

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

INFECCIONES EN EL PACIENTE QUIRURGICO Y SU RESPUESTA INMUNITARIA

* Moderador: Dr. Ricardo Gazitúa H.

Comenzamos en este número la publicación de tres sesiones en que revisaremos las infecciones en pacientes quirúrgicos, haciendo hincapié en los factores inmunológicos en juego. La primera sesión está dedicada a analizar al huésped y su sistema inmunitario; la segunda analizará fundamentalmente los agentes patógenos y su propagación, y la última está dedicada al tratamiento de las infecciones.

En estos números del Boletín de la Escuela de Medicina iremos presentando lo más importante de cada una de estas sesiones. Esperamos así contribuir al conocimiento y manejo de un problema que todo cirujano con más o menos frecuencia tiene que enfrentar. Se ha tratado de conseguir la experiencia de diferentes especialistas, de modo de confrontar distintos puntos de vista y aunar esfuerzos.

A todos los que participaron... ¡Muchas gracias!

** Dr. SANTIAGO RIVERO: *¿Qué es el sistema inmunitario?, ¿cómo funciona?, ¿en qué consiste el huésped inmunodeprimido?*

En esta revisión intentaré dar una visión general de lo que es el sistema inmunitario, de las bases de su funcionamiento y la relación que pueden tener estos conceptos con lo que se entiende habitualmente por huésped inmuno-deprimido.

Mecanismos de defensa

Se conoce que los mecanismos de defensa del organismo se localizan fundamentalmente a dos niveles: uno de tipo específico de alta complejidad, y el otro inespecífico, más simple pero igualmente activo e importante en la defensa contra los microorganismos. Estos mecanismos de defensa inespecíficos se identifican con la llamada resistencia natural y los de tipo específico están relacionados con el sistema inmune propiamente tal.

La resistencia natural inespecífica está dada fundamentalmente por tres tipos de sistemas:

- a) las barreras anatómicas, como la piel y las mucosas, que como se sabe presentan una continuidad anatómica y poseen una serie de características físico-químicas que hacen que los gérmenes o los agentes agresores tengan dificultades de penetración. Ellas presentan por ejemplo ácidos grasos poliinsaturados con capacidad bactericida, anticuerpos secretorios capaces de actuar a nivel de las mucosas y algunos productos enzimáticos de acción protectora.
- b) el sistema fagocitario, responsable de la fagocitosis inespecífica de microorganismos. Dentro de estas células se distinguen dos grupos: los polinucleares y los mononucleares. Los polinucleares participan en la respuesta inflamatoria de las infecciones agudas y actúan principalmente contra los gérmenes de tipo extracelular, los que una vez fagocitados son destruidos por acción de las enzimas lisosomales presentes en el citoplasma. Los mononucleares participan más en la defensa contra infecciones crónicas y funcionalmente en el manejo de

* Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Departamento de Enfermedades Metabólicas, Endocrinológicas y Reumatológicas.

aquellos gérmenes que tienen un sistema de vida intracelular

- c) existen también mecanismos humorales, como el complemento, sistema proteico que tiene actividad inflamatoria y quimio-táctica; las opsoninas o anticuerpos naturales, que al unirse al germen favorecen su fagocitosis; y otras sustancias con capacidad bactericida, como la metalisina plaquetaria.

Finalmente, algunos investigadores piensan que dentro de estos mecanismos inespecíficos, la fiebre —en cierto sentido— también constituiría una resistencia natural a la infección, ya que a través de la hipertermia se produciría activación metabólica de las células con capacidad fagocítica.

El sistema específico es el que conocemos como sistema inmune o sistema inmunológico, cuyas características básicas son tres:

- a) una alta especificidad; esto significa que el sistema reacciona frente a un determinado antígeno, siempre en la misma forma y con las mismas características
- b) tiene memoria; cuando ya respondió frente a un determinado antígeno, al enfrentarse nuevamente a éste, responde esta vez con mayor rapidez, lo que le da alta eficiencia
- c) la capacidad de reconocimiento de lo propio (antígenos propios) y lo no propio (antígenos extraños al individuo), o sea, el sistema es capaz de reconocer y no atacar sus tejidos.

Componentes del sistema inmune

El sistema inmune se puede representar como una barrera interpuesta entre la agresión externa representada por antígenos (bacteria-

nos, virales u otros) y el medio interno del individuo. Está compuesto por células y productos solubles. Las **células** fundamentales son los linfocitos, ignorados y sin función conocida hasta hace algunos años y que en el último tiempo han sido investigados intensamente, lográndose importantes conocimientos en inmunología básica y clínica. Junto a ellos están los macrófagos, que también cumplen funciones de significación. Fundamentales en el desarrollo de todo este sistema son los órganos inmunológicos centrales, el timo y el equivalente al llamado órgano bursa en las aves y que en el ser humano no está claramente definido, probablemente sea la médula ósea.

El otro componente, las **moléculas solubles**, son producidas por los linfocitos; ellas son: los anticuerpos o inmunoglobulinas y las linfocinas. Todos estos elementos están íntimamente relacionados y su interacción regula la intensidad de la respuesta inmune.

Desde el punto de vista anatómico el sistema se localiza en el bazo, en la médula ósea, en el timo, en los ganglios linfáticos y en la red linfática, que finalmente se conecta al sistema circulatorio. Los linfocitos circulan por la red linfática y vascular a través del bazo y ganglios; su distribución es amplia y por lo tanto entran fácilmente en contacto con los antígenos, cualquiera sea su puerta de entrada e inician de esta forma la respuesta inmune.

Los linfocitos

El timo y el equivalente humano del órgano bursa determinan el desarrollo y la diferenciación anatómica y funcional de los distintos linfocitos, responsables de las distintas clases de respuestas inmunes inducidas por el contacto antigénico. Es así como en el curso del desarrollo, la célula madre de la médula ósea —en su diferenciación hacia linfocitos— sufre la influencia del timo, ya sea al pasar por éste o por la acción de sus productos solubles u hor-

monas tímicas, dando origen a los llamados linfocitos T o linfocitos timo dependientes, responsables de todas las respuestas de inmunidad celular. Otra parte de la población linfocitaria en desarrollo y diferenciación no es afectada por la acción del timo, se origina del equivalente al órgano bursa y se diferencia en los llamados linfocitos B (bursa-dependientes) o T independientes, responsables de la respuesta de inmunidad humoral.

Al observar la superficie celular de los linfocitos por medio de microscopía electrónica de barrido, puede demostrarse que estas células presentan en su membrana dos tipos de marcadores:

1. los receptores, que tienen la capacidad de unirse a distintos productos biológicos, y
2. los antígenos de superficie, que pueden inducir una respuesta inmune específica.

A este último grupo pertenecen, entre otros, los importantes antígenos de histocompatibilidad o sistema HLA. Tanto receptores como antígenos tienen un papel fundamental en la interacción celular entre las distintas subpoblaciones linfocitarias, como también entre linfocitos, macrófagos y otros antígenos, permitiendo así la puesta en marcha de la respuesta inmune y su regulación. También la presencia de receptores y antígenos específicos para los distintos tipos de linfocitos nos permite diferenciar y cuantificar las diferentes subpoblaciones linfocitarias, elemento valioso para el diagnóstico y el estudio fisiopatológico de diversas enfermedades relacionadas con trastornos inmunológicos.

Los **linfocitos T** presentan en forma específica algunos marcadores, de los cuales el más conocido es un receptor para glóbulos rojos de cordero (GRC), de significado biológico obscuro, pero de gran utilidad práctica, pues permite la identificación de estos elementos a tra-

vés del uso de técnicas de rosetas (linfocitos unidos a 3 o más GRC). Dentro de la población total de linfocitos T hay por lo menos dos subpoblaciones que tienen marcadores diferentes y cumplen importantes funciones de inmunorregulación: los linfocitos cooperadores o de ayuda y los linfocitos supresores o frenadores. Todos ellos modulan la intensidad de las respuestas tanto de inmunidad humoral como celular.

Los linfocitos T son los responsables de las respuestas de inmunidad celular, conocidas también como respuestas de hipersensibilidad retardada, esto es, que manifiestan un tiempo de latencia entre el contacto con el antígeno y el desarrollo de la inflamación. Dentro de este tipo de respuestas se ubica la citotoxicidad directa, mecanismo a través del cual un linfocito T sensibilizado a un antígeno (linfocito "killer") destruye a una célula que lo presente en su membrana, mecanismo muy importante en el rechazo de transplantes; otra subpoblación sensibilizada a un antígeno, al reaccionar con éste produce las **linfokinas**, que tienen importantes y variadas funciones biológicas relacionadas con la inflamación y activación de los macrófagos. Además los linfocitos T son responsables de interacciones con macrófagos y linfocitos B para la puesta en marcha y la regulación de la respuesta inmune. Finalmente, cada vez que se ponen en contacto con un nuevo antígeno, otra subpoblación de linfocitos T guarda memoria de ese antígeno para poder responder en una segunda oportunidad en forma rápida y eficiente (linfocitos T de memoria inmunológica).

Los **linfocitos B** se caracterizan por presentar específicamente un receptor que sirve para el reconocimiento de un antígeno, constituido por una inmunoglobulina fijada a la superficie celular. Esta inmunoglobulina sintetizada por el linfocito B migra a través del citoplasma y se implanta en su membrana, manteniendo hacia el exterior el fragmento capaz de unirse con

el antígeno. Este tipo de receptor nos permite utilizar técnicas de inmunofluorescencia para detectar y cuantificar específicamente los linfocitos B. Además presentan receptores para cierto fragmento de las inmunoglobulinas y para complemento, especialmente para la fracción C₃, si bien éstos no son específicos, ya que también se presentan en algunos linfocitos T y principalmente en los macrófagos.

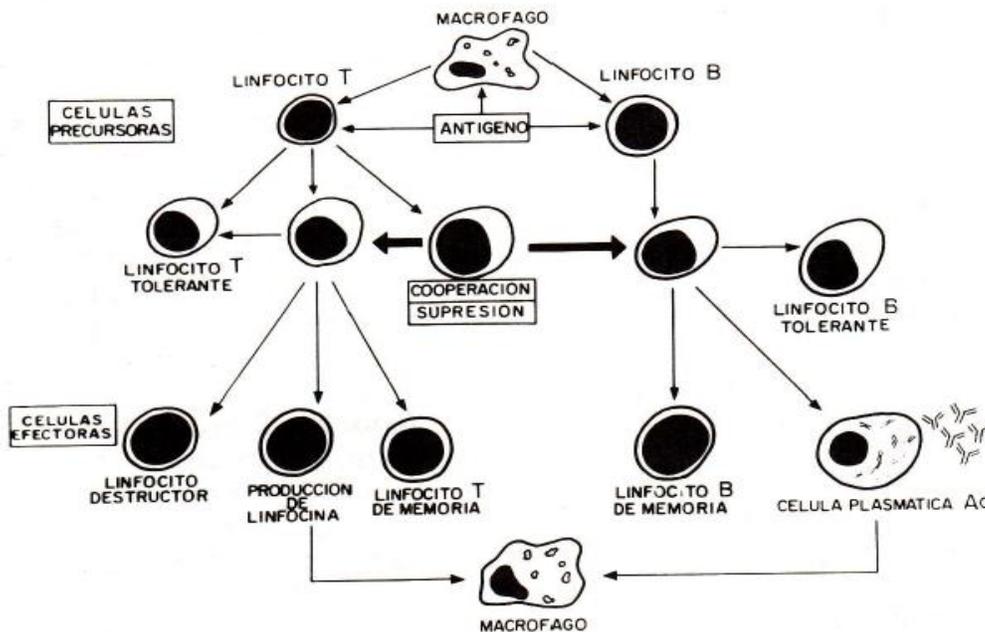
La gran misión de los **linfocitos B** es la de producir anticuerpos o inmunoglobulinas responsables de la inmunidad humoral, los que se producen por la acción de un antígeno a través de la diferenciación de estos linfocitos en células plasmáticas. Otras funciones de los linfocitos B incluyen también la citotoxicidad y la capacidad de memoria inmunológica.

Tanto los linfocitos T como los B, pueden también —bajo ciertas condiciones— no responder al antígeno, generándose así un linfocito **tolerante** o “no respondedor”.

Finalmente, no olvidemos a los macrófagos, muy importantes en el desencadenamiento de una respuesta inmune de tipo humoral, frente a un antígeno desconocido para los linfocitos. Además, a través de la acción de las linfocinas se transforman en importantes células efectoras en el proceso inflamatorio secundario.

La situación global es la siguiente (ver Fig. 1): en una fase inicial las llamadas células precursoras que no han tenido contacto previo con antígenos, compuestas por linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, al entrar en contacto con un antígeno experimentan una interacción compleja que se expresa en una respuesta inmune humoral y/o celular. En la respuesta humoral el macrófago capta el antígeno, lo procesa para hacerlo más inmunogénico y lo presenta a los linfocitos T, que interactúan con los linfocitos B.

INTERRELACIONES ENTRE LINFOCITOS T - MACROFAGOS - LINFOCITOS B EN LA RESPUESTA INMUNE



Entre las células precursoras y la inducción antigénica de las células efectoras se producen complejos mecanismos de inmunorregulación relacionados con el grado de intensidad de la respuesta inmune efectora tanto celular como humoral; aquí participan los linfocitos T cooperadores y supresores.

Las moléculas solubles

- a) Las inmunoglobulinas: están formadas por dos cadenas de polipéptidos, cuya unidad estructural básica es una doble cadena, liviana y pesada, en forma de Y, en la cual distinguen dos segmentos importantes: uno responsable de la interacción con el antígeno, conocido como el fragmento Fab, localizado en la porción distal de las ramas de la Y y con dos sitios de unión al antígeno; y el otro, la cola de la Y, que es el segmento Fc, responsable de otras funciones biológicas, tales como la unión a receptores específicos y la activación de la cadena del complemento.

De acuerdo a las combinaciones de esta unidad estructural se producen las distintas inmunoglobulinas; así la inmunoglobulina G es un monómero, al igual que la D; la A en general es un dímero y la M está formada por cinco de estas unidades combinadas por sus fragmentos Fc, de manera tal que su valencia en términos de capacidad de unirse con antígenos es de diez. La IgA secretoria se caracteriza por presentar una pieza secretoria que se agrega al dímero IgA circulante.

Características generales de las inmunoglobulinas: la más abundante es la inmunoglobulina G; constituye alrededor del 80% de los anticuerpos circulantes, su concentración promedio es de 1240 mg%, y su función biológica es ser el principal anticuerpo sérico; se localiza en el intravascular y en los líquidos extracelulares. La inmunoglo-

bulina A representa los anticuerpos secretorios y su distribución se hace en los productos de secreción tales como los líquidos digestivos, lágrimas, saliva, calostro, etc. La IgM presenta menor concentración sérica, tiene un gran peso molecular, por lo que su localización es fundamentalmente intravascular, representa el primer anticuerpo que se forma en respuesta a un antígeno y tiene gran capacidad de activar el complemento. La vida media de estas inmunoglobulinas es de aproximadamente 23 días para la inmunoglobulina G, solamente alrededor de 6 días para la IgA y 5 días para la IgM.

La IgD participa en la regulación inmunológica y la IgE se relaciona con problemas de alergia, y no las analizaremos con mayor detalle.

- b) Las linfokinas: otro de los importantes productos inmunes solubles; se originan de la interacción de antígenos con linfocitos T sensibilizados. Su principal rol es activar el macrófago, aumentando su agresividad, su capacidad fagocitaria bactericida e inflamatoria. Hay muchos tipos de linfokinas. Una que ha tenido una especial relevancia en problemas de cáncer es el interferón.

Hemos dado una visión general sobre la composición, distribución, organización y funcionamiento del sistema inmune, cuya traducción final es generar una respuesta que sea capaz de eliminar al antígeno.

Mecanismos inmunológicos de daño tisular o celular

Estos mismos mecanismos defensivos, que muchas veces se producen como parte de una respuesta inmune normal, pueden dañar al organismo. Muchas veces estos mecanismos inmunológicos patogénicos son producidos por

trastornos de la regulación, que se asocian en forma primaria o secundaria a ciertas enfermedades, especialmente las de tipo autoinmune. Clásicamente se distinguen cinco tipos de daño tisular o celular mediados por mecanismos inmunológicos: la alergia, anafilaxia, o reacción anafiláctica; la destrucción de células por anticuerpos; los complejos inmunes, tan mencionados en todo tipo de patología; los fenómenos de citotoxicidad por linfocitos T y B y la estimulación funcional de tejidos a través de anticuerpos. En la reacción anafiláctica participan la IgE, el antígeno o alérgeno y la degranulación de la célula cebada que lleva a la reacción inflamatoria. Los anticuerpos citotóxicos son anticuerpos contra antígenos de la membrana celular; ejemplo característico: la anemia autoinmune hemolítica. Los complejos inmunes provocan daño a través de su depósito en la pared vascular y activación del sistema del complemento, lo que genera el proceso inflamatorio.

En esta visión general no se puede dejar de mencionar brevemente al **sistema del complemento**. Este no forma parte del sistema inmune propiamente tal, pero es un excelente amplificador de la respuesta inmune. Está compuesto por múltiples proteínas que van activándose en forma de cascada, en un mecanismo muy similar al de la coagulación, produciendo fundamentalmente factores inflamatorios y quimiotácticos, que atraen a los polinucleares al sitio donde se está produciendo la respuesta inmune, provocando la inflamación necesaria para la remoción del antígeno. El sistema del complemento puede activarse de dos maneras: la activación clásica a través de la unión al complejo antígeno/anticuerpo, y la llamada vía alterna, no activada por complejos antígeno/anticuerpo, pero sí por ejemplo en la sepsis.

Paciente inmunodeprimido

Proyectando estas ideas generales podemos considerar al paciente inmunodeprimido como aquél que tiene un déficit inmunológico secundario (no una inmunodeficiencia primaria), que incluye a sus mecanismos de defensa inespecíficos y muy especialmente específicos (sistema inmune) y que se traduce en una falla de la respuesta inmune con incapacidad total o parcial para combatir una agresión externa.

¿Cómo podemos saber cuando un sujeto está inmunodeprimido?

a) Resistencia natural (inespecífica)

Para evaluar la resistencia natural se puede estudiar la fagocitosis polimorfonuclear en presencia de bacterias o de gránulos de distinto tipo; la capacidad bactericida sérica por la presencia de los anticuerpos naturales u opsoninas, y la concentración de componentes del sistema del complemento.

b) Sistema inmune específico

— Inmunidad celular:

- test cutáneos: PPD o dinitroclorobenceno
- las "roquetas", que permiten cuantificar los linfocitos T, aprovechando la presencia específica en su membrana de un receptor para eritrocitos de cordero
- otras técnicas in vitro, como cultivo mixto de linfocitos, cultivo linfocitario estimulado, y la producción de linfocinas.

— Inmunidad humoral:

- proteinemia, albuminemia y globulinemia
- electroforesis de proteínas
- inmunoelectroforesis y cuantificación

de cada inmunoglobulina

- determinación de anticuerpos específicos antivirales y otras pruebas como la linfocitotoxicidad.

A grandes rasgos, los factores que modifican la respuesta inmune y que pueden deprimirla son el estado nutricional, el equilibrio hormonal, la base genética del sujeto y, en forma muy importante, las drogas o medicamentos. Estos factores influyen en general tanto para la resistencia natural, como para el sistema inmune específico. Las enfermedades neoplásicas y las autoinmunes son causa frecuente de inmunodepresión. Pero no siempre la ausencia de respuesta inmune significa inmunodepresión;

en ocasiones no la hay por inmadurez del sistema, como es el caso del recién nacido; otras veces el antígeno no se ha expuesto en forma adecuada; en otras es eliminado muy rápidamente, y finalmente —en muchas enfermedades inmunes— como consecuencia de disregulación inmunológica.

La infección en el paciente quirúrgico es frecuente y muchas veces de gran trascendencia pronóstica. El mejor conocimiento de su estado inmunitario y la eventual aplicación de medidas tendientes a mejorar la respuesta inmune contribuirán efectivamente a disminuir la morbimortalidad de las complicaciones sépticas en cirugía.

* *Dr. Luis Martínez: ¿En que situación se encuentra el enfermo sometido a transplante renal en cuanto a su inmunidad y en qué piensan cuando el paciente desarrolla fiebre en el postoperatorio cercano y alejado?*

Generalidades

Los pacientes con transplante renal deben recibir, a permanencia, drogas inmunodepresoras. Su número es creciente y se incorpora al universo de "huéspedes comprometidos", todos ellos con deterioro en el reconocimiento y la habilidad para combatir microorganismos infecciosos.

Las drogas inmunosupresoras son de uso cada vez más frecuente en clínica; ellas no se limitan a la oncología, hematología y el transplante renal. Citando algunos ejemplos, ellas se han incorporado a la reumatología, la dermatología, la nefrología, la gastroenterología, etc.

De esta manera, los problemas que han debido enfrentar algunos médicos en forma "pionera" al tratar pacientes con las afecciones ya señaladas, debieran servir de ejemplo a muchos otros médicos preocupados de esta nueva población creciente y tan particular. Creo que no pasará mucho tiempo antes de que veamos publicaciones con experiencias locales tales como: peritonitis en pacientes con metrotexate, o bien, infecciones sistémicas a hongos en inmunodeprimidos.

Nuestra experiencia se ha recogido en el tratamiento de 61 pacientes, sometidos a 69 homotransplantes renales durante el período diciembre 1974 a marzo 1982. Las edades fluctúan entre 5 y 59 años. Las drogas inmunosupresoras usadas son azatioprina (Imurán) y glucocorticoides: prednisona, hidrocortisona o metilprednisona. No hemos empleado nunca suero o globulina antilinfocítica. Ocasionalmente se ha usado radioterapia local sobre el injerto en dosis que no sobrepasan los 450 R. To-

dos estos pacientes han recibido quimioprofilaxis de TBC mediante isoniazida.

La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina. Su modo de actuar preciso no se conoce, si bien se sabe que está relacionado con la síntesis de ácidos nucleicos. Aunque el recuento de glóbulos blancos no es signo de la eficiencia en la prevención del rechazo, éste provee un índice de toxicidad de la droga y una alerta cuando hay sobredosificación.

Se recomienda administrarla con 48 horas de anticipación al transplante y su efecto se debería a que destruye inespecíficamente las células que detectan el antígeno (Ag-sensibles). Por otra parte, los corticoesteroides tienen varios mecanismos de acción: actúan inespecíficamente sobre los linfocitos y parece que su "tarjet cell" es el linfocito T inmaduro. Pero también alteran la habilidad del sistema retículo-endotelial (macrófagos, etc) para conocer y procesar el antígeno. Finalmente tienen características antiinflamatorias que prestan gran ayuda durante la crisis de rechazo.

Frecuencia de infecciones y tipos de microorganismos

La infección es la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes transplantados. En nuestra serie, 12 enfermos de un total de 17 fallecidos lo fueron por esta causa (70% de todas las causas de mortalidad).

Diferentes publicaciones informan porcentajes de mortalidad por infección en pacientes transplantados que fluctúan entre 10 y 40%.

La frecuencia global de infecciones en los transplantados también es muy alta. En una re-

* *Departamento de Enfermedades Nefrourológicas.*

visión que se hizo en los primeros 28 pacientes, se registraron 75 episodios (32 trasplantes) infecciosos. Ocupó el primer lugar en frecuencia la infección urinaria, seguida por las neumopatías (N = 8).

Otra revisión más reciente de 23 pacientes transplantados entre enero 1980 y marzo 1982 mostró siempre una frecuencia alta (25 trasplantes renales) de infecciones (63 episodios), conservando el primer lugar las infecciones urinarias (Tabla 1). Llama la atención la menor cantidad de neumopatías agudas en esta serie (N = 1).

TABLA 1
63 Infecciones en 25 Transplantes Renales
(enero 1980 - marzo 1982)

LOCALIZACION	Nº	MICROORGANISMOS	Nº
URINARIA	32	BACTERIAS	38
HERIDA OPERATORIA	6	HONGOS	14
RESPIRATORIAL	5	VIRUS	11
OCULAR	4		
NEUMOPATIA	4		
PSISIS	1		
TIFOIDEA	2		
OTRAS	2		
	7		

También es significativo el alto número de infecciones no bacterianas, destacando las infecciones virales (N = 11) y las por hongos (N = 14). No hemos diagnosticado aún infecciones a pneumocistis carinii, protozoo que ocupa un lugar destacado en las infecciones por oportunistas.

Las bacterias conservan el primer lugar en frecuencia como agente etiológico de infecciones en transplantados de riñón (N = 38) y de éstas llama la atención el elevado número de infecciones por bacterias gram negativas (Tabla 2). También se destaca:

- 1) la presencia de estafilococo epidermidis, microorganismo que habitualmente no se consideraba patógeno y que aparece en varias infecciones de orina y heridas.
- 2) la salmonella thyphi, que merece un comentario aparte.

TABLA Nº 2
INFECCIONES BACTERIANAS EN 25 TRANSPLANTES
RENALES
(enero 1980 - marzo 1982)

MICROORGANISMO	INFECCION URINARIA	INFECCION DE HERIDA	OTRAS
E. COLI	10	1	—
CITROBACTER FREUNDII	3	—	—
KLEBSIELLA ENTEROBACTER (CLOACAE-SPP)	10	2	2 sepsis
	4	1	—
PROTEUS (MIRABILIS, MORGAGNI)	6	1	—
SALMONELLA TYPHI ARIZONA	—	—	2 tifoidea
	1	—	—
ESTAFILOCOCO EPIDERMIDIS	4	2	—
ESTAFILOCOCO AUREUS	—	—	2 panadizo 1 furúnculo
ESTREPTOCOCO B HEMOLITICO NO D	1	—	—

Fiebre tifoidea en transplantes renales chilenos

En enero 1976 nos correspondió tratar un hombre de 24 años que había recibido el riñón de su hermana. Estaba en buenas condiciones cuando presentó un cuadro febril, infeccioso que inicialmente desconcertó. A los 5 días manifestó una severa caída en su función renal, que hacía sospechar un rechazo: el hemocultivo detectó *Salmonella typhi* y las pruebas de aglutinación, a pesar de la inmunosupresión, dieron títulos significativos para el AgO.

Efectivamente, se trataba de una fiebre tifoidea, cuya evolución fue satisfactoria al tratarse con cloranfenicol (otro inmunosupresor).

Si se considera que la frecuencia de casos de tifoidea notificados en Chile (1980) es de 10.870, con una tasa de 97,9 x 100.000 habitantes, y que la frecuencia de nuestra serie es, en promedio, de 1 caso x 10 enfermos en 6 años, o sea de 1,6% anual = 1.666 x 100.000 habitantes promedio anual (1974-1982), ésta es 17 veces superior en promedio (no hay diferencia estadísticamente significativa).

Este fenómeno nos ha enseñado a buscar con mayor interés la fiebre tifoidea cuando nos encontramos ante un estado infeccioso sin diagnóstico en un transplantado.

Las formas clínicas, la positividad de las pruebas de aglutinación, la mantención de los inmunosupresores a dosis bajas, son hechos aprendidos con la práctica de estos enfermos, ya que no encontramos referencias en la bibliografía.

Citomegalovirus y transplante renal

En 1978 una niña de 14 años, que llevaba 4 años de transplantada presentó un estado febril prolongado con tos seca y sombras confluentes en el lóbulo medio del pulmón derecho. Fue tratada con antibióticos sin éxito. Al cabo de un mes persistía la neumopatía y el clearance de creatina caía de 56 ml/min a 12 ml/min.

Previo tratamiento antibiótico enérgico se realizó biopsia pulmonar por toracotomía, que se informó como infección por citomegalovirus. Su evolución posterior fue satisfactoria con medidas conservadoras.

Esta actitud agresiva en la búsqueda del agente etiológico de la neumopatía de curso inhabitual en el transplantado nos ha dado excelentes resultados en varios casos. Gracias a ella, la terapia se ha orientado adecuadamente y se ha ganado tiempo al conseguir un diagnóstico más precoz.

No es ésta la única ni la mejor manera de detectar la infección por citomegalovirus. Con frecuencia se hace el diagnóstico de sospecha ante el paciente febril, con molestias gastrointestinales, infiltrados pulmonares difusos y a veces adenopatías y leucopenia.

Echamos de menos el uso rutinario de la reacción de fijación de complemento y la titulación de anticuerpos de fluorescencia indirecta para detectar citomegalovirus. Cuando contamos con estos métodos seguramente muchas fiebres prolongadas de post-operados o post-transfusionales tendrán un diagnóstico de certeza que ahorre tratamientos antibióticos inútiles y ponga alerta sobre el estado inmunitario.

Está claro que la enfermedad por citomegalovirus daña la función del injerto y baja las tasas de supervivencia del paciente. También se acepta que la incidencia de esta infección puede reducirse sustancialmente al transplantar riñones de donadores serológicamente negativos.

El diagnóstico de la infección en el transplantado

El diagnóstico de la infección en los pacientes inmunosuprimidos es difícil. Ellos tienen defensas deterioradas y con frecuencia presentan neutropenia. Consecuentemente, la respuesta inflamatoria, los mecanismos de exudación celular y diapedesis leucocitaria están disminuidos o suprimidos. Así, las manifestaciones

clínicas clásicas de infección pueden ser en muchos enfermos atípicas o estar ausentes.

La fiebre es un signo valioso en el paciente inmunosuprimido. Sin embargo, hay infecciones en esas condiciones que no presentan fiebre. Por otro lado, el alza térmica puede obedecer a causas distintas de un proceso infeccioso. En un estudio de 35 episodios febriles en 25 trasplantados renales se observó que en 12 casos la causa no correspondía a infección y en otros 3 casos no se pudo determinar el origen (Tabla 3).

35 EPISODIOS FEBRILES EN 25 TRASPLANTES RENALES
(enero 1980 - marzo 1982)

	PRECOZ (1er MES)	TARDIA	TOTAL
— INFECCIONES BACTERIANAS	6	10	16
— INFECCIONES VIRALES	1	3	4
— RECHAZO	6	2	8
— COMPLIC. HERIDA OP. (Fístula urinaria*, hematoma)	4	—	4
— NO PRECISADA	2	1	3
	19	16	35

* Nota: Las fístulas siempre se infectaron. En su inicio no estuvieron infectadas necesariamente.

A pesar de todo lo anterior, la principal causa de fiebre en el trasplantado es la infección. Durante el primer mes de operado se le aproxima en frecuencia el rechazo febril. Después del primer mes, la infección domina como causa de fiebre, con 13 casos contra 3 casos no infecciosos en la referencia citada.

El trasplantado de riñón que presenta fiebre por más de 48 horas debe revisarse cuidadosamente. Especial atención merecen los hallazgos del examen físico en la zona del injerto. Ellos pueden informar sobre signos locales de rechazo que a veces preceden a la caída de la función renal. Otras veces en el post-operatorio precoz pueden mostrar complicaciones de la herida operatoria, hematomas perirenales, fístula urinaria, etc. En esto la ecografía renal ha sido ayuda de incalculable valor.

Se repiten diariamente cultivos de orina, hemocultivos y en general cultivos de cualquier zona sospechosa (shunt, herida operatoria, faringe, etc.). De rutina, y aunque la signología pulmonar sea pobre, se toma radiografía de tórax. Por las razones ya citadas, con frecuencia se busca la *Salmonella typhi*.

A menudo el diagnóstico de la infección en el trasplantado es difícil. Es fácil entender la trascendencia que tiene distinguir la infección de una crisis de rechazo. Mientras la primera obliga a reducir las dosis de inmunosupresores, emplear antibióticos y a veces realizar reintervenciones quirúrgicas, el rechazo debe tratarse intensificando la inmunosupresión. Para complicar las cosas, muchas veces una infección precede o acompaña al rechazo; éste es por ejemplo el caso de las infecciones urinarias con rechazo agudo.

De todo lo aprendido, lo más importante parece ser la actitud muy atenta y "agresiva" del médico tratante ante la posibilidad de infección en el enfermo inmunosuprimido. Con relativa frecuencia, enfrentados a cuadros febriles prolongados graves —después de haber tomado los exámenes indicados— iniciamos tratamiento

antibiótico de amplio espectro. Esta medida tiene urgencia cuando aparecen elementos que agravan el pronóstico de una eventual infección en el transplantado, como son: la insuficiencia renal, la leucopenia, o bien la hiperglicemia prolongada.

Un examen interesante, del que no disponemos por ahora, es el test de nitroazul de tetrazolio (NBT). Esta es una herramienta útil en la identificación de las infecciones bacterianas. El examen está basado en la capacidad del neutrófilo de reducir in vitro el amarillento nitroazul de tetrazolio, convirtiéndolo en un precipitado azul oscuro.

El mecanismo preciso de la reducción del NBT se desconoce, pero el fenómeno está inti-

mamente relacionado a los sucesos metabólicos de la combustión respiratoria. La reducción del NBT es un método útil para probar la integridad metabólica del neutrófilo que fagocita. Una desventaja del test es la dificultad para realizarlo cuando hay neutropenia severa.

En resumen, el diagnóstico y manejo de la infección en el paciente inmunodeprimido con un trasplante renal adquiere gran interés por su frecuencia, porque sus logros significan una notable mejoría en la longitud y calidad de la sobrevida y porque la experiencia recogida puede asimilarse a otras ramas de la medicina que se incorporan al uso de la inmunosupresión.

**Dr. Augusto León: ¿qué efecto tiene el uso de drogas citolíticas y el uso de radiaciones sobre el huésped quirúrgico y su capacidad defensiva? ¿la terapia con BCG tiene alguna utilidad?*

Hay tres formas de actividad inmunológica:

1. Respuesta anticuerpo, producida por células B, originadas en la médula ósea y que se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos. Esto ocurre como resultado de estimulación directa o indirecta por antígenos circulantes y la respuesta es altamente específica.
2. Respuesta inmune celular. Como respuesta a la estimulación por un antígeno se produce la liberación a la circulación de linfocitos (o células T), que maduran en el timo y residen en el tejido linfoide. Ellos destruyen las células "ofensoras", por contacto, a través de actividad citotóxica. La estimulación de las células T puede ser directa, pero a menudo requiere que el antígeno sea procesado por los macrófagos.
3. Natural Killer Cells (NK cells), descubiertas recientemente en observaciones que revelaron que los animales tienen alguna resistencia natural a los tumores. Esta resistencia no es mediada por células T ni B. El proceso es diferente de la inmunidad adquirida por exposición previa. Puede ser facilitada o suprimida, pero escasamente; la inmunización, por lo tanto, es bastante inefectiva para estimular la inmunidad celular NK. Se estimula por infecciones virales, posiblemente a través de la producción de interferón.
Las células NK son, probablemente, un tipo de linfocitos.

Relación entre cáncer y pérdida de la inmunocompetencia

El cáncer, aparentemente, suprime la respuesta inmune. Esto ha sido demostrado tanto en animales como en humanos. Esta supresión puede medirse por el número de células T, por la falta de reacción de las células T a productos que normalmente las estimulan y por pérdida de la reactividad a los tests cutáneos. La inmunosupresión puede ocurrir precozmente en la historia natural de un cáncer, pero es un hecho común en etapas tardías de la enfermedad.

Que lo contrario ocurra, es decir, que el cáncer se desarrolle por una falla en la inmunidad, no ha sido demostrado. Se ha propuesto que el cáncer no ocurre porque los mecanismos de vigilancia inmune, particularmente el sistema de células NK, funcionan bien. De acuerdo a esta hipótesis, se desarrolla cáncer cuando existe una caída en esta vigilancia. Esta idea aún no ha sido totalmente demostrada.

Inmunoterapia y cáncer

Una preocupación preferente de los oncólogos en años recientes ha sido la explotación directa de los fenómenos inmunológicos en el tratamiento de los cánceres. Esta manipulación hormonal puede consistir en estimulación activa o pasiva, la cual, a su vez, puede ser específica o inespecífica.

** Departamento de Enfermedades Hematológicas, Oncológicas y Banco de Sangre.*

Clasificación de las técnicas inmunoterapéuticas de posible utilidad en cáncer

	ESPECIFICA	NO ESPECIFICA
ACTIVA	Células tumorales irradiadas o tratadas con neuraminaidasa	BCG, MER, corynebacterium parvum, levamisol
PASIVA	Antisueros inmunes. Células inmunes	Factores del complemento Hormona tímica Factor de transferencia

De estas técnicas, las tres que han recibido mayor atención son:

- la inmunización activa no específica (principalmente BCG y derivados, corynebacterium parvum y levamisol)
- la inmunización activa específica, utilizando células tumorales tratadas con neuraminaidasa
- la transferencia pasiva específica de inmunidad antitumoral

El BCG y sus derivados (como el residuo extraído con metanol o "MER") y corynebacterium parvum actúan principalmente por estimulación de macrófagos y el levamisol, una droga antiprotozoaria, aumenta la intensidad de la respuesta inmune mediada por células. Posiblemente hay varios mecanismos de acción involucrados en la respuesta a estas sustancias, aparte de los mencionados.

El valor de la inmunoterapia en el tratamiento de cánceres permanece bastante incierto después de haber pasado por un período de optimismo en que se supuso que sería de gran utilidad. La mayor parte de los estudios en que se comparó el tratamiento de cánceres con y sin inmunestimulación mostró, inicialmente, una ventaja en el uso de inmuno-estimulación; sin embargo,

una revisión crítica a largo plazo de estudios prospectivos de tratamiento en grupos aleatorios no reveló una real ventaja en los pacientes tratados por diversos tumores, con alguna forma de inmuno-estimulación, sola o asociada a otras terapias.

Aún no se ha llegado a una clara definición del rol de la inmuno-estimulación en el tratamiento de los cánceres. Algunas conclusiones y dudas sobre este punto son las siguientes:

- a) las reacciones de hipersensibilidad tardía, inducidas en un tumor, llevan a necrosis tumoral. Si éste es un fenómeno local solamente y si hay algún beneficio sistémico derivado de esta destrucción inmune, aún no está claro,
- b) el uso de BCG intradérmico o intravenoso parece causar una pequeña prolongación en la duración de la remisión y una prolongación de la sobrevida después de recaída en leucemia mieloide aguda.
- c) el uso de BCG disminuye la frecuencia de recurrencias en carcinoma papilar vesical. Posiblemente, esto se deba a necrosis tumoral mediada por inmunidad, antes de que los tumores se hagan clínicamente detectables.

Experimentalmente, el factor más limitante en el buen éxito de la inmunoterapia es la carga tumoral y este hecho se refleja en el diseño de los protocolos clínicos, la mayoría de los cuales combinan la inmunoterapia con alguna otra forma de tratamiento, como cirugía o quimioterapia, para lograr una rápida reducción de esta carga.

El costo de la inmunoterapia en términos de su efecto sobre el paciente también debe considerarse y balancearse respecto a su dudosa utilidad. El BCG regularmente produce fiebre y malestar general, como también dolor local y, a veces, infección TBC franca. Los efectos colaterales dependen de la dosis y de los intervalos de administración.

El *Corynebacterium parvum* también tiene toxicidad, presentándose ocasionalmente calofríos, hipotensión y exantemas virales agudos. Las otras formas de inmuno-estimulación presentan todas algún tipo de toxicidad potencial.

Otras manipulaciones hormonales en cáncer. Posible uso del interferón

El uso de drogas citostáticas, unidas a anticuerpos antitumorales específicos como medio de transporte de la droga hacia el tumor, se está utilizando desde hace algún tiempo con resultados aún en fase experimental y que parecen promisorios. Las drogas quimioterapéuticas carecen de especificidad por las células tumorales. Esta especificidad puede adquirirse mediante el uso de anticuerpos transportadores de drogas con afinidad específica por las células tumorales. Se espera que con esta estrategia se logre un índice terapéutico máximo, puesto que las drogas citotóxicas se concentrarían casi exclusivamente en las células tumorales y se minimizarían los efectos tóxicos sobre el huésped.

Una sustancia que ha recibido bastante publicidad en los últimos años, como posible droga anticáncer, es el interferón. Esta sustancia fue descrita hace más de 20 años y se la consideró como una sustancia antiviral. En los años siguientes se ha acumulado alguna evidencia de su posible actividad antitumoral. Se han identificado tres interferones principales en el hombre, que se han clasificado según su célula de origen como interferón leucocítico, fibroblástico y linfoblastoide. La mayoría de los estudios clínicos se han hecho utilizando interferón leucocítico, aunque algunos ensayos se han hecho con interferón linfoblastoide. El material usado en los ensayos clínicos hasta ahora ha sido muy impuro y se ha sugerido que los efectos antitumorales atribuidos al interferón pudieran deberse a proteínas diferentes a él.

El tipo de interferón también depende del agente utilizado para producirlo. Se ha utilizado virus y

material nuclear para producir lo que se ha denominado interferón tipo I. Las células inmunocompetentes también pueden estimularse a producir interferón por sustancias no relacionadas. Este interferón inmune (tipo II) ha sido producido en cultivos de linfocitos humanos tanto T como B. Aunque casi todos los datos que apoyan la acción anticáncer del interferón provienen de estudios con el tipo I, dos estudios de sarcoma murino con interferón tipo II han mostrado un efecto inhibitorio tumoral más potente.

El interferón se ha considerado especie específica, por lo cual el material animal no ha sido usado en humanos, aunque existe alguna evidencia de que esta especificidad no es tan rígida como se suponía, lo cual permitiría, en el futuro, la utilización en humanos de interferón de origen animal.

Los ensayos del uso del interferón como droga anticáncer en humanos aún no demuestran claramente su utilidad.

El paciente quirúrgico y el paciente canceroso frente a la infección

La piel y las mucosas forman la primera barrera defensiva contra los microorganismos endógenos o exógenos. Esta integridad se encuentra rota en los pacientes que presentan tumores, debido a la invasión local u obstrucción producida por el tumor. También se encuentra rota esta barrera en los pacientes quirúrgicos y/o portadores de tumores, debido a la cirugía misma (cirugía resectiva o biopsias), por el uso de catéteres intravenosos para hidratación o alimentación, las punciones venosas para la toma de muestras y el uso de radiación y quimioterapia. Esta perturbación de la integridad de la barrera de piel y mucosas conduce a la colonización microbiana, posible infección local y, eventualmente, infección sistémica.

Por otro lado, los pacientes portadores de cáncer tienen ya una falla inmunitaria:

-
- a) hay defectos en los granulocitos, que pueden detectarse por neutropenia o trastornos funcionales de los granulocitos, como la disminución de la migración y de la quimiotaxis,
 - b) existen defectos en la inmunidad celular, que se traducen en anergia y disminución de la positividad de los tests cutáneos.
 - c) también existen anormalidades en las inmunoglobulinas, que se traducen en fallas en la síntesis de anticuerpos.

Los tratamientos utilizados en los pacientes cancerosos, como radioterapia, corticoides y quimioterapia, producen todos —en grado variable— un trastorno en la inmunidad. Los corticoides producen disminución de la fagocitosis y migración de los neutrófilos. Es decir, un trastorno en la inmunidad celular y también alteraciones en la función de los linfocitos y en la producción de anticuerpos.

La radiación produce, con cierta frecuencia, frenación transitoria o definitiva en zonas de la médula ósea, lo cual hace que haya una disminución de la producción de neutrófilos. También puede producir enteritis, neumonitis, estomatitis (mucositis), que sirven de puerta de entrada a gérmenes en un paciente que ya estaba inmunodeprimido.

Lo mismo vale para la quimioterapia, que, por un lado, disminuye la producción de neutrófilos y, por otro, produce mucositis. La quimioterapia afecta las funciones de las células T y B, resultando esto en una disminución de la actividad opsónica, falla en la aglutinación y lisis de bacterias y deficiente neutralización de toxinas bacterianas. La alteración de las células B se traduce en una falla de la inmunidad humoral, con disminución de la síntesis de anticuerpos.

**Dr. Nicolás Velasco: ¿cómo se evalúa el estado nutritivo del paciente quirúrgico? ¿cuál es su importancia pronóstica?*

En primer lugar, me referiré a algunos conceptos básicos de la evaluación del estado nutritivo.

El ser humano es un todo homogéneo desde el punto de vista nutricional; posee diferentes "compartimientos" evaluables, los que pueden afectarse en conjunto o separados; este último concepto es de gran importancia en el paciente quirúrgico.

Hay tres compartimientos nutricionales medibles por métodos simples. Estos son:

1. compartimiento graso, evaluable por medición del pliegue subcutáneo,
2. compartimiento muscular, apreciable por mediciones de perímetro braquial, perímetro muscular y excreción urinaria de la creatinina,
3. compartimiento visceral, evaluable por albuminemia y niveles plasmáticos de transferrina.

Existen dos tipos fundamentales de compromiso nutricional: el marasmo y el kwashiorkor. En el primero existe un deterioro global del estado nutritivo con conservación de los niveles plasmáticos de albúmina, lo que se explica, pues el compromiso de todos los compartimientos es proporcional.

Este tipo de desnutrición es típica de la inanición. El kwashiorkor es la desnutrición típica y de mayor frecuencia en el paciente quirúrgico y en el paciente hospitalizado en general. En este tipo de compromiso nutricional existe un deterioro fundamental y, a veces, selectivo del compartimiento visceral con deterioro franco de los niveles de albuminemia y transferrina. Hay dos tipos de situaciones en los que se puede desarrollar este compromiso nutricional-visceral selectivo: la alimentación exclusiva con fuentes

calóricas sin aporte nitrogenado y el hipercatabolismo proteico, causal del kwashiorkor intrahospitalario en la mayoría de los casos.

Hasta el momento no he mencionado el parámetro nutricional más frecuentemente evaluado: el peso. En forma aislada, y aun relacionándolo con la talla, la medición exclusiva del peso no garantiza una correcta evaluación nutricional del paciente quirúrgico. Es así como hemos observado **hipoalbuminemia** en más del 30% de los obesos hospitalizados en un servicio de cirugía. Sin embargo, esto no significa que el peso no deba medirse en la mayoría de los casos. De todos los parámetros de evaluación nutricional, el que mejor se correlaciona con el pronóstico quirúrgico es la **albuminemia**. Para explicar mejor este hecho analizaré brevemente algunos aspectos de la relación malnutrición y pronóstico quirúrgico.

Es un hecho ampliamente demostrado que un sujeto desnutrido tiene peor pronóstico quirúrgico que un bien nutrido. Los factores que favorecen este peor pronóstico son varios:

- a) postración por debilidad muscular, lo que favorece mayor frecuencia de embolias y otros problemas pulmonares,
- b) alteración de proteínas transportadoras,
- c) hipoalbuminemia con menor presión oncótica plasmática, lo que favorece una mayor inestabilidad hemodinámica.
- d) alteraciones selectivas que interfieren en el proceso de cicatrización (zinc, por ejemplo).
- e) alteraciones de la inmunidad.

De todos los factores mencionados, el más importante es la **alteración de la inmunidad** que se observa en el desnutrido intrahospitalario; de hecho, es esta alteración la que condiciona el pronóstico post-operatorio en la mayoría de los casos.

* Departamento de Enfermedades Metabólicas, Endocrínicas y Reumatológicas.

¿Por qué se altera la inmunidad en la desnutrición?

¿En qué tipo de desnutrición está más afectada? La desnutrición tipo visceral se acompaña con mayor frecuencia de alteraciones profundas de la inmunidad que la tipo marasmo.

El compromiso inmunitario del desnutrido se observa a varios niveles. Se comprometen las barreras inespecíficas con menor estabilidad y continuidad tisular, disminuye la producción de lisosimas en saliva y otras secreciones, disminuye el proceso de atrapamiento por parte de cilios y mucus. Aparecen, también, alteraciones humorales con compromiso de la cadena del complemento e IgA secretora y, por último, alteraciones celulares con disminución de linfocitos T y alteraciones del macrófago, que redundan en una menor capacidad bacteriolítica y bacteriofágica del mismo.

Cuando evaluamos el estado nutritivo, realizamos también pruebas cutáneas de hipersensibilidad a distintos antígenos (cándida, varidasa, PPD), las que se correlacionan en cierta forma con la inmunidad celular y con el estado del compartimiento visceral, por lo que se las considera un patrón más de evaluación.

Como decíamos antes, el parámetro que mejor correlaciona con el pronóstico quirúrgico es la albuminemia; sin embargo, no es el único. En un esfuerzo integrador, Mullen y col. han desarrollado lo que se denomina el Índice Nutricional Pronóstico.

Este es:

$$158 - 16.6 \text{ (albúmina) - } 0.78 \text{ (pliegue triceps en mm)} \\ - 0.20 \text{ (transferrina) - } 5.8 \text{ (pruebas cutáneas).}$$

Pruebas cutáneas:

2 puntos	(1 o más con + de 5 mm)
1 punto	(1 o más con - de 5 mm)
0 punto	(negativas)

Dicho índice ha demostrado ser una excelente herramienta de evaluación pronóstica y debería utilizarse en todo paciente que sea sometido a cirugía mayor, pues se correlaciona en forma clara con la morbimortalidad post-operatoria: riesgo bajo: <40 ; medio: $40-50$; alto: >50 .

Un paciente con índice nutricional pronóstico elevado no debería operarse. Ya está ampliamente demostrado que es más corto, económico y protector corregir el índice nutricional en el pre-operatorio, aunque esto signifique varios días, que operar con índice nutricional alto. La recuperación de un índice alto se hará por la metódica de asistencia nutricional que mejor se adapte a las condiciones del sujeto, prefiriendo siempre la vía enteral frente a la parenteral. El tiempo para revertir un índice elevado debe ser el **necesario para ello**. En general, se puede decir que 7 a 10 días de asistencia nutricional bien hecha, logrando balances energéticos y nitrogenados positivos, son suficientes para corregir un estado nutritivo defectuoso y favorecer un mejor pronóstico quirúrgico.

Las premisas para lograr esto son:

- la asistencia nutricional debe lograr metas nutricionales (balance calórico-nitrogenado positivo, controlando nitrógeno ureico urinario para ajustar aporte).
- la situación de deterioro debe mejorarse; la única manera de evaluar esto es controlar en forma evolutiva los parámetros nutricionales. De todos estos, los más "ágiles" son la transferrina sérica, la albuminemia, el recuento de linfocitos, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad y el peso, que en situación evolutiva alcanza su máximo valor.

En términos prácticos, podemos decir que una asistencia nutricional intensiva que logra balances nitrogenados (+) de 4 gramos por día, hace subir las cifras de albuminemia en 0.5 g% en 5 a 7 días.

