

11209

2ej1



*Universidad Nacional Autónoma  
de México*

---

**ESTUDIOS POSTGRADO**

**RESPUESTA INMUNOLOGICA EN EL  
PACIENTE SEPTICO PERITONEAL Y  
SINDROME DE FALLA ORGANICA**

**T E S I S**

*Para obtener el Título de  
CIRUJANO GENERAL*

*presenta*

*Dr. Luis Adolfo Aceves López*



*Hospital Especialidades  
IMSS San José Puebla*

*México, D. F., Enero 87*





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Página
A. INTRODUCCION .....	1
B. ANTECEDENTES HISTORICOS .....	2
B.1.- Peritonitis .....	2
B.2.- Insuficiencia Hepática por Sepsis.	10
B.3.- Alteración Gastrointestinal en Sepsis .....	14
B.4.- Alteración Hemodinámica en Sep- sis .....	15
B.5.- Falla Pulmonar por Sepsis .....	16
B.6.- Falla Renal por Sepsis .....	18
C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
D. HIPOTESIS .....	21
E. DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO ..	22
F. UBICACION ESPACIO TEMPORAL .....	23
G. DISEÑO ESTADISTICO .....	23
H. PROCESO DE CAPTACION DE INFORMACION Y PROGRAMA DE TRABAJO .....	24
I. ANALISIS E INTERPRETACION DE INFORMA-- CION .....	24
J. RESULTADOS .....	25
K. ANALISIS ESTADISTICO DE VARIABLES .....	27

	Página
K.1.- Tabla No. 1 y No. 2 .....	28-29
K.2.- Gráficas 1-26 .....	30-42
L. CONCLUSIONES .....	43

## INTRODUCCION

El problema séptico peritoneal es una entidad frecuente y con elevada morbimortalidad, durante los últimos años se han efectuado múltiples estudios en la busca de nuevas armas terapéuticas que disminuyan la agresividad de esta entidad.

Numerosas hipótesis han tratado de explicar la --  
fisopatología, en este trabajo revisamos y analizamos una de ellas, dentro; la deficiencia de una alfa dos glucoproteína conocida como fibronectina juega un papel primordial.

Bajo un protocolo aleatorio observacional se buscó en primer lugar obtener valores control de dos grupos de pacientes, a uno de ellos lo manejamos con crioproteínas, se vigiló su evolución, resultados y variables, analizamos resultados para poder tomar en cuenta esta modalidad dentro del grupo de inmunodeladores que apoyarían a nuestros pacientes en la defensa contra -- esta enfermedad.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

El conocimiento de las alteraciones peritoneales - por infección es tan antiguo como la misma cirugía, ampliamente estudiada y aún con muchos puntos por revisar. Con gran importancia la lesión local como foco inicial de repercusiones sistémicas.

Durante este trabajo nos apoyamos en teorías inmunológicas que explican fisiopatología y patogénesis de esta entidad, se buscó la integración de esta medida como base de apoyo inmunodelador en el paciente séptico. (1)

Dentro de estos parámetros mencionamos la moderna estructura terapéutica para esta enfermedad.

Durante este apartado incluimos al peritoneo como órgano y también lo analizamos en su respuesta a la -- agresión.

## PERITONITIS

El peritoneo es un órgano no complejo e importante, dividido anatómicamente en una porción parietal --

---

(1) Temas de Actualidad en Cirugía. José Conde Mercado Dr. Repercusiones sistémicas de la sepsis peritoneal, la edición Nov.83, págs. 62-68 1983, Editorial CECSA México.

que reviste la cavidad abdominal y otra visceral que reviste los órganos contenidos en ésta. Histológicamente formado tejido conectivo donde descansan células mesoteliales, grasa, macrófagos, fibrocitos, células elásticas, etc. La superficie aproximada es de 2 mts. cuadrados, funciona como membrana dializadora a paso bidireccional de líquidos y otras sustancias<sup>(2)</sup>, irrigación e inervación intensa, con drenaje linfático extenso y básico en el transporte de partículas al Sistema fagocítico mononuclear.

Quando el peritoneo reacciona a una agresión lo hace de manera supurativa, donde el edema va seguido de atracción neutrófila, formación de material plástico fibrinopurulento y tabicación por el epiplón y órganos intrabdominales.

Al predominar los factores bacterianos sobre los defensivos, la lesión se extiende a la vecindad y se disemina al resto del organismo, formándose focos en -- otros órganos iniciándose las manifestaciones de falla orgánica múltiple<sup>(3)</sup>.

---

(2) Principles Of Surgery. Schwartz. Robert E. Condon, - Peritonitis and intrabdominal Abscesses, 4 edic. Mc Graw Hill USA 1984.

(3) TEMAS DE ACTUALIDAD EN CIRUGIA., Alberto Villazón - Sahaqún Dr. Respuesta Metabólica en la sepsis. 1a. Edición, - Nov. 83 págs. 51-58.

Durante el desarrollo de los eventos mencionados el aparato inmunológico está trabajando, labor dual; inespecífica mediada por el sistema fagocítico mononuclear y específica llevada a cabo por el complejo sistema linfático. - Esta última inicia con la detección, identificación y - transmisión de información entre linfocitos, creación de memoria reactiva a la reexposición del agente agresor, - detectado inicialmente.

La respuesta inespecífica es la reacción inflamatoria modulada por inmunoglobulinas e inmunógenos, depurada por el sistema retículo endotelial e integrada por -- una gran cantidad de mediadores humorales todos ellos -- productos celulares (Tromboxanos, leucotrienos, prostaglandinas, etc. (4,5).

Dentro de los factores humorales inespecíficos mencionados hay diversas funciones, las opsoninas se encargan de modificar membranas, los Quimiotácticos de favorecer el desplazamiento y atracción celular, los vasoactivos; constrictores y dilatadores, así como también varios con funciones no precisadas, éstos se encargan de facilitar e inducir la depuración fagocítica, estudiada

---

(4) BASES INMUNOLOGICAS. Benjamín Lee Gordon, FUNCION SISTEMA FAGOCITICO MONONUCLEAR. 2a. Edición TA Davis Company, Philadelphia 1979, págs. 235-236

(5) Free Mann Samuel Gold M.D., Phil Clinical Immunology Edit. Dep. Medical Immunologycal Montreal Canadá, págs. 657-1979.



inicialmente por Metchnikoff en 1880 bajo microscopía, - sus conceptos fueron válidos hasta los años cincuenta, - pero las observaciones sobre la degranulación lisosomal en el fagosoma son aún válidos. Recientes investigaciones han mostrado complejas reacciones quimiolíticas, algunas mostradas en el siguiente esquema.(6)

---

(6) HEMATOLOGY. Wintrobe. 1978 RETICULOENDOTELIAL SYSTEM FAGOCITOSYS. págs. 1346. 5a. Edición.

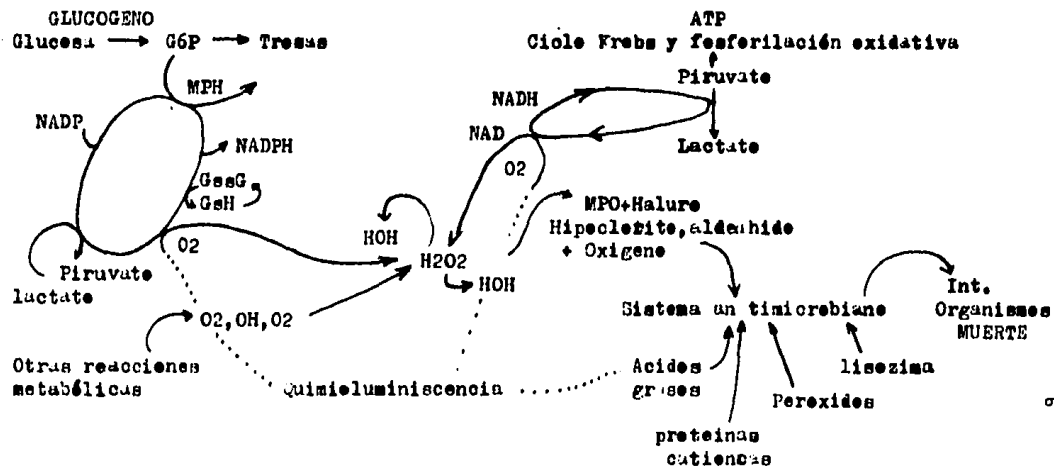


Fig. 1.- Reacciones Químicas intrafagosómicas posteriores a la degranulación lisosomal.

No podemos olvidar otros factores que alteran la -- función fagocítica, dentro de ellos el inóculo bacteriano, integridad visceral, saturación de respuesta granulocítica que requiere de reclutamiento y producción celular.

Una de las situaciones de interés y básica en la -- etiopatogenia de la falla orgánica es la vecindad entre células fagocíticas y parenquimatosas altamente especializadas, (Células de Kupffer y hepatocitos; al funcionar armónicamente no hay repercusiones, pero ante la disfunción hay problemas para ambos tipos celulares. (7)

Para evaluar al fagocito debemos reconocer la evolución filogenética y ontogenética, adquirió un mayor número de organelos, así como incrementó sus enzimas lisosómicas, por lo tanto requería más oxígeno para trabajar - pero adquirió facultad para trabajar sin él y tener niveles adecuados de energía (8).

Hemos descrito el mecanismo de defensa encargado en depurar detritos celulares, tejidos lisados, productos de hemólisis, residuos de colágena, fibrina y bacterias, todo esto lleva a prevenir la microtrombosis básica en

(7) Fredmann Samuel. Clinical Immunology., Edit. Dep. Medical Immunological Montreal Canadá (245-250). 1980.

(8) Neston J. Cline M.D., Bioquímica y Función del SRE. HEMATOLOGIA Tomo I, (96), 9176 págs 932 WILLIAMS 1983 SALVAT.

la fisiopatología de la falla múltiple. (9)

Las inmunoglobulinas son producidas por células -- plasmáticas, sus funciones son varias según hemos expresado, con respecto a los inmunógenos (Completo y fibronectina entre ellos), son encargados de nivelar funciones humorales.

La fibronectina conocida también como Alfa dos glucoproteína es uno de los más activos y potentes, se -- cuantifica séricamente, así también se identifica en algunos tejidos a nivel de membranas basales, por lo que -- debemos considerar dos tipos de ella.

O'Connell y cols. (10), así como otros autores han -- podido determinar niveles de fibronectina y demostrar -- que la sepsis, trauma y cirugía mayor la depletan.

Gauperra y cols., (11), muestran valores de 250 a -- 300 microgramos por ml., y en situaciones de sepsis reducen los niveles al 50%. Esta depresión se relaciona con falla depurativa bacteriana y problemas en órganos -- blanco; ya que la fibronectina se encarga de opsonizar bacterias y productos para que la fagocitosis se vea fa-

(9) Saba Thomas M.D., Physiology and Physiopathology of reticuloendotelial system, Arch Inter. Med., Vol. 126 Dic. 1970 (1031: - 1049).

(10) O'Connell Marck M.D., Becker Daniel M.D., Plasma Fibronectine In medical ICU patients. Critical Care Medicine Vol 12 No 6 Jun - 84 (479:483).

(11) Gauperra M.D., Cyersky K.M.D., Fibronectine Complement and Immunoglobulins in serum after Surgery. British Jour. Surg. -- 1985 Vol. 72 Jan (59:62).

cilitada así como mantiene continuidad basal de membrana en capilares y Epitelios.

Estudios de Saba<sup>(12)</sup>, y Dhan<sup>(13)</sup>, mostraron que la administración de crioproteínas podían restablecer -- niveles de fibronectina. Al lograrse mejorar el sistema depurativo. Esta acción es producto de una reacción cruzada con proteínas del alto peso molecular inmunológicamente parecidas.

Las lesiones celulares se explican por dos vías, -- una hipóxica y otra la dificultad en la producción de -- energía. La cual se obtiene por glucólisis, ciclo de -- krebs y fosforilación oxidativa en hipóxia se bloquean -- estas vías, hay problemas mitocondriales de la bomba -- Sodio-potásio, problemas de membrana celular y plasmática, alteraciones lisosomales degranulación y autofagia<sup>(14)</sup>. Como adyuvante en esta lesión está la acción de -- productos bacterianos (Endotoxinas y exotoxinas), si entendemos el daño de una célula, podemos suponer lo que -- pasa en un órgano.

---

(12) Saba Thomas M.D., Blumenstock M.D., Scovill William M.D., Cryoprecipitates reversal of opsonico alpha 2 surface -

(13) Dahn Michel M.D., Jacobs Lloyd M.D., Mitchell Roberts M.D., The Significance of hypoalbuminemia following injury and infection Am Surg Vol 51/6 Jun 85 (340:343).

(14) Moore F.M.D., Energy and Maintenance of the body cells J. Parenteral 1980/4, 228.

Ahora pasaremos a la descripción de las lesiones en cada órgano como parte de esta lesión ya diseminada que constituye el problema orgánico de falla múltiple progresiva.

#### INSUFICIENCIA HEPATICA POR SEPSIS

El hígado es un órgano muy complejo, su unidad estructural y funcional es el lobulillo hepático, limitado por los espacios porta y con un gradiente de actividad - desde sus límites a la vena central. Las funciones del hígado son:

- 1) Metabolismo y excreción de bilirrubina.
- 2) Distribución de nutrientes aportados por la dieta.
- 3) Transformación de grasa a glucosa y almacenamiento.
- 4) Síntesis de proteína plasmáticas.
- 5) Encargada Glucogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis.
- 6) Depuración de exceso de AA excepto leucina, valina.
- 7) Control de Alanina y Urea vía Ureagénesis.
- 8) Oxidación de ácidos grasos formando cuerpos cetónicos.
- 9) Transporte de vitaminas liposolubles.

- 10) Modula relación piruvato,lactato.
- 11) Modula niveles de Insulina, Glucagón y serotonina.
- 12) Metaboliza Hormonas no portales.
- 13) Sintetiza Somatomedina.
- 14) Controla presión venosa portal y flujo intesti--  
nal.
- 15) Depuración de productos bacterianos por SFM (C.  
Kupffer).

Durante la agresión aumentan las demandas metabólicas, se incrementa la producción endógena de glucosa y -- urea excretandose como nitrógeno, se tiene otra vía donde aumenta la urea por la unión de alanina y amonio (15) -- (16).

A pesar de haber mencionado el exceso en la producción endógena de glucosa ésta no es la regla y la hipoglicemia en manifestación de sepsis según lo expresa Miller y cols. (17)

Las manifestaciones clínicas y químicas de falla hepática se pueden presentar temprana y tardíamente, esta

- 
- (15) Villazón Sahagún Alberto Dr. Insuficiencia Hepática postrauma Reg. Gastroenterología, Méx. Vol. 48 No. 41, 1983/189:200.
  - (16) Saba Thomas M.D., Scovill W.M.D., Effects of Surgical traumahost defense Ann Surgery 1975 Vol 7 No. 7 71-102.
  - (17) Miller Samuel M.D., Hypoglycemia as manifestation of sepsis Am Jor Med May 80, 649653 1985.

falla suele ir precedida de alteración en otros órganos como el pulmón y riñón.

Las lesiones son proporcionales a la intensidad de la agresión, ejemplo de ellos es la hipoxia por hiperfusión que modifica la conjugación de bilirrubina produciendo colestasis. Si agregamos el daño endotóxico directo el daño es mayor. Alterándose varias funciones del hepatocito, secundario a falta depurativa bacteriana por el Sistema fagocítico (18,19).

Keller y cols.<sup>(20)</sup> mencionan que enzimas lisosomales y productos de excreción celular por las células de Kupffer lesiona al hepatocito en síntesis y metabolismo, de esta forma configuramos el daño y falla hepática. -- Conjuntando la depuración por deficiencia de fibronectina y daños tóxicos progresa la bacteremia se inicia la embolización microvascular, daño endotelial, alteraciones de permeabilidad, dificultad para extraer oxígeno y formación de un círculo que deteriora este órgano<sup>(21,22)</sup> (23).

---

(18) Nolas J, P.M.D., Endotoxine and liver Disease -- Scand J. Gastro. 1977/12 365:386.

(19) Wilkinson S.F.M.D., Keller Gary M.D., Cerra Franck - M.D., múltiple sistem organ failure. Medulation of protein sintesis for hepatocyte ever influence Kupffer Cells. Ann Surg. Vol 201 Jan 85.780:785.

(20) West Michael M.D., Hepaocyte Function en sepsis Kupffer cellsmediat difasic protein synthesis reposo in hepatocyte after exposure to endotoxine or killer -- E. Colí. Surg. 98 No. 3 Sep. 85 pags. 256.



- (21) Saba Thomas M.D., Kaplan N.M.D., Low grade intravascular coagulation and reticuloendotelial function Am. Jour. Surg. 1978 (234:323).
- (22) Temas de Actualidad en Cirugía. Alfredo Sierra - Unzueta Dr. Alteraciones en Sepsis. 1a. Edición Nov. 83 58: 62 CECSA México.
- (23) Wilkinson J.M.D. Endotoxine and the liver function Proc Exp Biol 1968 129 (29:31).

## ALTERACION GASTROINTESTINAL EN LA SEPSIS

En el abdomen es donde se sitúa el problema septico peritoneal, por lo tanto los órganos que dan origen a este problema son los contenidos en él y uno de ellos; el tubo digestivo, tiene un cuadro florido de expresarse de manera general el sangrado por úlceras de Stress, es el problema de mayor letalidad<sup>(24)</sup>. Estas úlceras no son únicamente por cambios epiteliales, se agrega el problema isquémico, pudiendo llegar a ser masivo y de difícil manejo.

Al fallar el tubo digestivo con la presencia de úlceras se favorece el reingreso de nuevos agentes a través de éstas a la circulación portal y posteriormente a la sistémica.<sup>(25)</sup>

Otros órganos intrabdominales pueden alterarse al funcionar inadecuadamente las hormonas y de ellas la vesícula biliar y el páncreas, siendo este segundo el órgano reactivo que más frecuente se daña aumentando la morbilidad del problema infeccioso, de difícil manejo y alta mortalidad<sup>(26)</sup>.

---

(24) Meakins J.L.M.D., et al. The Surgical intensive Care. Currents concepts in infection. Surg Clin North Am. 1980; 60:117:132.

(25) Kivilaako E.M.D., Relationship between ulceration and intramural pñduring shok hemorrhagic. Surgery 1978; Vol. 84 74:78.

(26) Mc Lean M.D., et al., Multiple Organ bacteremia in surgical ICU.A sign abscesse intrabdominal and septic shock. Surgery 1981 Vol 194 págs. 779:786.

## ALTERACIONES HEMODINAMICAS EN LA SEPSIS

No se puede pasar por alto la función circulatoria - encargada de aportar Oxígeno y nutrientes a todos los órganos, así como recoger los productos del metabolismo y transportarlos a órganos encargados de eliminación o aportarlos en la producción de energía.

Estudios recientes han establecido cifras de constantes hemodinámicas, el Dr. Sierra Unzueta<sup>(27)</sup>, establece que en un individuo sano por cada metro cuadrado - de superficie corporal el gasto cardiaco es de 31 ltsX-min, TA 110/70, FC 70X<sup>7</sup>, Hb 14-15 grs TA02xmin 60cc, - PC02 33, pH 7.35 a 7.44. De tal forma podemos tener muchas causas de sesgo y una de éstas es la sepsis donde altera el nivel de Oxígeno, alteraciones del gasto cardiaco y resistencias periféricas así como modificaciones de la permeabilidad dadas por mediadores humorales catecolaminas, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandina y fibronectina.

Al iniciarse las alteraciones hemodinámicas, el paciente viaja hacia el choque, durante este período se -

---

(27) TEMAS DE ACTUALIDAD EN CIRUGIA. Sierra Unzueta - Dr. Alteraciones hemodinámicas en la sepsis grave, 1a. edición, Nov. 83 73:67:69

identifican varias etapas. La primera o de adaptación fisiológica donde ha fiebre pero con diuresis normal y leves trastornos psicológicos, la segunda o de máximo riesgo; están las mismas manifestaciones pero incrementándose el gasto cardiaco. La tercera etapa o inminencia hay tendencia a la hipotermia y baja de constantes.

Una vez llegado el estado de choque se establece hipoperfusión tisular que lleva a alteraciones renales, problemas acidobásicos y gastocardiaco elevado, encontrándose en fase hiperdinámica, clínicamente detectamos piel caliente y roja; al proseguir el deterioro el corazón inicia un bajo gasto de depresión tóxica directa, llegando a fase hipodinámica que progresa a la muerte.

Para concluir de manera breve el choque séptico es de comportamiento variable durante la cual se deteriora progresivamente, el conocer valores de control facilita la evaluación y el tener armas terapéuticas en el manejo temprano de esta entidad.

#### FALLA PULMONAR POR SEPSIS

Esta es la más frecuente en un paciente séptico, su frecuencia oscila en un 23% al inicio con letalidad del 90% según refiere Kaplan<sup>(28)</sup>. En México; Contre-

(28) Kaplan L.M.D. Shan S.M.D., Incidence and outcome of the -- respiratory disastress syndrome in Gram+sepsis. Arch Int -- Med 139:67.

ras y cols. dan una frecuencia del 5% y letalidad del 66% (29).

Investigaciones varias han enmarcado el problema - pulmonar dentro del edema pulmonar no cardiogénico, con disminución de la capacidad residual funcional, alteraciones en la distensibilidad, deficiente producción y - excesiva eliminación del surfactante, focos de hemorragia, trombosis y formación de membranas hialinas.

Clinicamente la disnea, taquipnea e incremento del trabajo respiratorio con broncoconstricción son importantes y llevan a la hipoxemia.

Staub y cols. (30) dividieron las manifestaciones de SIRPA en dos fases una inicial constrictora en donde catecolaminas, prostaglandinas y tromboxanos tienen -- gran actividad. Sigue una etapa dilatadora en donde - hay problemas de permeabilidad con paso de agua y proteíñas intralveolares formándose edema.

Junto con estos fenómenos, la microtrombosis y -- agregados leucocitarios son importantes, se desencadena el proceso inflamatorio, actividad del complemento -

---

(29) Contreras R. Dr. Conde M. Dr., Causas de muerte en salas de UCI Cirugía. Cirujanos. 48: 277-1980.

(30) Demling R.H.M.D., the patogenesis of respiratory failure after trauma and sepsis Surg Clin North - Amer Vol 60:No. 1373 1980.

y lisis celular. La depresión de fibronectina coadyuva al deterioro exacerbado la alteración endotelial y alveolar.

#### FALLA RENAL POR SEPSIS

En este órgano el daño es muy peculiar y obedece generalmente a lesión isquémica y en segundo lugar al daño tóxico bacteriano directo, se presenta en un 50% de los pacientes, estudios muestran lesión glomerular pero el daño principal es tubular, fenómeno conocido como tubulorrexia; lesión de membranas basales posiblemente por deficiencia de fibronectina tisular, al alterarse estos túbulos se forman Shunts que desorganizan el mecanismo de contracorriente(31) (32).

En este órgano la microtrombosis junto con el daño endotelial altera la hemodinamia con hipoxia e isquemia.

Hemos podido expresar de manera breve el daño sistémico secundario a disfunción fagocítica por falta de fibronectina, es así que los estudios de Saba y cols.(33),

(31) Staub N.M.D., Renal edema increased microvascular permeability. *Ann Rev Med* 32,291, 1981.

(32) Kleinkentch D.M.D., Pathogenesis of acute reversible intrarenal failure. Churchill Livingstone. Len. Laedie 1980

(33) Saba Thomas M.D., Jaffe Erick M.D., Plasma Fibronectin (Opsonic Glycoprotein synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am Jour Med.* 68/4 1980 577:594.

Scovill y cols. (34), mostraron que la administración de crioprecipitados podía mejorarse el nivel de fibronectina y ayudar a una adecuada fagocitosis (35).

Nosotros basados en estos antecedentes y tomando en cuenta otras informaciones sobre sepsis (36) en las que se hace mención de múltiples mediadores humorales buscamos integrar un plan de manejo para este problema, el cual integraremos en los siguientes apartados.

- 
- (34) Scovill W.A., M.D., Defects in reticuloendotelial Control - mechanism in patients after trauma J. Trauma 1976/16:998.
- (35) Mossenc M.W.M.D., Cold Insoluble Globuline (C1g)A Circulating cell surface protein. Hematol. 19/2. 38:742.
- (36) Carrico James M.D., Multiple Organ Failure Syndrome Arch - Surg Vol 121, Feb 1986 196:205. Montreal. Can.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los puntos importantes sobre nuestro trabajo son los siguientes:

- ¿Es posible evaluar inmunológicamente al paciente séptico?.
- ¿Qué estudios de laboratorio nos sirven para tal fin?.
- ¿Es posible corregir el déficit inmune?.
- ¿Las crioproteínas servirán para tal fin?.
- ¿Tenemos medios para evaluar este manejo?
- ¿La corrección opsonica favorece alguna mejoría clínica?.
- ¿Con estas medidas es posible evitar la falla sistémica?.
- ¿Es posible disminuir la morbimortalidad?.
- ¿La evaluación en periodos cortos es útil en el seguimiento?.
- ¿Nuestros resultados serán parecidos a los de otras series?.
- ¿De ser útil el manejo es aplicable a todo paciente?.



## HIPOTESIS

La depleción epsónica demostrada en múltiples estudios después de una agresión puede corregirse administrando crioproteínas a bajas dosis, fenómeno que puede ser evaluado con la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas y proteínas por electroforesis y electrodifusión. - Al mejorar esta función la actividad celular será más adecuada y las pruebas de control, así como reacciones químicas y marcadores celulares nos brindarán información de estabilidad orgánica.

## DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO

## Criterios de Inclusión.

- a) Diagnóstico de sepsis peritoneal al hallazgo quirúrgico.
- b) Manifestaciones sépticas residuales (Fistulas, -- abscesos).
- c) Pacientes no incluidos en otros protocolos.
- d) Pacientes sin hepatopatía subyacente.
- e) Pacientes que no reciban radioterapia o quimioterapia.
- f) Pacientes sin otro foco séptico aparente.
- g) Pacientes que no recibieron plasma fresco antes y durante el control.
- h) Pacientes bajo NPT mínimo de 24 a 36 hrs. de su ingreso y previo al laboratorio de nuestro estudio.
- i) Pacientes que aceptaron recibir crioprecipitados previa información del plan a seguir.

## Criterios de exclusión.

- a) Pacientes reintervenidos durante el control.
- b) Pacientes a los que el laboratorio no se tomó dentro del lapso indicado.
- c) Pacientes que se incluyeron en otro protocolo -- (ejem. trombogenesis de cateters por NPT).

#### UBICACION ESPACIO TEMPORAL

Pacientes estudiados en el hospital de Especialidades IMMS Puebla, durante dos etapas de Nov. 85 a Feb. 86 y de Jul. 86 a Oct. 86 por el servicio de Cirugía General apoyado por SAMPYE (Servicio de alimentación parenteral y enteral).

#### DISEÑO ESTADISTICO

Protocolo de investigación observacional, aleatorio de una cohorte, comparativo, longitudinal prospectivo.

#### VARIABLES DE MEDICION

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico etiológico
- Cuenta leucocitaria total
- Porcentaje granulocítico en cuenta blanca
- Pruebas de función hepática
- Bilirrubina directa e indirecta
- Transaminasa glutámico piruvica y exaloacético
- Albúmina y globulina
- Electroforesis de proteínas

- Albumina
- Globulina
- Alfa2 Globulinas
- Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM).
- Complemento sérico (C3).

#### PROCESO DE CPATACION DE INFORMACION Y PROGRAMA DE TRABAJO

Al ingreso, se corrobora el Diagnóstico y se solicita apoyo al servicio de SAMPYE, se dividen a los pacientes al azar en dos grupos; uno de control y otro para manejo. Se toman muestras de laboratorio una vez integrado al plan terapéutico. A las 36 horas mínimo en el grupo - a manejar se administran crioprecipitados (dos unidades), se mantienen medidas de control y 72 hrs. después de toma laboratorio para comparar. Se evalúa la mejoría clínica y letalidad de la enfermedad. Por falta de elementos no se evalúa respuesta celular.

#### ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACION

El análisis estadístico se llevó bajo prueba de T apareada para muestra numérica dependiente. Los resultados se encarnan en gráficas demostrativas en tiempo - de control.

## RESULTADOS

Se recibieron 44 pacientes en el servicio de Cirugía General, se incluyeron al azar en dos grupos, de acuerdo al momento de ingreso, quedaron incluidos o se excluyeron bajo los parámetros mencionados. No excluimos del contexto letalidad a las defunciones a pesar de no tener en ellas todos los exámenes químicos solicitados.

El grupo control quedó formado por 9 pacientes; 7 - hombres y 2 mujeres, con rango de edad de 7 a 62 años. - La mayor incidencia en la tercera y cuarta década de la vida. Con relación por sexo de 3:1 hombre a mujer. -- Los diagnósticos fueron:

- Herida proyectil arma de fuego con lesión de víscera hueca: 2 casos para el 22%.
- Apendicitis aguda con perforación: 2 casos (22%).
- Pancreatitis aguda: 1 caso (11%).
- Resección intestinal secundaria a oclusión arterial: 1 caso (11%).
- Desmantelamiento derivación biliodigestiva: 1 -- caso (11%).
- CaCu con perforación uterina por radium intracavitario un caso (11%).

- Herida de proyectil arma de fuego lesión víscera maciza 1 caso (11%).

La mortalidad durante el estudio de cuatro pacientes. (44%).

Para el grupo estudiado se tuvieron 12 pacientes, - todos ellos recibieron crioprecipitados, fueron 8 hombres y 4 mujeres relación de 2:1. Rango de edad de 17 a 71 -- años, teniendo la tercera y cuarta década de la vida la - mayor frecuencia, los diagnósticos fueron:

- Herida de proyectil arma de fuego con lesión de - víscera hueca: 3 casos (25%).
- Oclusión intestinal por bridas. Necrosis de asa: 2 casos (17%).
- Úlcera péptica perforada: 1 caso (9%).
- Hernia interna con necrosis de asa: 1 caso (9%).
- Hernia de pared con necrosis de asa: 1 caso (9%).
- Dehiscencia de histerorrafia: 1 caso (9%).
- Apendicitis aguda: 1 caso (9%).
- Fístula postoperatoria de pancratoduodenectomía: - 1 caso (9%).
- Postoperatorio de Ca gástrico fístula gastrocutánea: 1 caso para (9%).

Sólo un paciente fallece durante el estudio.

**ANALISIS ESTADISTICO DE VARIABLES (TOTALES).**

Enmarcamos el análisis estadístico y la graficación de valores se expresan en las gráficas siguientes con niveles de significancia mencionados en aquellos casos en que se obtuvieron:

VARIABLES	Tot. 1aM.	Tot. 2aM	Var	DE	EE	T cal	
Leuc. X10 <sup>3</sup> +	158.7X10 <sup>3</sup>	124.8X10 <sup>3</sup>	218.6	14.7	4.4	No significancia	Gráfica 1
Leuc. X10 <sup>3</sup> c	57 X10 <sup>3</sup>	39.2X10 <sup>3</sup>	76.3	8.7	3.9	No significancia	Gráfica 2
% Neutrofil.+	766	906	305	17.4	5.1 p	0.05	Gráfica 3
% Neutrofil. c	373	358	1296	36	16.3	No significancia	Gráfica 4
Bil. Dir.+	16.2	13.15	1.6	1.2	0.36	No significancia	Gráfica 5
Bil. Dir. c	5.56	8.12	1.5	1.2	0.54	No significancia	Gráfica 6
Bil Indt. +	5.35	4.25	---	---	---	No significancia	Gráfica 7
Bil. Ind. C	4.07	4.65	---	---	---	No significancia	Gráfica 8
TGP +	360.8	157.5	5772	75.9	23	No significancia	Gráfica 9
TGP c	212	403	14113	118	54	No significancia	Gráfica 10
TGO +	205	752	---	---	---	No significancia	Gráfica 11
TGO c	3648	3074	---	---	---	No significancia	Gráfica 12

Tabla No. 1.- Valores bajo análisis estadístico T de pruebas apareadas

-- + Con crioprecipitados

-- c grupo control



VARIABLES	Tot. 1aM	Tot. 2aM	V	DE	EE	T cal	
Albumina +	31.13	33.16	10304	101	30.6	No significancia	Gráfica 13
Albumina c	11.69	11.59	.49	.70	.31	No significancia	Gráfica 14
Globulina +	27.55	39.26	1.3	1.1	3.2	Percentil 0.05	Gráfica 15
Globulina c	12.33	14.67	---	---	---	No significancia	Gráfica 16
A 2Glob. +	6.37	14.94	4	2	0.6	No significancia	Gráfica 17
A 2Glob. c	3.41	3.43	0.08	.29	.13	No significancia	Gráfica 18
IgA +	3716	5937	52417	228	69.3	Percentil 0.05	Gráfica 19
IgA c	1494	1631	79517	28	12.8	No significancia	Gráfica 20
IgM +	1683	2500	38068	195	59	No significancia	Gráfica 21
IgM c	745	928	95.7	43.5	--	No significancia	Gráfica 22
IgG + X10 <sup>2</sup>	1107	2842	24950	157	47.8	Percentil 0.05	Gráfica 23
IgG cX10 <sup>2</sup>	4490	4282	24964	158	71	No significancia	Gráfica 24
C3 + (7p)	525.9	1067	3715	60.9	25	Percentil 0.05	Gráfica 25
C <sub>3</sub> c (40)	360	344	62.7	7.9	3.9	No significancia	Gráfica 26

Tabla No. 2.- Valores bajo análisis estadísticos T de pruebas aparcadas

-- + Con crioprecipitados

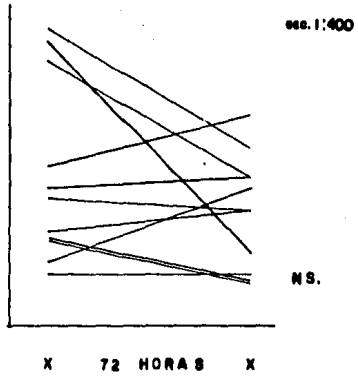
-- c grupo control

(7p), (4p): 7 pacientes y 4 pacientes respectivamente.

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

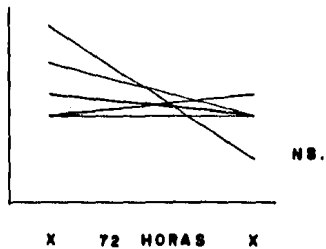
GRAFICA 1

LEUCOCITOS  $\times 10^3$   
CUENTA BIOMETRIA HEMATICA  
CON CRIOPRECIPITADOS



GRAFICA 2

LEUCOCITOS  $\times 10^3$   
CONTROL

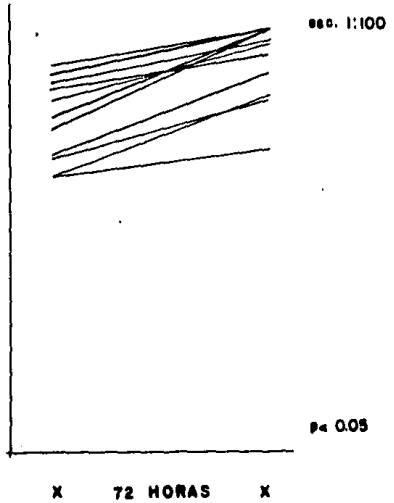


LAAL.

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

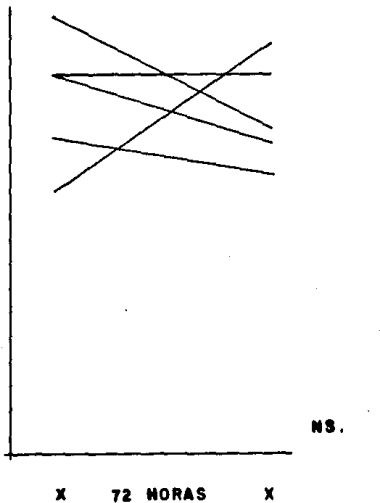
## GRAFICA 3

PORCENTAJE DE PMN  
CUENTA LEUCOCITARIA  
CON CRIOPRECIPITADOS



## GRAFICA 4

PORCENTAJE DE PMN  
CUENTA LEUCOCITARIA  
CONTROL

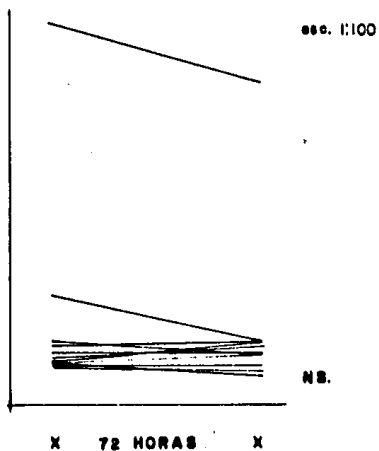


LAAL.

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

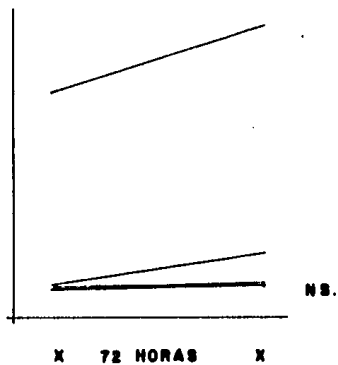
## GRAFICA 5

BILIRRUBINA DIRECTA  
CON CRIOPRECIPITADOS



## GRAFICA 6

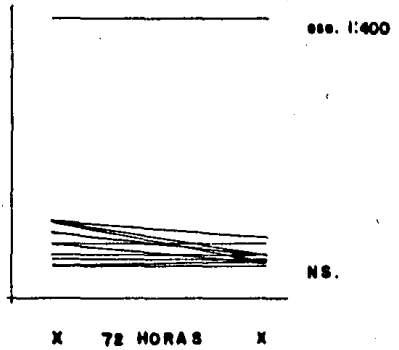
BILIRRUBINA DIRECTA  
CONTROL



SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

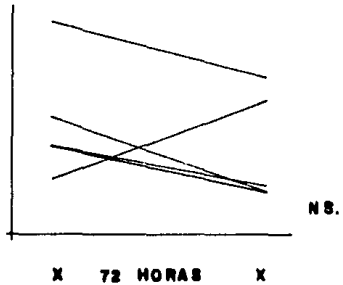
GRAFICA 7

BILIRRUBINA INDIRECTA  
CON CRIOPRECIPITADOS



GRAFICA 8

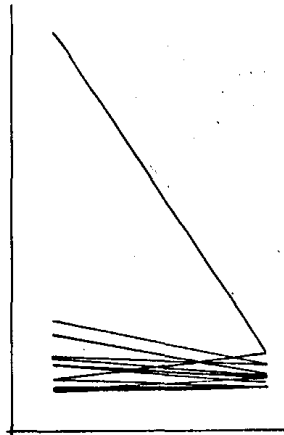
BILIRRUBINA INDIRECTA  
CONTROL



## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

## GRAFICA 9

TRANSAMINASA GLUTAMICO  
OXALOACETICA  
CON CRIOPRECIPITADOS



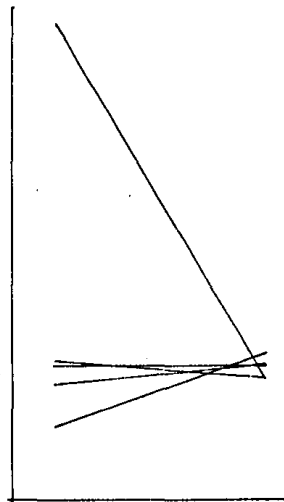
esc. 1:200

NS.

X 72 HORAS X

## GRAFICA 10

TRANSAMINASA GLUTAMICO  
OXALOACETICA  
C O N T R O L



NS.

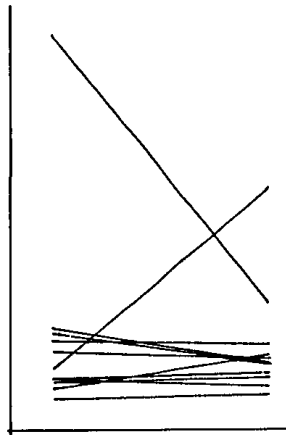
X 72 HORAS X

LAAL.

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

## GRAFICA 11

TRANSAMINASA GLUTAMICO  
PIRUVICA  
CON CRIOPRECIPITADOS

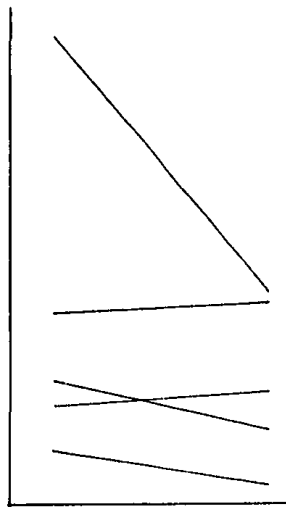


X 72 HORAS X

NS.

## GRAFICA 12

TRANSAMINASA GLUTAMICO  
PIRUVICA  
CONTROL



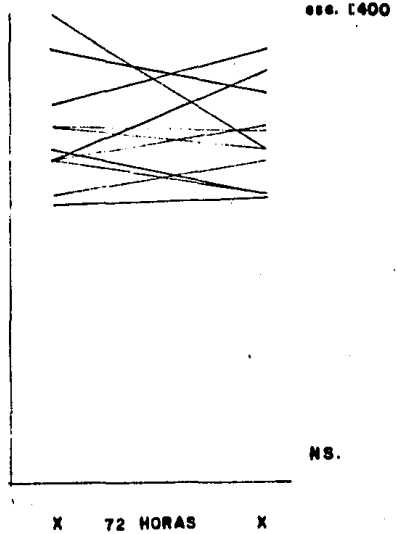
X 72 HORAS X

NS.

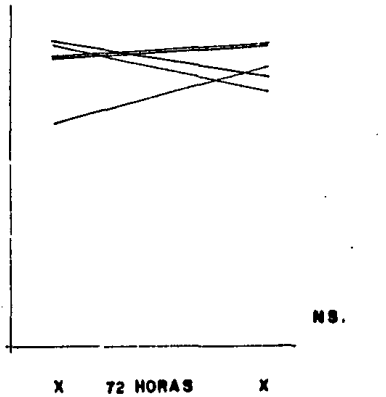
LAAL.

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

## GRAFICA 13

ALBUMINA  
CON CRIOPRECIPITADOS

## GRAFICA 14

ALBUMINA  
CONTROL

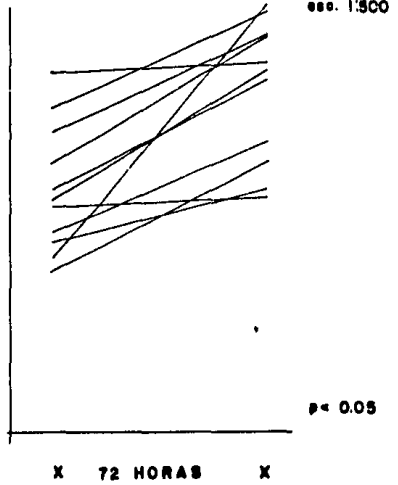
LAAL.



SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

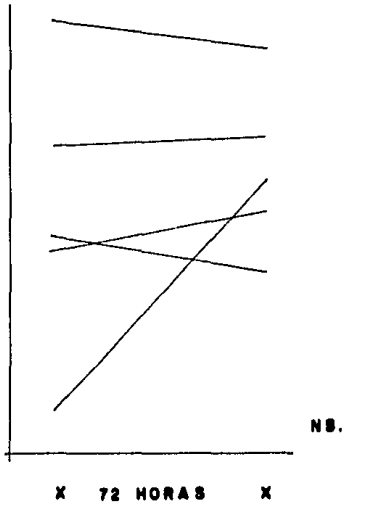
GRAFICA 15

GLOBULINA  
CON CRIOPRECIPITADOS



GRAFICA 16

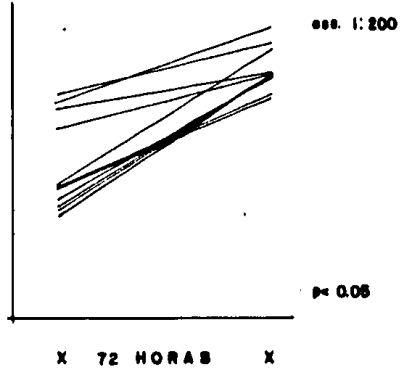
GLOBULINA  
CONTROL



## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

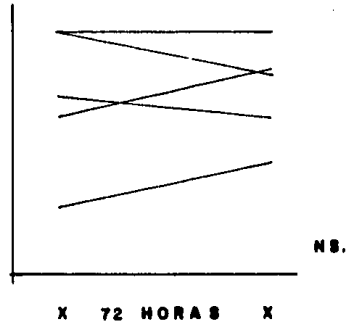
GRAFICA 17

IgG  
CON CRIOPRECIPITADOS



GRAFICA 18

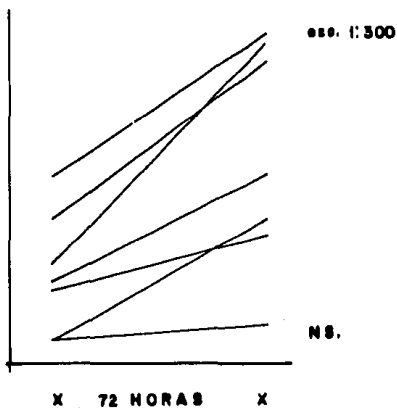
IgG  
CONTROL



SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

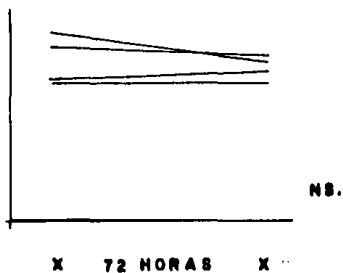
GRAFICA 19

I<sub>9</sub> M  
CON CRIOPRECIPITADOS



GRAFICA 20

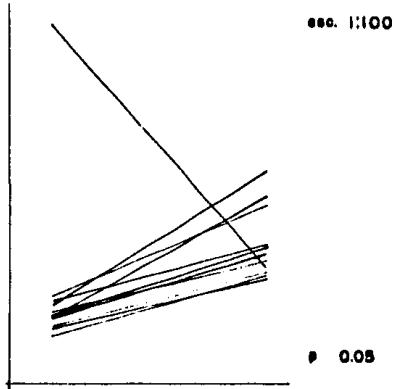
I<sub>9</sub> M  
CONTROL



SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

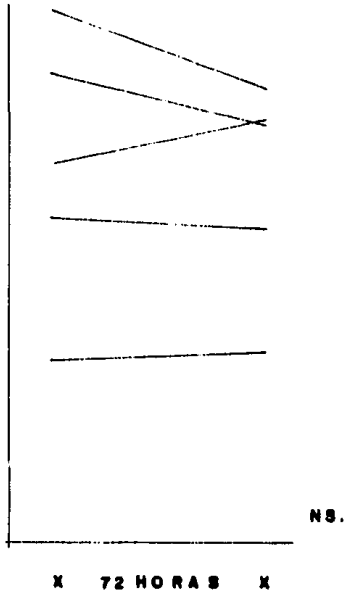
GRAFICA 21

Ig A  
CON CRIOPRECIPITADOS



GRAFICA 22

Ig A  
CONTROL

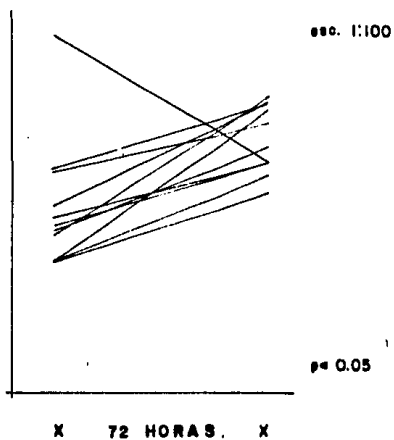


LAAL.

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

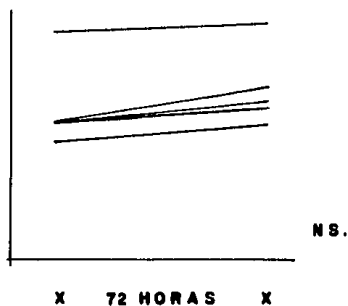
## GRAFICA 23

COMPLEMENTO 3  
CON CRIOPRECIPITADOS



## GRAFICA 24

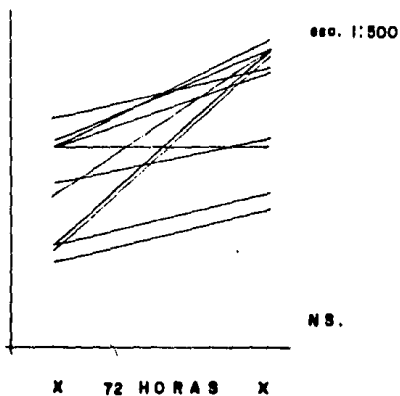
COMPLEMENTO 3  
CONTROL



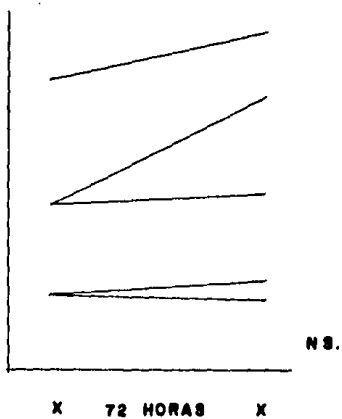
LAAL:

## SEPSIS PERITONEAL Y FOM.

## GRAFICA 25

ALFA 2 GLOBULINA  
CON CRIOPRECIPITADOS

## GRAFICA 26

ALFA 2 GLOBULINA  
CONTROL

LAAL.

## CONCLUSIONES

En otras series de pacientes que reciben crioproteínas como la de Lawrence, donde obtienen mejoría clínica y sérica al obtener niveles normales o casi normales de fibronectina después de administrarles, nos dan información de los beneficios de este manejo; Nosotros efectuamos un estudio parecido en el que no detectamos niveles de fibronectina pero indirectamente evaluamos el estado inmunológico bajo una enfermedad agresiva; la sepsis peritoneal. Sometimos a un grupo de pacientes a crioprecipitados y -- comparamos resultados con un grupo control y los resultados fueron los siguientes. (37)

En la biometría hemática no evaluamos la serie roja, pero la cuenta blanca mostró en ambos grupos disminución poco significativa. El porcentaje neutrofilico se incrementa al recibir las crioproteínas, no así en el control. Explicamos esta respuesta por el reclutamiento e incremento en producción celular compensando la deficiencia fagocítica inicial.

Con respecto a la función hepática todas las variables estudiadas en ambos grupos nos cambian de manera im-

---

(37) Lawrence E. Stevens MD., Clemmer Terry MD., FIBRO NECTIN IN SEVERE SEPSIS. Surg. Gynecol and Obstetric March 1986 Vol 162 222:228.

portante. Sin embargo el grupo de pacientes que recibe crioprecipitados tiende numéricamente a estabilizarse -- mientras que el grupo control se deteriora. Estas diferencias finas quizá serían más útiles con un seguimiento prolongado o fueran más notorias con otros exámenes de mayor selectividad funcional.

Las determinaciones electroforéticas mostraron que los niveles de albumina no cambian en ninguno de los dos grupos, hecho que nos hace pensar en el apoyo nutricional. Ya que éste no es el causante del incremento proteico en los pacientes que reciben crioprecipitados pues el grupo control no muestra modificaciones.

Los cambios detectados de interés y que corroboran nuestra hipótesis son los obtenidos con las globulinas -- tanto en valores totales (significancia estadística --  $p < 0.05$ ) como en el incremento de alfa dos globulinas, nivel de precipitación de la fibronectina y sitio donde otros inmunógenos son detectados.

Las determinaciones de inmunoglobulinas y complemento son resultados diferentes estadísticamente entre el inicio y el final del tratamiento bajo crioproteínas, comparado con el grupo control, la Ig más notoria fue la IgG y en segundo lugar la IgA.



En nuestra serie y con los resultados químicos no -- fue posible correlacionar niveles de células fagocíticas y deterioro funcional hepático sin embargo esto será posible en otros estudios.

Clinicamente la evolución de los pacientes fue buena en el grupo de pacientes que reciben crioproteínas, se externaron 11 de ellos (96% aprox.) y sólo tuvimos una defunción, muy diferente la respuesta al grupo control en donde el manejo sólo mantuvo a 5 pacientes, falleciendo 4 restantes. En ninguno de los dos grupos encontramos -- agresiones agregadas y las causas de muerte fue la sepsis con falla orgánica.

Concluimos que hay elementos suficientes a nuestro - alcance para determinar el estado de un paciente séptico en intensidad (SSS Septic Severity Scale) ó pronóstico - (APACHE). Así el análisis será integral, los estudios - de laboratorio y electroforéticos en nuestro nivel son requisitos de control en cada paciente para así poder ha--blar de inmunodepresión o no.

El manejo con crioprecipitados en nuestro trabajo y en otros, muestra su beneficio en la etapa aguda y crónica y su uso es de tomarse en cuenta. Nuestro estudio -- evaluó la respuesta inmediata a su administración pero -

otros controles pueden marcar un mejor seguimiento.

Creemos que si a nuestro grupo le hubieramos administrado mayor dosis de crioprecipitadas o con más repetición, la mejoría sería más franca. De esta manera consideramos la necesidad de continuar administrando estas crioproteínas y en siguientes estudios aleatorios tener más fuentes de comparación y así lograr un protocolo de manejo integral a estos pacientes que sufren de esta entidad altamente mortal.