

Neutrófilos en el perioperatorio ¿nuevo elemento para predecir y mejorar resultados quirúrgicos?

Felipe Maldonado C.⁽¹⁾, Roberto González C.⁽¹⁾, Mónica Cáceres Ll.^(2,3,4)

⁽¹⁾*Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, HCUCH*

⁽²⁾*Programa de Biología Celular y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina, U. de Chile*

⁽³⁾*Millennium Nucleus of Ion Channels-Associated Diseases (MiNICAD), Santiago, Chile*

⁽⁴⁾*Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, Santiago, Chile*

SUMMARY

The immune response plays a crucial role in tissue repair. Currently, the cellular response is not taken into consideration in the categorization or management of patients. Neutrophils play a significant role in tissue repair and infection control. Targeting their function during the perioperative period could have therapeutic implications. Here, we provide a brief description of their potential significance in the perioperative period.

Fecha recepción: 13 noviembre 2023 | Fecha aceptación: 22 diciembre 2023

INTRODUCCIÓN

Una intervención quirúrgica supone un riesgo controlado para mejorar el estado de salud de un paciente. A pesar de nuevas tecnologías en monitorización, manejo farmacológico, técnicas quirúrgicas y cuidados pre y postoperatorios, los factores del paciente, de la cirugía y del manejo anestésico siguen jugando un rol en los desenlaces. Así, disminuir la mortalidad y complicaciones quirúrgicas sigue siendo el objetivo fundamental de la medicina perioperatoria. En este escenario, las complicaciones y causas de muerte son hetero-

géneas, dada la misma heterogeneidad de las intervenciones quirúrgicas, las que pueden ser electivas, tiempo sensible (cáncer) o de urgencias.

Se estima que más de 313 millones de cirugías se realizan anualmente en el mundo, con un estándar de seguridad altísimo durante las intervenciones. Aun así, se estima que 4,2 millones de personas mueren luego de 30 días de haber sido sometidas a una cirugía. Esta estimación convierte a la mortalidad postoperatoria en la tercera causa de muerte a nivel mundial, luego de los eventos coronarios y accidentes vasculares encefálicos⁽¹⁾. Por esto, es-

trategias que ayuden a identificar a pacientes en riesgo de complicaciones siguen siendo relevantes para la salud de la población.

La cirugía implica un daño controlado a los tejidos, cuyos resultados están supeditados a la capacidad de reparación tisular. La respuesta inflamatoria es fundamental en este proceso⁽²⁾. En el sitio de daño producido por una cirugía se requiere de la activación de macrófagos y neutrófilos, siendo estos últimos las primeras células en ser reclutadas en un sitio inflamado, donde luego cambian su fenotipo, generando subpoblaciones con diferentes funciones⁽³⁾. Las distintas células tienen roles regulatorios bien documentados en regeneración y reparación. Los mecanismos de respuesta inmune innatos, los niveles de inflamación basal y la respuesta celular al daño tisular, a pesar de ser fundamentales en la reparación tisular y respuesta del organismo a la cirugía, no son evaluados en algoritmos de manejo perioperatorios.

Los neutrófilos son las células más abundantes en la sangre humana. Son importantes efectores de la respuesta inmune innata y bajo condiciones de hemostasis ingresan a los tejidos, donde completan sus funciones y luego son eliminados⁽³⁾. Actualmente se consideran entre sus funciones los procesos de fagocitosis, degranulación y la liberación de material nuclear, formando trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* o NETs). Por otro lado, la relación entre neutrófilos y linfocitos ha sido estudiada, usando la relación NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*)⁽⁴⁾, la cual refleja dos aspectos de la respuesta inmune: la inflamación aguda y crónica (expresada en el recuento absoluto de neutrófilos) y la respuesta inmune adaptativa (expresada en el recuento de linfocitos). Un aumento de NLR se ha asociado con aumento de la mortalidad general, mortalidad de causa cardíaca, enfermedades respiratorias y mortalidad por cáncer a un año, entre otros⁽⁵⁾. Un valor me-

nor de 2 de NLR se considera normal; de 2 a 3, una zona de inflamación leve; valores de 3 a 7 se consideran inflamación moderada y mayores de 7, inflamación grave⁽⁶⁻⁸⁾.

El objetivo de la presente revisión es describir brevemente el rol de los neutrófilos y las posibles implicancias en los resultados clínicos de pacientes quirúrgicos.

¿CÓMO PREDECIR MORTALIDAD PERIOPERATORIA? EL ROL DE LA INJURIA MIOCÁRDICA

Actualmente, el riesgo de morir o presentar complicaciones en el perioperatorio inmediato es mínimo, fundamentalmente por los avances en la evaluación de los pacientes, el uso de *scores* de riesgo y mejora en los cuidados anestésicos y postoperatorios. En los últimos 10 años, la presencia de injuria miocárdica en cirugía no cardíaca (MINS) estableció un nuevo fenómeno perioperatorio. Su diagnóstico se asocia a complicaciones cardíacas y no cardíacas. Lamentablemente se comporta como un síndrome heterogéneo, ya que las causas de muerte son diversas. En el espectro cardiovascular, MINS se asocia a una disminución de la perfusión miocárdica (similar a infarto agudo al miocardio [IAM] tipo 2)⁽⁹⁾, definido por el aumento de troponinas ultrasensibles, asociándose a un 20% de readmisión hospitalaria y un 8,5% IAM, paro cardiorrespiratorio o muerte a los 30 días (riesgo que se mantiene hasta 6 y 12 meses post cirugía)⁽¹⁰⁾. Por otro lado, el principal estudio que definió MINS (Vision) describió que de 15.333 pacientes, 282 murieron a los 30 días de cirugía, donde 127 (45%) murieron de causa vascular, siendo la etiología no-vascular la causa más frecuente del estudio (55%)⁽¹¹⁾. Esto sugiere que, a pesar de que MINS refleja un fenómeno que ocurre en el miocardio, es un marcador de mortalidad general, siendo el fenómeno subyacente aun tema de estudio. Actualmente, las guías internacionales recomiendan medir troponinas ultrasensibles en pa-

cientes mayores de 45 años con factores de riesgo o en todos los mayores de 65 años en el periodo pre y tres días después de operado. Esta recomendación no se ha implementado en el mundo por aumentar los costos de salud y por la falta de un tratamiento claro para los pacientes que presentan injuria miocárdica. Así, al diagnosticarse injuria miocárdica, la evidencia actual indica optimizar el manejo cardiovascular y modificación de estilos de vida hacia hábitos saludables. Dentro de la heterogeneidad de las causas de muerte asociadas a la aparición de MINS, la instauración de tratamiento anticoagulante conlleva un 28% de disminución en la mortalidad en pacientes con MINS⁽¹²⁾. Esto indica que existe un componente trombótico asociado a injuria miocárdica que podría explicar una parte del fenómeno detrás de MINS. Las causas de este componente trombótico no están dilucidadas y confirman el riesgo que tienen los pacientes de presentar un evento tromboembólico después de una cirugía.

NEUTRÓFILOS, NLR, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y TROMBÓTICOS

El aumento de marcadores de inflamación está asociado a un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares⁽¹³⁾. En este sentido, NLR ha sido relacionado a cardiopatía coronaria, progresión de placas ateromatosis y aumento de eventos coronarios agudos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En cirugía no cardíaca, Durmuş *et al* describió un aumento de NLR en aquellos individuos que presentaron MINS. Mediante análisis con curvas ROC, observó un área bajo la curva de 0.85 (intervalo de confianza 95% 0.78-0.93) como herramienta predictora. Así, utilizando un valor umbral de 3.3 en el índice NLR, logró predecir el desarrollo de MINS con un 80% de sensibilidad y un 84% de especificidad⁽¹⁷⁾. Esto sugiere que la inflamación puede tener un rol en el proceso y que el uso de NLR es un método económico y simple para predecir el desarrollo de MINS luego de cirugía no cardíaca.

Por otra parte, utilizando modelos animales, se ha descrito que existe un cambio en la polarización de los neutrófilos con un aumento de la población de neutrófilos antiinflamatorios N2 durante la primera semana post infarto y que un aumento de la polarización N1 (proinflamatorio) de neutrófilos se asoció con un adelgazamiento de la pared miocárdica⁽¹⁸⁾. Más aun, se ha observado que la desgranulación de neutrófilos cambia en zonas de infarto a medida que pasa el tiempo, lo que convierte a los neutrófilos en un grupo celular relevante luego de un evento coronario⁽¹⁹⁾.

Neutrófilos polarizados N1 tienen una potente actividad antitumoral e inmunoestimuladora, caracterizada por fenotipo proinflamatorio que contiene altos niveles de secreción de IFN- γ , TNF α , CXC *motif chemokine receptor 3* (CXCL-3), CXCL-9 e IP-10/CXCL10, y expresan en su superficie la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1). Por otro lado, neutrófilos N2 tienen una fuerte actividad inmunosupresora, promotora tumoral, favoreciendo angiogénesis, invasión y metástasis. Estos expresan en su superficie CXCR-2 y secretan altos niveles de IL-8^(20,21). Además, a pesar de que el aumento de neutrófilos se asocia a un aumento de eventos adversos en síndromes coronarios, los neutrófilos son claves en la eliminación de patógenos, resolución de la inflamación y retorno a la homeostasis tisular⁽²²⁾. Por otro lado, ratones depletados de neutrófilos muestran un empeoramiento de la función miocárdica, aumento de fibrosis y desarrollo de insuficiencia cardíaca. En este modelo, la ausencia de neutrófilos se correlacionó con una disminución de macrófagos M2c, fenotipo reparador, que es rescatado en presencia de NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Esto sugiere que el balance entre subpoblaciones de leucocitos es clave en la inflamación post eventos coronarios agudos, donde los neutrófilos inducen la polarización de macrófagos hacia un fenotipo reparador⁽²³⁾.

TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TROMBOSIS

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, del inglés *neutrophil extracellular traps*) han sido descritas como un nuevo mecanismo por el cual los neutrófilos logran contener infecciones graves en los vasos sanguíneos. NETs corresponden a un mecanismo de destrucción de patógenos en donde los neutrófilos exponen cromatina e histonas, generando una red molecular que sirve de verdaderas redes que funcionan como trampas para patógenos. Este mecanismo de defensa contra patógenos puede ser estudiado mediante el uso de marcadores sanguíneos, métodos de inmunohistoquímica o citometría de flujo. En el ámbito cardiovascular, la generación de NETs conlleva a un aumento de proteínas inflamatorias en plasma, desde mieloperoxiadas, serin-proteasas, IL-1 y elastasa de neutrófilos⁽²⁴⁾. Además, se ha descrito diferencias en la presencia de NETs en placas ateromatosas, estando ausentes en placas intactas y presentes en placas complicadas, aunque su presencia no se relacionó a rupturas erosiones o hemorragia intraplaca. Por otro lado, la presencia de NETs ha sido implicada en la formación de trombosis. NETs promueve la generación de trombina, activación de plaquetas que llevan a una mayor formación de NETs. Además, se asocian a moléculas protrombóticas como factor XII, histonas H3 y H4, fibrinógeno y factor tisular, los que favorecen la formación de trombosis. Al ser un potencial objetivo terapéutico, el uso de DNAsas ha mostrado prevenir la oclusión vascular mediada por NETs^(25,26). DNAsa 1 y Dnasa1-like 3 degradan NETs en la circulación⁽²⁷⁾. Así, ausencia de DNAsas se asocia a un aumento de trombosis por NETs que obstruyen los vasos y causan daño a órganos⁽²⁸⁾.

Así, los neutrófilos, la generación de trampas extracelulares y su relación con estabilidad de placas

ateromatosas, trombosis venosa y arterial pueden contribuir como factores en la sobrevida de los pacientes a largo plazo.

INMUNOTROMBOSIS COMO UN COMPONENTE ADICIONAL AL MANEJO PERIOPERATORIO

Con la pandemia Covid-19, el aumento de la incidencia de eventos trombóticos reveló el rol que tiene el fenómeno de NETosis e inmunotrombosis en los resultados clínicos de los pacientes⁽²⁹⁾. Así, al concepto clásico de activación de cascada de coagulación, modelo celular de la coagulación, debemos agregar el componente inmunotrombótico que puede traer la activación de neutrófilos en plasma, la formación de NETs, trombosis a nivel capilar donde la capacidad de resolución por parte de DNAsas plasmáticas se vuelve fundamental. Actualmente se encuentra en desarrollo DNAsas recombinantes, utilizando las secuencias derivadas de DNAsa 1 y Dnasa1-like 3 constitutivas del organismo⁽³⁰⁾. Su uso clínico puede ser un cambio en el paradigma de los pacientes sometidos a cirugía como una herramienta en el tratamiento antitrombótico en el post operatorio.

CONCLUSIÓN

Los fenómenos inmunes no siempre son inmediatos, por lo que el inicio de un proceso inmunotrombótico gatillado por una cirugía es un escenario posible para estudiar. Si vemos la velocidad de instalación de MINS, el diagnóstico del fenómeno se realiza muchas veces al segundo o tercer día después de una cirugía y no siempre tiene que ver con un evento de hipoperfusión tisular. Las troponinas ultrasensibles, al ser marcadores de daño tisular, nos permiten observar fenómenos que reflejan pequeñas áreas de daño. Si el fenómeno de MINS refleja la activación inmuno-microcapilar en distintos tejidos durante los tres días siguientes a una cirugía, el uso de DNAsas podría ser una herramienta terapéutica

útil en el perioperatorio en respuesta a eventos de inmunotrombosis.

Los neutrófilos son células que interactúan con el endotelio, participan en el balance homeostático de la coagulación a través de las trampas extra-

celulares, siendo las primeras células en llegar al sitio de reparación quirúrgica. Entender el rol que juegan en la reparación tisular nos puede llevar a mejores cuidados en los pacientes con tratamientos dirigidos a potenciar los mecanismos endógenos, sin alterar la reparación normal de los tejidos.

REFERENCIAS

1. Nepogodiev D, Martin J, Biccard B, Makupe A, Bhangu A, Nepogodiev D *et al.* Global burden of postoperative death. *The Lancet* 2019;393:401.
2. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection. *Anesth Analg* 2020;131:1693-707.
3. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol* 2018;9:113.
4. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23:3636.
5. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 2021;11:464.
6. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis* 2020;12:S16-21.
7. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021;122:474-88.
8. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11138.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2231-64.
10. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Chan MTV, Peyton PJ, Leslie K, Paech MJ *et al.* Survival After isolated post-operative troponin elevation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:907-8.
11. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux P, Chan M, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O *et al.* Association between postoperative troponin levels and

- 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295.
12. Devereaux PJ, Ducepe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccard BM *et al.* Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2018;391:2325-34.
 13. Hatmi ZN, Saeid AK, Broumand MA, Khoshkar SN, Danesh ZF. Multiple inflammatory prognostic factors in acute coronary syndromes: a prospective inception cohort study. *Acta Med Iran* 2010;48:51-7.
 14. Chen J, Chen M-H, Li S, Guo Y-L, Zhu C-G, Xu R-X *et al.* Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:1271-82.
 15. Yılmaz S, Canpolat U, Başer K, Ünal S, Kuyumcu MS, Aydoğdu S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts functionally significant coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:129-35.
 16. Akyel A, Yayla Ç, Erat M, Çimen T, Doğan M, Açikel S *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemodynamic significance of coronary artery stenosis. *Anatol J Cardiol* 2015;15:1002-7.
 17. Durmuş G, Belen E, Can MM. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung* 2018;47:243-7.
 18. Ma Y, Yabluchanskiy A, Iyer RP, Cannon PL, Flynn ER, Jung M *et al.* Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2016;110:51-61.
 19. Daseke MJ, Valerio FM, Kalusche WJ, Ma Y, De Leon-Pennell KY, Lindsey ML. Neutrophil proteome shifts over the myocardial infarction time continuum. *Basic Res Cardiol* 2019;114:37.
 20. Ohms M, Möller S, Laskay T. An attempt to polarize human neutrophils toward N1 and N2 phenotypes in vitro. *Frontiers in Immunology* 2020;11. Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00532> y consultado en November 7, 2022.
 21. Wang X, Qiu L, Li Z, Wang X-Y, Yi H. Understanding the multifaceted role of neutrophils in cancer and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology* 2018;9. Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02456>. Consultado en November 7, 2022.
 22. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol Med* 2013;5:661-74.
 23. Horckmans M, Ring L, Duchene J, Santovito D, Schloss MJ, Drechsler M *et al.* Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J* 2017;38:187-97.
 24. Schechter MC, Buac K, Adekambi T, Cagle S, Celli J, Ray SM *et al.* Neutrophil extracellular trap (NET) levels in human plasma are associated with active TB. *PLoS One* 2017;12:e0182587.
 25. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
 26. Jorch SK, Kuberski P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med* 2017;23:279-87.
 27. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT *et al.* Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science* 2017;358:1202-6.

28. Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ Res* 2020;126:1228-41.
29. Zhu Y, Chen X, Liu X. Netosis and neutrophil extracellular traps in COVID-19: immunothrombosis and beyond. *Front Immunol* 2022;13:838011.
30. Englert H, Göbel J, Khong D, Omid M, Wolska N, Konrath S *et al.* Targeting NETs using dual-active DNase1 variants. *Front Immunol* 2023;14:1181761.

CORRESPONDENCIA

Dr. Felipe Maldonado Caniulao
Departamento de Anestesiología
y Medicina Perioperatoria
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: fmaldonado@uchile.cl
Fono: 569 9216 0831

