por CMV, cirugía urgencia infección arteriolas en tubo digestivo causa **vasculitis**, inflamación, micro-trombosis, isquemia, ulceración, necrosis o perforación. **Trastornos más frecuente** enterocolitis y pancreatitis

SIDA y cirugía

Precauciones de barrera

Guantes virus no puede atravesarlos (↓ 60-80% en guante interior la contaminación y el filtrado de sangre)

Vestimenta, protección facial, tronco y miembros. Prendas impermeable. Delantales plásticos adheridos sobre vestidos. Las conjuntivas protegerse con gafas

Cambios en el ritual quirúrgico manejo instrumentos para minimizar riesgos de lesiones accidentales

ENFERMEDADES GENÉTICAS

- El nacimiento de un niño con enfermedad genética, ha sido hasta ahora un evento inesperado y angustioso para padres
- **El equipo médico debe estar preparado para hacerse cargo de forma rápida del niño y sus familiares**
- Un diagnóstico oportuno permitirá
 - evaluar la situación, hacer un diagnóstico específico y a una terapia adecuada
 - orientar, dar apoyo a los padres y dar un consejo genético apropiado

PREVENCIÓN y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Por qué Consejo Genético ?

- Muchas enfermedades genéticas no tienen tratamiento definitivo o curativo
- Los tratamientos son sintomáticos o paliativos
- Consejo Genético, **continúa siendo la etapa más importante en la prevención primaria.**

CONSEJO GENÉTICO

- **El Diagnóstico Genético** identifica individuos portadores de alelos que puedan dar lugar a enfermedades origen genético
- Se realiza en células con núcleo, pe: sangre, piel, cabello, semen, etc
- **Permite confirmar el diagnóstico** de individuos afectados con algún padecimiento genético o bien a portadores sanos

CONSEJO GENÉTICO

Información a individuos y parejas sobre

- **Enfermedades hereditarias**
- Riesgo de tener hijos que vayan a padecer las enfermedades
- **La gravedad del desorden**
- Opciones disponibles de tratamiento y reproducción

CONSEJO GENÉTICO

INDICACIONES CONSEJO GENÉTICO PRECONCEPCIONAL

- Nacimiento previo con malformaciones
- Parejas con riesgo reproductivo conocido:**
 - **Enfermedad genética** alguno miembros pareja con riesgo de transmitir a su descendencia. Pe: **mujer sana portadora** alteración genética (hemofilia o Duchenne)
 - **Parejas consanguíneas** (parientes cercanos)
 - **Alguno es portador de alteración cromosómica**

CONSEJO GENÉTICO

INDICACIONES CONSEJO GENÉTICO PRECONCEPCIONAL

- Parejas con fracasos reproductivos
 - **Esterilidad**
 - **Abortos de repetición sin causa médica conocida**
 - **Recién nacidos muertos o que mueren en el período natal**

Importancia de las enfermedades genéticas en Salud Pública

Diagnóstico	Incidencia en RN vivos	Recurrencia para parientes primer grado (hermanos, hijos)
Fisura labial o labio leporino	1/1000	5% (0,5% para parientes de 2° grado)
Defectos cierre de tubo neural	1/700	3 - 5% (0,5 - 1 % para parientes de 2° grado -sobrinos, tíos-)
Estenosis hipertrófica del píloro	1/500	3%
Cardiopatías congénitas	0,5-1%	2-5% (1-2% para parientes de 2° grado)

MÉTODOS DIAGNOSTICOS DE LAS AFECCIONES GENÉTICAS

Se debe sospechar en un niño "distinto", que se sale de las características físicas y de comportamiento habituales:

- bajo peso
- pequeño para edad gestacional
- hipotonía
- malformaciones externas e internas
- dismorfias
- dificultad para alimentarse
- vómitos
- somnia
- convulsiones, etc.

Evaluación recién nacido anomalías congénitas

- **Anamnesis**, enfermedades maternas, exposiciones a fármacos, drogas, estudios prenatales realizados
- **Antecedentes familiares**, al menos 3 generaciones (antecedentes de consanguinidad, abortos recurrentes o infertilidad)

Evaluación recién nacido anomalías congénitas

Examen físico

1. **datos antropométricos**
2. **examen de superficie**, medir
 - el largo de segmentos corporales para documentar la impresión de desproporción
 - las distancias intercantos e interpupilares cuando se sospecha hipo o hipertelorismo, etc

Evaluación recién nacido anomalías congénitas

Examen físico

3. Anomalías requieren tratamiento (2-3% RN vivos)

- Deformaciones** (forma o posición anormal de una parte del cuerpo -*pie cavo secundario a oligohidroamnios*-)
- Disrupciones** (defecto en un órgano causado por un agente externo -*amputación extremidad por bandas amnióticas*-)
- Displasias** (función celular intrínseca anormal, que compromete a uno o varios tejidos, de origen genético -*acondroplasia*-)
- Malformaciones** (defecto morfológico de un órgano, o región del cuerpo, por desarrollo intrínseco anormal -*aplasia de radio en síndrome de Holt Oram*-)

Evaluación recién nacido anomalías congénitas

Exámenes de laboratorio

- Radiografías, ecografías, etc
- **Cariotipo**: análisis de cromosomas (muestra fresca -linfocitos, fibroblastos, u otras células)
 - Define** número modal, cromosomas sexuales y anomalías numéricas o estructurales
 - La hibridación in situ** para identificar desarreglos cromosómicos sutiles (Williams, velocardiofacial, Angelman y Prader-Willi, etc).

Evaluación recién nacido anomalías congénitas

Exámenes de laboratorio

Análisis molecular, identificar las mutaciones causantes:

- sustituciones de una base nitrogenada por otra
- delección o duplicación que pueden cambiar el marco de un gen, o inversión de una secuencia de nucleótidos, identificables por:
 - PCR para amplificar segmentos específicos,
 - RFLP, para identificar cambios en una secuencia por una enzima que corta el ADN,
 - Southern blot, hibridación del ADN genómico por una "sonda" específica
- secuenciación de ADN, analizar efecto de la mutación en la estructura de la proteína
- Análisis enzimáticos, útiles para diagnóstico de enfermedades metabólicas

Evaluación recién nacido anomalías congénitas

El establecer un diagnóstico específico permite

- reconocer el origen o causa de las anomalías
- planificar los tratamientos necesarios
- anticiparse a posibles complicaciones, y
- definir las probabilidades de recurrencia

El proceso educativo que entrega información sobre estos aspectos a las familias se conoce como **Consejo Genético**.

PREVENCION y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENETICAS

Tratamiento de afecciones genéticas

- **Medidas paliativas:**
 - dietas de eliminación:**
fenilalanina en Fenilcetonuria
 - suplementación cofactores:**
Factor VIII de la coagulación en Hemofilia
 - reemplazo enzimas:**
glucocerebrosidasa en Enf. de Gaucher
 - transplante órganos:**
Médula ósea en Talasemia
 - medidas quirúrgicas:**
Labio leporino, etc.

PREVENCION y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENETICAS

Tratamiento de afecciones genéticas

- **Terapia preventiva:** escisión quirúrgica del colon (colectomía) en Poliposis Familiar del Colon
- **Terapia Génica:** tecnología recombinante (Ingeniería Genética) para corregir un gen defectuoso y reemplazarlo por el gen normal, de forma permanente
 - 1) **somática**, que tiene validez para el individuo que recibe la terapia
 - 2) **germinal**, no sólo modificaría al individuo que la recibe, sino que él transmitirá la modificación a sus descendientes

