

11227
79.61



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL**

LA RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE CON SEPSIS

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. ALEJANDRA ROSETE REYES**

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
LA RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE CON SEPSIS.	
ANTECEDENTES	
I. - HISTORIA	1
II. - INTEGRACION DEL SISTEMA INMUNE	3
III. - ALTERACIONES INMUNOLOGICAS	9
IV. - CORRELACIONES FISIOPATOLOGICAS Y METABOLICAS EN LA SEPSIS	14
V. - COMPLICACIONES	23
ESTADIFICACION CON LA ESCALA APACHE II	26
VI. - EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO	28
JUSTIFICACION	30
OBJETIVOS	30
MATERIAL Y METODOS	30
RESULTADOS	33
DISCUSION	58
CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFIA	67

LA RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE CON SEPSIS.

INTRODUCCION.

El paciente en estado crítico con infecciones severas de repercusión sistémica desarrolla anormalidades en su respuesta inmunológica, lo cual significa una mortalidad muy elevada.

En las últimas décadas la tecnología ha permitido el estudio detallado de estas alteraciones, entendiendo sus mecanismos y repercusiones. El sistema inmunológico en este caso, desempeña un papel crucial al establecer las defensas del huésped contra estos factores que desencadenan un estado patológico.

Por lo anterior, consideramos conveniente establecer un patrón de comportamiento inmunológico en este tipo de pacientes para finalmente evaluar la posibilidad de intervenir en estas alteraciones y modificar específicamente la respuesta inmune con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

ANTECEDENTES.

I.- HISTORIA.

Los conceptos sobre la Inmunología son antiguos y pragmáticos, están derivados primariamente del estudio de la resistencia a la infección.

Procediendo a la medicina moderna, los médicos chinos durante el siglo XI observaron que la inhalación de las costras de

las lesiones de los pacientes con viruela evitaban la presencia subsecuente de la enfermedad.

Más tarde, en el Medio Este se utilizó la aplicación de las costras pulverizadas por vía intradérmica a las mujeres, como un medio para "preservar la belleza". Este tipo de inmunización primitiva llegó a Inglaterra en el siglo XVIII a través de Pilarini y Timoni, pero no fue popularizada sino hasta años más tarde.

El futuro de la Inmunobiología Moderna fue asegurado por Edward Jenner, con el descubrimiento de que la inoculación de costras de las lesiones de viruela del ganado bovino protegía al hombre contra la enfermedad.

El desarrollo de la inmunización preventiva fue hecho posible por Louis Pasteur, quien acuñó el término de "vacuna" (procedente de vaca) haciendo honor a la contribución de Jenner. Las investigaciones de Pasteur llevaron al desarrollo de la "Teoría de los Gérmenes" como agentes causantes de las enfermedades infecciosas. En la segunda mitad del siglo XIX se desarrollaron las bases de la Inmunología Moderna para dar paso finalmente a las dos grandes teorías sobre la inmunidad celular y la humoral, partiendo de lo propuesto por Paul Ehrlich en relación a la formación de anticuerpos. Metchnikoff, simultáneamente sostenía que la primera línea defensora de defensa a los cuerpos extraños eran los macrófagos. Por último, a partir de la cuarta década del siglo XX, la Inmunogenética ocupó el mayor campo de

investigación con los trabajos de Burnet y Medawar en relación a "lo propio y lo ajeno" del organismo, el descubrimiento del sistema Rh sanguíneo por Levin y Stetson, la selección clonal explicada por Burnet y Jenner, sólo por mencionar algunos de ellos.

En el contexto contemporáneo, la definición del término INMUNIDAD incluye: "Todos los mecanismos fisiológicos que dotan al individuo con la capacidad de reconocer elementos como extraños a sí mismo y neutralizarlos, eliminarlos o metabolizarlos, con o sin daño a sus propios tejidos".(1)

FUNCION	NATURALEZA ESTIMULO	EJEMPLO	ABERRACIONES	
			HIPER	HIPO
Defensa	Exógeno	Microorg.	Alergia	Deficiencia
Homeostasis	Endógeno o	Remoción de	Autoinmu-	----
Sobrevivencia	Endógeno o Exógeno	células Remoción de células mutantes	nidad ----	Enfermedad maligna

Cuadro 1.- FUNCIONES DEL SISTEMA INMUNE

Bellanti
Immunology, Basic Processes
Third Edition, 1979.

II.- INTEGRACION DEL SISTEMA INMUNE.

La Inmunología Clínica juega un papel de suma trascendencia puesto que su principal objetivo es dilucidar el papel del sistema inmune en el desarrollo de la enfermedad. La Inmunobiología ha hecho posible la extrapolación del conocimiento acumulado por estudios en modelos animales a los pacientes humanos.(42)

En el caso de las enfermedades por deficiencia inmune, la característica es una mayor susceptibilidad a infecciones y la asociación a otros problemas como: fenómenos de autoinmunidad, cáncer, alergias, artritis, etc.(2)

Las alteraciones de la función inmunológica se han dividido de la siguiente manera:

- 1.- INMUNODEFICIENCIA
- 2.- AUTOINMUNIDAD
- 3.- PROLIFERACION CLONAL ANORMAL.(65)

1.- MECANISMOS BASICOS.

El sistema inmune, tradicionalmente se considera formado por dos ramas: la referida a procesos celulares, cuya representación está en las células derivadas del timo (células T) y la rama humoral o productora de anticuerpos, que se deriva específicamente de la médula ósea (células B). Aunque estas ramas pueden ser separadas en algún punto de su ontogenia, la sobreposición entre ellas es extraordinaria.(65)

2.- LA RED INMUNORREGULADORA EN EL HUMANO.

La Figura 1 muestra esta red inmunorreguladora. Partiendo de la división bien conocida entre células B y T, el primer tipo celular al que se hará referencia serán los macrófagos, cuya importancia radica en que son los encargados de "presentar" al antígeno a los linfocitos en el desarrollo de la inmunidad específica y sirven además como células de soporte accesorias a los linfocitos a través de liberación de factores solubles. Los ma-

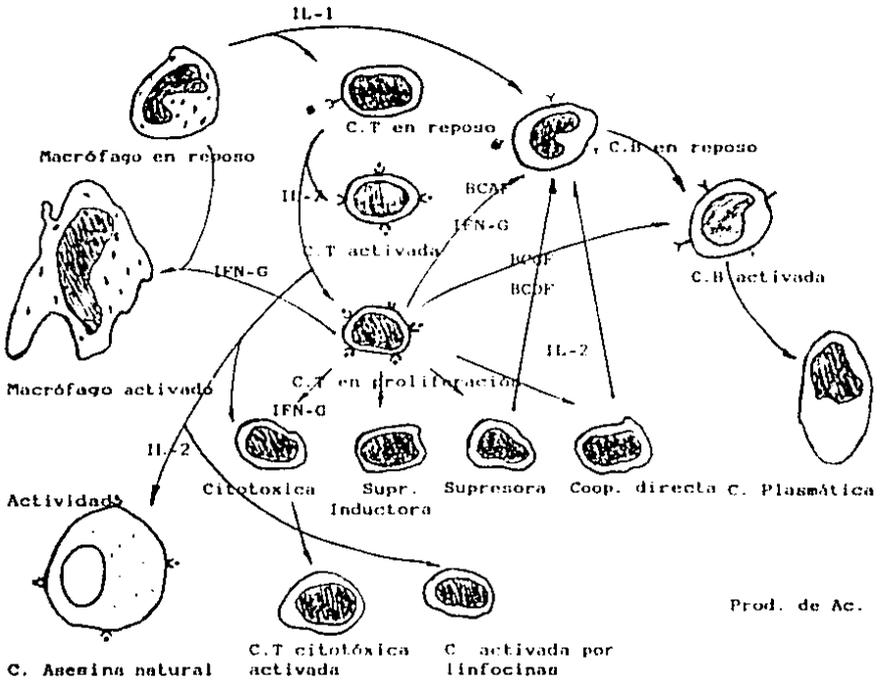


FIGURA 1.- Esquema de la Red Inmunoreguladora en el Humano.
 Acotaciones: IL- Interleucina, IFN- Interferón, LAK- activadas por linfocinas, BCAF- Factor de crecimiento de las células B, BCDF- Factor de diferenciación de las células B, BCAF- Factor activador de células B.

crófagos también llevan a cabo funciones protectoras fundamentales ingiriendo y degradando organismos invasores, y con la liberación de los factores mencionados con mediadores del proceso inflamatorio y la defensa del huésped. De aquí nace el intento de activarlos farmacológicamente para mejorar su función.(70)

En lo que corresponde a las células T, cuando un antígeno o su equivalente perturba el sistema, se desencadenan una serie de eventos en los que el Ag es procesado por el monocito (macrófago) y es presentado a las células T. El monocito secreta Interleucina 1 (IL-1) que sirve para activar a la célula T e inducir la expresión de receptores para la Interleucina 2 (IL-2) que se deriva de las células T.

Las células T, por sí mismas secretan IL-2 como una función autocrina, ejerciendo también una función inmunorreguladora para otros tipos celulares. Bajo la influencia de la IL-2, las células T proliferan y finalmente se diferencian para llevar a cabo funciones efectoras que están divididas en grupos celulares funcionales fenotípicamente distintos, desempeñando papeles de células cooperadoras directas, supresoras, supresoras-inductoras y citotóxicas que influyen en otras células del sistema inmune, así como en células no linfoides.

Las células T también secretan otras linfocinas como el Interferón Gamma (IFN-G) que sirve para activar monocitos con el fin de ejercer funciones microbicidas y tumoricidas.

El IFN-G induce a las células T citotóxicas en reposo a un estado activo y a las células B activadas las promueve a continuar activadas. La IL-2 puede inducir directamente a las células asesinas a ejercer su función de citotoxicidad, así como a las células T no citotóxicas en reposo a eliminar blancos tumorales.

En lo que respecta a la rama de células B, el Ag se une a las células B específicas a través de la molécula de Inmunoglobulina (I_g) en la superficie de la membrana celular. Muchas respuestas de las células B en los humanos dependen de células T, que a su vez dependen de monocitos, llevando a una interdependencia estricta entre estos tipos celulares.

La comunicación entre estas células puede ser por contacto directo, célula a célula o a través de factores solubles, p. ej.: la IL-1 ha mostrado influir en la respuesta de las células B, pero la IL-1 puede derivarse de los monocitos o de las mismas células B por medio de una función autocrina. Los factores derivados de las células T juegan papeles críticos en la progresión de las células B en estado de reposo al estado de proliferación y a la diferenciación terminal y secreción de anticuerpos.

Los factores de crecimiento de las células B, derivados de las T, los factores de diferenciación de células B, la IL-2, el IFN-G, tienen su mayor efecto en el ciclo de las células B y las células B por sí mismas pueden secretar factor

de crecimiento con efecto autocrino en el propio ciclo celular. Es obvio que uno o más de estos factores pueden tener un mayor impacto en la modulación de esta compleja red inmunoreguladora.(65)

Respecto al sistema del complemento, está formado por lo menos por 20 proteínas diferentes (14 componentes del complemento y 6 proteínas reguladoras) que circulan en la sangre en forma de moléculas precursoras inactivas. Una vez establecido el contacto con los activadores, las proteínas del complemento se organizan para seguir 3 vías de activación: 1)La vía clásica activada principalmente por complejos Ag-Ac; 2)La vía alterna activada por polisacáridos estructurales de la pared de las células bacterianas y hongos, así como los anticuerpos IgA e IgE; 3)Una vía terminal común de ataque de la membrana celular activada por las vías clásica o alterna.

Además de la función del complemento en las infecciones bacterianas, es participante en el proceso inflamatorio, la lesión tisular inmunitaria y la modulación de esta respuesta. Las moléculas de los productos secundarios activos del complemento como el C3a y C5a son liberados por digestión enzimática de los respectivos componentes precursores del complemento. Estas moléculas actúan liberando histamina de las células cebadas y son quimiotáxicos para los leucocitos polimorfonucleares (PMN).(71)

III. - ALTERACIONES INMUNOLOGICAS.

Una falla en cualquier parte de las complejas vías de la respuesta inmunitaria puede causar enfermedad. La exposición anterior puede ayudarnos a comprender las alteraciones de la respuesta inmune normal. Los trastornos inmunológicos se dividen en:

- 1.- Procesos Primarios: Disfunción del propio órgano inmunitario.
- 2.- Procesos secundarios: Enfermedad o terapéutica que provocan un defecto inmunitario adquirido.

Para efectos de este trabajo nos referiremos a lo mencionado en el segundo punto.

Un proceso patológico por sí mismo suele producir un defecto en la función inmunitaria normal que origina trastorno temporal o permanente de uno o varios componentes de la inmunidad en el huésped. Esto puede ocasionar un aumento en la susceptibilidad a infecciones o repercusión en una mayor mortalidad. Las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes que las primarias y se clasifican a grandes rasgos así:

TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO

- Enfermedad y Linfoma de Hodgkin
- Leucemia
- Mieloma, macroglobulinemia
- Agranulocitosis y anemia aplásica
- Drepanocitosis

PROCESOS SISTEMICO Y METABOLICOS

- Diabetes mellitus
- Uremia
- Sepsis
- Síndrome nefrótico
- Desnutrición
- Enfermedades hepáticas
- Senectud
- Enteropatía con pérdida de proteína

INFECCIONES VIRALES

INTERVENCIONES QUIRURGICAS Y TRAUMATISMOS

AGENTES INMUNOSUPRESORES

CUADRO 2.- INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Graziano, F.M.
Clínica Med. N. América
1985 (71)

En el primer grupo, la proliferación de clones anormales, células o líneas celulares, pueden infiltrar completamente la médula ósea, por lo que la función normal de la médula se ve alterada. La agranulocitosis y la anemia aplásica representan el otro extremo, existiendo toxinas u otros agentes que destruyen las células funcionales normales de la sangre, originando una disminución neta de las defensas del huésped. En los linfomas predominan defectos de la función linfocitaria, pero también se han señalado defectos en la quimiotaxis. El bazo desempeña un papel importante en la síntesis de anticuerpos y se ha comprobado que los individuos con esplenectomía quirúrgica y drepanocitosis están en gran peligro de infecciones recurrentes que ponen en peligro su vida.

Respecto al segundo grupo, la repercusión generalizada

de los padecimientos originan alteraciones en la respuesta inmune:

- a) Diabetes mellitus.- El desarrollo de infecciones en estos pacientes ocurre con igual frecuencia que en sujetos normales, pero su curso tiende a ser más severo. Por otro lado, es indiscutible la relación autoinmunitaria que existe en la diabetes mellitus insulina dependiente, llevando a la destrucción de las células B de páncreas. Aunque a ciencia cierta no son conocidos los mecanismos de estas fallas, se postula una disfunción en los leucocitos, agregado a un mal control habitual de la glucemia, que lleva a una infección leve a convertirse en un proceso sistémico de difícil manejo.
- b) En la uremia.- existe un efecto tóxico crónico que repercute en el transporte de iones a través de las membranas celulares, con déficit en su función y usualmente estos pacientes se encuentran con desórdenes de líquidos y electrolitos corporales, desequilibrio ácido-base, traduciéndose como anomalías en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida del neutrófilo.
- c) Sepsis.- Las infecciones severas se acompañan de grandes cambios metabólicos, p.ej.: la concentración total de aminoácidos en el plasma disminuye porque aumenta la captación hepática, algunas de las enzimas hepáticas aumentan su actividad. Los valores plasmáticos de insulina y glucagon están aumentados. Se sintetizan proteínas de fase aguda y linfocinas. La muerte de gérmenes intracelulares depende de la

producción de superóxido, peróxido de hidrógeno, iones hidroxilo, yodo inorgánico, iones férricos por parte de las células huésped. Su producción depende de la presencia de cantidades adecuadas de precursores inflamatorios como ácidos grasos poliinsaturados (precursores de prostaglandinas y leucotrienos) aminoácidos (precursores de histamina y serotonina), llevando a una disfunción orgánica grave.

d) Síndrome nefrótico: Se observa una mayor susceptibilidad a infecciones, aunque los mecanismos intrínsecos no están bien dilucidados.

e) Desnutrición: Clínicamente se observó desde hace tiempo que el peligro y la mortalidad de las infecciones están influenciadas por el estado nutricional del individuo. En la respuesta inmunitaria se utilizan nutrientes durante la proliferación de los linfocitos, indispensables para el desarrollo de la inmunidad específica. También se requieren para la síntesis de proteínas de fase aguda, incluyendo todas las interleucinas. Existiendo un estado de hipermetabolismo con movilización de reservas grasas, aumento de la gluconeogénesis, aceleración de la biotransformación de nitrógeno, dando como resultado una disminución de la producción de sustancias opsonicas, disfunción fagocitaria del sistema reticuloendotelial, disminución de los niveles de complemento, afectando las vías clásica y alterna, siendo más frecuentes los trastornos de la respuesta inmune celular.

- f) Enfermedades hepáticas: Interfieren directamente en la capacidad de sintetizar proteínas, que forman los componentes de la albúmina, las globulinas y las proteínas estructurales.
- g) Senilidad: Aunque el envejecimiento no se considera habitualmente enfermedad, investigaciones hechas por Garb y cols., sugieren que ésta afecta netamente la respuesta inmunológica de las células T.
- h) Enteropatía con pérdida de proteína: Incluye las enfermedades inflamatorias intestinales, la linfangiectasia intestinal y la enteropatía por gluten, en las que se han encontrado valores disminuidos de las gamma globulinas.

Del tercer grupo tenemos a las infecciones virales, representadas de manera característica por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en el que existen grandes defectos de la inmunidad mediada por células, permitiendo el desarrollo de infecciones graves por oportunistas. La alteración específica es la infección del virus a las células T cooperadoras (CD4), resultando en un efecto citopático y presencia de linfopenia con subpoblaciones anormales.

Del cuarto grupo, en el paciente quemado es frecuente la complicación con septicemia cuando sobrevive al choque inicial secundario al choque hemodinámico. El mecanismo que parece tener importancia crítica es la pérdida de continuidad de la piel. Sin embargo se ha señalado la interferencia con la fagocitosis, deficiencia de inmunoglobulinas y niveles de complemento. (71)

El quinto grupo comprende a los inmunosupresores, destacando los glucocorticoides cuyos efectos inmunológicos se han dividido en 3 categorías principalmente: 1)Efectos en la cinética circulatoria de los leucocitos, ya que después de la aplicación de una dosis ("pulso") de esteroides hay un descenso absoluto y relativo del número total de células blancas, a excepción de los neutrófilos, alcanzando su efecto "pico" a las 4-6h., con retorno a la línea basal a las 24 h. 2)Efectos en la función leucocitaria, una gran parte de esta está mediada por los receptores citoplásmicos de esteroides, más que a la unión del receptor de membrana. En el citoplasma de la célula se forma un complejo que se mueve hasta el núcleo, uniéndose al DNA y causando transcripción del mensajero específico de RNA, lo que regula la producción de proteínas efectoras de la acción de los esteroides. Todos los leucocitos presentan estos receptores citoplásmicos a excepción de los basófilos. 3)Efectos sobre el lecho vascular: son necesarios para mantener el tono vascular basal. Además poseen un efecto directo en la microvasculatura que contribuye a disminuir la migración de los leucocitos hacia el foco inflamatorio.(72)

IV. - CORRELACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y METABÓLICAS EN LA SEPSIS.

DEFINICIÓN DE SEPSIS.- Es la respuesta fisiológica a una infección grave (con aislamiento del agente infectante) que produce repercusión de grado variable como resultado de la interacción compleja del organismo por desajustes del metabolismo

intermedio y que varía en razón del tiempo de evolución y la capacidad de defensa del individuo afectado. (21)

Desde 1979, Siegel presenta su clasificación en relación al estado fisiológico del paciente con sepsis, analizando las funciones hemodinámica, cardíaca y respiratoria, con implicaciones pronósticas en relación a la modificación en el tiempo de los parámetros medidos. Los aspectos cualitativos de esta respuesta son básicamente diferentes de aquellos vistos en la respuesta normal al trauma o al stress quirúrgico mayor no séptico y la naturaleza de esta respuesta, así como su magnitud puede ser estadificada cuantitativamente a través de un cuidadoso análisis del patrón de anormalidades fisiológicas y sus cambios en el tiempo. (21)

1.- FISIOPATOLOGIA Y METABOLISMO.

A.- Interacción alanina-lactato en la regulación del piruvato. El nivel de alanina está elevado por un mayor estímulo catabólico lo cual parece causar lisis de las proteínas musculares, pero el grado de conversión a piruvato está aumentado, rompiendo la relación del equilibrio lactato piruvato, que lleva a un aumento neto de la concentración de piruvato.

B.- Metabolismo de la Glucosa.- Los hallazgos comentados en el inciso anterior son consistentes con la hipótesis de que, aún con concentraciones aumentadas de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos, resulta un aumento en la concentración del piruvato. Y existe también una mayor libe-

ración del piruvato de la "poza" (pool), ya sea para el metabolismo oxidativo o en una gran cantidad para síntesis de glucosa por vías gluconeogénicas.

Por lo que hay hiperglucemia que empeora con las cargas de glucosa, con resistencia a la administración de insulina (diabetes por stress o secundaria a daño). Característicamente hay concentraciones normales o elevadas de insulina plasmática en respuesta a la hiperglucemia, pero con resistencia de los tejidos periféricos y limitada inicialmente al músculo.

C.- Metabolismo de las Grasas.- Los niveles de ácidos grasos libres (FFA) y la diferencia entre éstos y los triglicéridos (TGL) es proporcional, lo cual sugiere que existe una mayor utilización de FFA en la sepsis. Los niveles de TGL ejercen influencia en la regulación del piruvato. Las concentraciones elevadas de TGL en la sepsis tienen un efecto regulador posiblemente a través de la formación de ésteres de cadena larga de FFA y Acetil CoA hacia vías metabólicas gluconeogénicas. Además los niveles elevados de Glu usualmente suprimen la oxidación de ácidos grasos en el hígado y músculo, pero durante la sepsis esto no se verifica. Inicialmente se mantiene la producción de cuerpos cetónicos, sin embargo posteriormente aumenta el cociente de β hidroxibutirato/acetacetato, por la caída del segundo.

D.- Metabolismo de Proteínas.- El patrón de comportamiento

semeja un déficit de sustrato que se ha explicado por: gran catabolismo, deficiencia de carnitina, resistencia a la insulina, otra posibilidad es la presencia de un bloqueo metabólico intracelular que lleva a una menor utilización del sustrato, con bajo consumo de oxígeno por no utilización. Se ha documentado además disminución de los niveles de ATP, con mayores niveles de ADP y AMP, congruente con una inhibición progresiva de entrada de sustrato al ciclo de Krebs en múltiples sitios. (3)

Interrelaciones entre la gluconeogénesis y la síntesis de urea. La regulación subsecuente de las concentraciones de glutamato, piruvato, alanina, aspartato a través de aminaciones clave pueden ser desbalanceadas por las grandes cantidades de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos liberados en la sepsis. Esto a su vez altera las concentraciones de α -cetoglutarato disponible en el ciclo de Krebs, y de este modo interfiere en el metabolismo oxidativo y del glutamato. La gluconeogénesis y la ureogénesis consumen gran cantidad de ATP y hacen que se reduzca su disponibilidad para otros procesos.

E.- Secuencia de los desarreglos metabólicos y fisiológicos en la sepsis.- Aún ahora, sin una gran certeza, se suponen como iniciadores a los mediadores químicos, los eventos consecuentes son: una respuesta neuroendocrina caracterizada por aumento de la norepinefrina, epinefrina, cortisol, glucagón, con sólo un pequeño aumento en la cantidad de

insulina. El catabolismo muscular se ve aumentado, con liberación de aminoácidos. Sin embargo hay evidencia de que la utilización muscular de aminoácidos de cadena ramificada aumenta y hay liberación de grandes cantidades de alanina y glicina para transportarse al hígado. El metabolismo de las grasas se altera, la lipogénesis hepática está disminuida y la lipólisis del tejido graso aumentada al igual que los TGL. Ya que los FFA no aumentan, ésto sugiere que hay mayor utilización de FFA a nivel muscular y hepático. El desajuste metabólico más severo en la progresión de la sepsis puede ser la saturación de los mecanismos de la bomba de transporte de hidrógeno. Analizando los cambios anteriores, vemos que grandes vías metabólicas, que usualmente llevan a una resolución satisfactoria, se encuentran alteradas, por lo que no hay reparación del daño y sólo forman parte de un estado fisiológico de transición.(21)

2.- ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD CELULAR.

Meakins es quien desarrolla inicialmente el estudio de esta función (13,16,18,19) utilizando la aplicación de intradermorreacciones para evaluar la hipersensibilidad retardada, encontrando hasta el 74.4% de mortalidad en pacientes anérgicos con sepsis, comparada con 5.1% con los que no tuvieron anergia. Pero reportó también algunos resultados contradictorios con mayor reactividad al PPD y candidina en diabéticos y alcohólicos, aunque probablemente fue secundario a un número mayor de infecciones.

El leucocito PMN muestra anomalías importantes principalmente en pacientes quemados, politraumatizados y anérgicos, correlacionando un déficit cuantitativo y la actividad bactericida, así como un aumento en la frecuencia de bacteremia y mayor incidencia de sepsis. (13,20,22,24)

Atik y cols. reportan disminución de la adherencia de granulocitos en la infección aguda, capacidad que se ve corregida en los pacientes que se recuperan con el manejo de antibiotico-terapia. (23)

Konn y cols. muestran defectos en los mecanismos de defensa del huésped con sepsis quirúrgica, por anomalías en el índice bactericida de los neutrófilos, en la quimiotaxis y anomalías leucocitarias subcelulares dadas por defectos en el contenido y la liberación de enzimas lisosomales, relacionándolo a inestabilidad de sus membranas y a la actividad de la mieloperoxidasa. De los 117 pacientes que estudió, en los 15 que desarrollaron sepsis, los cambios enzimáticos iniciaron previamente al cuadro clínico. (12)

El efecto de la sepsis relacionada a traumatismo es la presencia de anergia absoluta o relativa a las cutirreacciones, afectando la quimiotaxis del neutrófilo, empeorando el curso de la sepsis y una mayor mortalidad. (18)

Los linfocitos también tienen un papel trascendente en este tipo de inmunidad, aunque no es exclusivo. De las pruebas hechas a linfocitos de pacientes politraumatizados, destaca que la respuesta celular a antígenos y mitógenos como fitohema-

glutinina y concanavalina A in vitro está disminuida durante 15 a 20 días, indicando una mayor susceptibilidad a la infección y una recuperación más lenta. (37)

En sus estudios, McCredie reportó una disminución de la actividad inicial de las células asesinas naturales, significando un mal pronóstico, mejorando la calidad de su función con la hiperalimentación y cuando el nivel de actividad inicial fuese mayor del 50%. (14)

3.- ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD HUMORAL.

Va que la función de las células T y B está interrelacionada la disfunción de unas no puede estar aislada de las otras. De acuerdo a evidencias de Mc Irvine, hay evidencia de que un factor sérico supresor actúa de manera más importante en las células B y T cooperadoras que sobre las supresoras, lo cual explica por qué hay aumento de las últimas en la sepsis. (34)

En la cuantificación de las inmunoglobulinas (Ig), no se han encontrado hasta el momento relaciones de interés, o de valor pronóstico en el paciente con sepsis. (34)

Es posible explicar el concepto anterior en base a que la respuesta dada por las células B se lleva a cabo por mutaciones genéticas que dependen del azar en muchas de las ocasiones y que puede existir falta de afinidad en la producción de anticuerpos llamados "específicos", hasta que en la respuesta secundaria o terciaria, esta afinidad mejora, siendo capaz de identificar y unirse plenamente al Ag para desencadenar el resto

de los procesos inmunológicos que llevarán a la destrucción del elemento extraño. (39)

4.- RESPUESTA INESPECIFICA.

Los neutrófilos son los fagocitos principales del torrente sanguíneo, son las primeras células en llegar al sitio de infección y responden a señales quimiotácticas procedentes del área de infección, adhiriéndose al endotelio vascular y por diapedesis pasar por pequeños vasos hasta los sitios afectados.

Se ha establecido también la presencia de componentes químicos de los neutrófilos que les confieren actividad microbicida. Entre ellos tenemos:

- A.- Lisozima.- Enzima catiónica de 14,400 d. de peso molecular, presente en los gránulos azurófilos del neutrófilo, con propiedades bacteriolíticas, puede ser neutralizada cambiando los componentes peptidoglicanos de la pared celular de la bacteria, aumenta los efectos potenciales de las proteasas del neutrófilo.
- B.- Lactoferrina.- Glucoproteína de 80,000 d. de peso molecular, marcador de gránulos específicos del neutrófilo. Por lo menos se han descrito 3 mecanismos antimicrobianos de la lactoferrina: 1) Efecto bacteriostático derivado del grupo Fe libre en la apolactoferrina, resultando de la quelación de compuestos de hierro que son necesarios para el metabolismo bacteriano normal. 2) Arnold y cols. han demostrado que la apolactoferrina posee un efecto directo, irreversible relacionado al hierro, de lisis bacteriana. 3) Se ha propu-

esto que la lactoferrina puede participar en la formación de radicales hidroxilo durante el metabolismo lítico de la bacteria.

C.- Catepsina G.- Proteasa de serina que posee especificidad hidrolítica semejante a la quimotripsina, los gránulos azurófilos humanos poseen varias isoenzimas de catepsina G. El espectro antimicrobiano de ésta incluye gérmenes Gram positivos, bacterias Gram negativas y algunos hongos.

D.- Péptidos antimicrobianos ricos en arginina y cisteína, de 29 a 34 residuos de longitud, son los mayores constituyentes de los gránulos azurófilos y representan del 5 al 7% de las proteínas celulares totales en el neutrófilo humano. La nomenclatura antigua las refería como proteínas catiónicas lisosomales. Su espectro antimicrobiano es amplio e incluye bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos y ciertos virus con cubierta, algunas de las cuales inactivan. (69)

Los mecanismos de acción de los neutrófilos se ven alterados en la sepsis, sin que se haya encontrado hasta el momento una plena justificación a este evento. (34)

E.- Complemento.- Los estudios relacionados con el consumo de complemento sérico en pacientes sépticos quemados, muestran disminución en el funcionamiento de la vía clásica, con restauración de su actividad normal a los 15-20 días después del último cultivo que haya resultado positivo. (24)
El consumo de los componentes de la vía clásica se ha rela-

cionado con una mayor mortalidad. Los niveles de C3 como representante de la vía alterna no han mostrado cambios significativos cuando se comparan con sujetos sanos en el caso de bacteremia por Gram negativos (9) y tampoco hubo relación con el tipo de bacteria infectante (24).

El complemento hemolítico al 50% se utiliza para medir el grado de actividad del complemento, es usado para calcular la cantidad de formación de complejos inmunes. Las mediciones seriadas tienen valor para monitorizar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. (7)

V. COMPLICACIONES .

Los avances médicos en el cuidado del paciente en estado crítico han resultado en menor mortalidad atribuible directamente al insulto fisiológico inicial. Sin embargo muchos de estos pacientes sobreviven al daño inicial, pero mueren por falla subsecuente de varios órganos.

La falla orgánica múltiple (FOM) permanece como una causa importante de muerte después de procedimientos quirúrgicos mayores y/o traumatismos intensos. La presencia de esta entidad da como resultado una mortalidad hasta del 95-98% de los pacientes, dependiendo del tipo de manifestaciones asociadas y el grado de afección a los diferentes niveles.

De una revisión a la literatura, nos parece pertinente mencionar algunas características importantes: 1) La falla múltiple (no solitaria) es bastante común. 2) El inicio de

la FOM puede ser precipitado o insidioso. 3) La FOM no parece seguir una secuencia predecible, de modo que los factores causales permanecen oscuros y poco entendidos.

Existen factores o ciertas condiciones fisiológicas asociadas con la presencia de la FOM: el choque hipovolémico precede comúnmente a la falla renal. La falla respiratoria se correlaciona estrechamente con la infección grave. La hemorragia gastrointestinal por stress se da como secundaria a traumatismos craneoencefálicos severos. La falla hepática e ictericia postoperatorias han sido asociadas a varios de estos factores, así como otras variables entre las que se incluyen: agentes anestésicos, drogas, incompatibilidad post transfusional, etc.

Los criterios usados para definir la FOM varían por lo que se dan una serie de lineamientos con el fin de identificarla una vez establecida:

- 1.- Falla pulmonar: Hipoxia persistente menor de 50 mmHg., pese al apoyo ventilatorio, presente por lo menos durante 5 días del postoperatorio o inicio del evento, o hasta la muerte.
- 2.- Falla renal: Secundaria a fallas renales intrínsecas, definida por la elevación de la creatinina sérica en 2 mg% o más. En esta definición no se utiliza el valor de BUN por su afinidad en el origen prerrenal. Así también el volumen urinario no se considera específico por la relación que puede existir en la falla de tipo prerrenal o las fases oligúrica o poliúrica de la insuficiencia renal. Si el paciente tiene enfermedad renal preexistente, se duplica el

valor de la creatinina encontrada al ingreso, además de considerarse per se, falla renal establecida.

- 3.- Falla Gastrointestinal: Los criterios establecen la presencia de hemorragia secundaria a stress que requiera hemotransfusión de 2 unidades en un periodo de 24 h., con diagnóstico presuntivo, endoscópico o confirmación quirúrgica con hallazgos de ulceraciones gástricas agudas.
- 4.- Falla Hepática: Se define con la elevación de los niveles séricos de bilirrubinas por arriba de 2 mg%, elevación de la transaminasa glutámico oxalacética y deshidrogenasa láctica por arriba de dos veces lo normal.
- 5.- Alteraciones de la coagulación: Manifestadas por trombocitopenia, alargamiento del tiempo de protrombina y de trombo-plastina parcial activada, hipofibrinogenemia, presencia de petequias, o el diagnóstico completo de coagulación intravascular diseminada.
- 6.- Falla Cardiovascular: Por la presencia de falla miocárdica sin evidencia de infarto agudo, aunado a hipotensión.
- 7.- Falla neurológica: Por presencia de trastornos del estado de conciencia, desde desorientación hasta el coma.

Como un evento dinámico, la sepsis puede pasar de un estado reversible hasta una respuesta fisiológica tan alterada que llega a la irreversibilidad, lo cual nos hace tener en cuenta la conveniencia de hacer una estadificación de la respuesta

orgánica porque guarda implicaciones pronósticas y en ocasiones incluso terapéuticas.

A través del tiempo se ha tratado de sistematizar lo anterior, los primeros intentos fueron hechos por Meakins, quien introdujo la Evaluación Fisiológica Aguda (APS por sus siglas en inglés). No consideramos conveniente para los fines de este trabajo la revisión del resto de las evaluaciones aceptadas, sin embargo nos circunscribiremos a la explicación de la evaluación denominada APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), que ha sido utilizada para estadificar la respuesta fisiológica en los pacientes incluidos en la segunda fase de este estudio.

ESTADIFICACION CON LA ESCALA APACHE II.

Método inicialmente diseñado para la evaluación de pacientes con sepsis abdominal, que toma en cuenta parámetros fisiológicos y metabólicos que son sinónimo de la repercusión o severidad del padecimiento, lo que ha hecho que pueda extrapolarse a otros niveles, con el fin de hacer el seguimiento de los pacientes infectados en estado crítico.(68)

La primera puntuación de la escala, denominada "A", incluye doce parámetros a saber:

- 1.- Temperatura
- 2.- Presión arterial media
- 3.- Frecuencia cardíaca
- 4.- Frecuencia respiratoria con o sin ventilador

- 5.- Diferencia alveolo-arterial de oxígeno y PaO₂ con o sin apoyo ventilatorio.
- 6.- pH arterial
- 7.- Sodio sérico
- 8.- Potasio sérico
- 9.- Hematocrito
- 10.- Leucocitos totales
- 11.- Creatinina sérica
- 12.- Evaluación de acuerdo a la Escala de coma de Glasgow

Los parámetros anteriores tienen asignados valores de acuerdo a escalas ya conocidas.

La segunda puntuación corresponde a "B" que son los factores de riesgo, clasificados como sigue:

EDAD (Años)	PUNTUACION
44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
75 o más	6

La última puntuación se concede en relación al estado de salud previo, denominándose "C".

Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido se asignan los siguientes valores:

a) Con la consideración anterior en pacientes no operados

a) pacientes operados de emergencia	5 puntos
b) Cirugía electiva	2 puntos

PUNTUACION FINAL DEL SISTEMA APACHE II:

A · B · C

Donde: A · INDICE FISIOLÓGICO AGUDO
 B · GRUPO DE EDAD
 C · ESTADO DE SALUD PREVIO

De los datos anteriores se desprende la siguiente clasificación:

CALIFICACION	MORTALIDAD
I: 0-5	15%
II: 6-10	15% y -40%
III: 11-15	60-70%
16 o más	83% o mayor

VI. - EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO.

¿Cuántas infecciones debe tener un paciente antes de que sea examinado su sistema inmuno?. Aunque la respuesta a esta pregunta es necesariamente arbitraria, ciertamente cualquier paciente que haya requerido hospitalización por una infección debe ser sometido a valoración de su sistema inmunológico. (2)

El primer paso en estos pacientes será la realización de una historia clínica y exploración física dirigidas a conocer el curso de enfermedades infecciosas en el caso particular.

La evaluación de laboratorio actualmente puede examinar cada faceta del sistema inmunológico, situación que está proto-

colizada desde 1985. (2)

INMUNIDAD HUMORAL

- Inmunoglobulinas séricas
- Títulos de isohemaglutininas

INMUNIDAD CELULAR

- Cuenta total de leucocitos
- Porcentaje de linfocitos
- Intradermoreacciones (Hipersensibilidad)

RESPUESTA NO ESPECIFICA

- Cuenta total de leucocitos
- Porcentaje de polimorfonucleares
- Cuenta absoluta de granulocitos
- Niveles de complemento: C3, C4 y CH50%

LINFOCITOS INMUNORREGULADORES

- Linfocitos totales
- Poblaciones de células B y células T
- Subpoblaciones: CD4 y CD8; relación CD4/CD8

CUADRO 3.- PRUEBAS PARA DETECTAR DEFECTOS EN EL SISTEMA INMUNE. (2)

JUSTIFICACION.

Pese a los avances médicos en el cuidado del paciente en estado crítico con infecciones graves, la mortalidad sigue siendo muy elevada y de las series revisadas, se sigue presentando en más del 50% de los sujetos afectados. (56,60,68)

Por lo anterior planteamos la necesidad de conocer el comportamiento del sistema inmunológico en estos pacientes, la repercusión sistémica de éste, pudiendo establecer un pronóstico mas certero desde el ingreso del paciente, lo que redundará frecuentemente en las decisiones terapéuticas del caso.

OBJETIVOS.

- 1.- Evaluar el comportamiento de la respuesta inmune celular y humoral, específica y no específica en el paciente infectado en estado crítico.
- 2.- Analizar el valor pronóstico de los parámetros medidos.
- 3.- A futuro, plantear la posibilidad de modificar las alteraciones encontradas con el fin de mejorar la calidad de la respuesta inmunológica y por ende, el pronóstico del paciente.

MATERIAL Y METODOS.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron admitidos en los servicios de Medicina Interna, Terapia Intensiva y Cirugía General del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, en el período comprendido entre julio de 1987 y noviembre de 1988.

Los pacientes debían reunir los criterios de sepsis establecidos previamente en este trabajo, así como el aislamiento microbiológico del o los agentes infectantes. Por requerimientos del trabajo, éste se dividió en dos fases, la FASE I correspondió a pacientes en los que no se hizo estadificación de la sepsis, situación que no favoreció la homogeneidad de la muestra y la FASE II correspondió a pacientes con evaluación fisiológica con la escala APACHE II, pudiendo correlacionar específicamente la gravedad del padecimiento con los hallazgos encontrados.

El diseño del estudio se planteó como prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, de una cohorte, incluyendo pacientes sépticos en estado crítico en quienes se descartó inicialmente: una deficiencia inmune primaria, enfermedades sistémicas que pudieran alterar los resultados y la utilización de inmunosupresores.

Se incluyeron 20 pacientes, 10 correspondieron a la Fase I y 10 a la Fase II. Los parámetros aplicados para su evaluación fueron los siguientes:

INMUNIDAD CELULAR.

- 1.- Cuenta total de leucocitos (NI. 5,000-10,000c/mm³) procesadas manualmente.
- 2.- Linfocitos totales (NI. 1,000-4,000c/mm³, Linfopenia considerada con menos de 500c/mm³) Proceso automático de las poblaciones linfocitarias.
- 3.- Linfocitos B y T (NI. 30% y 70% respectivamente) Determinados junto con las subpoblaciones por técnicas de inmunofluo-

rescencia indirecta y anticuerpos monoclonales.

- 4.- Subpoblaciones de linfocitos: CD4, CD8 y la relación CD4/CD8 (Nls. CD4: 42-58%, CD8: 17-33% y la relación CD4/CD8= mayor de 1)
- 5.- Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada: Realizada con 3 antígenos: PPD, histoplasmina y coccidiodina, asignándose los siguientes valores:
 - Positiva.- Induración mayor de 5mm. a las 24, 48 y 72 horas.
 - Anergia.- Sin respuesta
 - Anergia parcial.- Respuesta a un antígeno
 - Normal.- Respuesta a dos antígenos o más.

INMUNIDAD HUMORAL.

- 1.- Cuenta de linfocitos.
- 2.- Linfocitos B, estudiados con inmunoglobulinas de superficie (NI. menos de 10)
- 3.- Subpoblaciones linfocitarias: CD4, CD8 y relación CD4/CD8.
- 4.- Niveles de Inmunoglobulinas (Nls. IgG-800-1.800 mg/dl.; IgM-90-450 mg/dl.; IgA-60-250 mg/dl.) Determinadas por técnica de inmunoelectroforesis.

RESPUESTA NO ESPECIFICA.

- 1.- Cuenta de neutrófilos (Nls. 3,000-7,000c/mm³) Tomados de la cuenta diferencial de leucocitos.
- 2.- Niveles de complemento (Nls. C3-55-120mg/dl.; C4-20-50mg/dl. y CH al 50%-90-94u/ml.).

El seguimiento de los parámetros anteriores fue hecho tomando una determinación inicial al ingreso del paciente y una segunda a los 15 días. Se requirió además subdividir a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a su evolución:

GRUPO A.- Pacientes que sobrevivieron

GRUPO B.- Pacientes que fallecieron

Del grupo inicial de 22 pacientes, se excluyeron 2 quienes por cursar con choque séptico recibieron manejo con esteroides. El resto de los pacientes llevaron a cabo el manejo tradicional con antimicrobianos, o manejo quirúrgico en su caso, además del apoyo necesario para mantener estables el resto de sus condiciones.

RESULTADOS.

De los 20 pacientes incluidos en el estudio, 10 correspondieron a la Fase I (Grupo en el que no se estadificó la sepsis) y 10 pacientes a la Fase II (utilizando la escala APACHE II).

En relación a la evolución, los grupos resultantes fueron:

GRUPOS	DISTRIBUCION
A	12 pacientes (60%)
B	8 pacientes (40%)

CUADRO 4.- El grupo A corresponde a pacientes que sobrevivieron y el B a pacientes que fallecieron.

La distribución por sexo fue la siguiente:

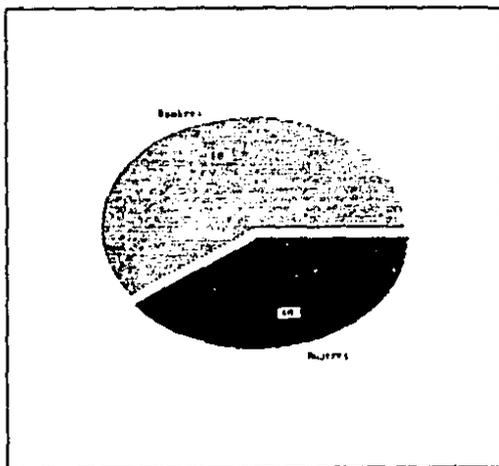


Fig. 2.- Pacientes de sexo masculino: 12 (60%)
y pacientes de sexo femenino: 8 (40%).

Para fines de referencia, hemos designado al Grupo C, como la suma de A y B, constituido por los 20 pacientes del estudio.

De los grupos de edad tuvimos los siguientes resultados:

GRUPOS	\bar{X} y ds (Años)
A	39 ± 16
B	42 ± 18
C	40 ± 18

CUADRO 5.- Grupos de edad.

Diagnósticos encontrados al ingreso de los pacientes.

DIAGNOSTICOS	NO. DE CASOS
Sepsis abdominal	6
Infección de tejidos blandos	5
Pancreatitis necrohemorrágica	3
Pielonefritis	2
Politraumatismos	2
Fistula uretral	1
Quemaduras	1

C U A D R O 6 .

Los 10 pacientes de la Fase II tuvieron la siguiente distribución de acuerdo a la escala APACHE II:

APACHE II ETAPA	GRUPOS	
	A	B
I		
II	4	
III	2	1
IV		3

CUADRO 7.- Los 4 pacientes de la etapa II reunieron 6-10 puntos, de la Fase III: 11-15 puntos. 2 pacientes sobrevivieron y 1 falleció. Los 3 pacientes de la etapa IV (16 puntos) fallecieron.

En las pruebas de hipersensibilidad tardía, los resultados del estudio fueron:

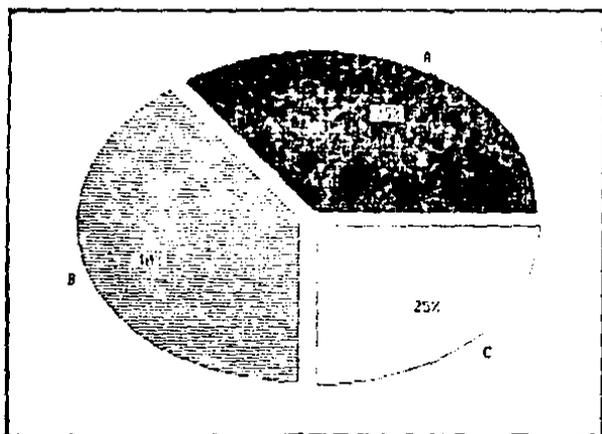


FIGURA 3.- El grupo A (7 pacientes) cursaron con anergia y sobrevivieron; del grupo B fueron 8 pacientes que fallecieron y del grupo C fueron 5 pacientes que sobrevivieron presentando anergia parcial.

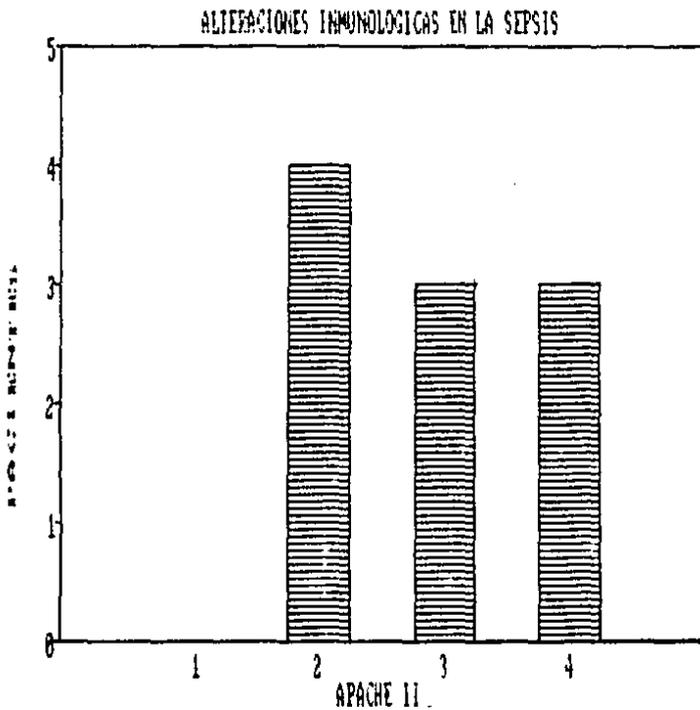


FIG.4.- La gráfica representa los resultados del cuadro 7, ningún paciente correspondió a la etapa 1 de la escala APACHE II, 4 pacientes en la etapa 2 que sobrevivieron, 3 pacientes de la etapa 3, de los cuales 2 sobrevivieron y uno falleció y los 3 pacientes de la etapa 4 fallecieron.

Los reportes microbiológicos mostraron predominancia de los gérmenes Gram negativos:

MICROORGANISMO	AISLAMIENTOS
Escherichia coli	12
Estafilococo dorado	7
Pseudomonas aeruginosa	7
Klebsiella pneumoniae	5
Proteus sp.	5
Neisseria sp.	2
Candida albicans	2
Estafilococo epidermidis	1
Streptococo viridans	1
Streptococo pyogenes	1
Peptoestreptococo	1
Bacteroides sp.	1
Entamoeba histolytica	1
Salmonella sp.	1
Enterococos	1

C U A D R O 8

El análisis estadístico fue hecho con la prueba de X^2 , con los siguientes resultados en cuanto al valor pronóstico de los parámetros comparados:

PARAMETROS	VALOR DE p
- Leucocitos	mayor de 0.05
- Linfopenia	menor de 0.01
- Relación CD4/CDB	mayor de 0.05
- Inmunoglobulinas	mayor de 0.05
- C3	mayor de 0.05
- C4	mayor de 0.05
- CH al 50%	mayor de 0.25

C U A D R O 9

	EDAD	SEXO	A. II	LINF	CD4 CDB	CH50	IDR	IgG	Leuc
1	31	F	7	492	1.6	72.7	A	1194	21.1
2	59	F	14	513	1.17	53.5	A	936	9.7
3	21	M	10	758	.84	80.3	A	1386	10.9
4	19	M	12	1015	.79	92	A	731	13.6
5	27	F	6	537	1.44	57.6	A	812	10.3
6	33	M	8	894	1.13	61.1	A	1062	16.4
7	38	M	20	467	1.78	49.4	A	856	20.3
8	56	F	13	962	.73	48.9	A	1246	17.6
9	38	M	21	366	.90	53.5	A	985	15.6
10	58	F	19	484	2.06	40.7	A	1238	2.8

CUADRO 10.- El cuadro especifica los valores principales encontrados al ingreso de los pacientes que se incluyeron en la Fase II del estudio. Los primeros 6 pacientes correspondieron al grupo A y los últimos 4 al grupo B. Lo más importante a destacar es que del grupo B, 3 pacientes tuvieron más de 16 p. con la escala APACHE II, curaron con linfopenia, dos de ellos tuvieron invertida la relación CD4/CDB y el reporte del complemento hemolítico al 50% tuvo rangos menores en los pacientes de mal pronóstico. El resto de los parámetros permanecen sin diferencias significativas.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

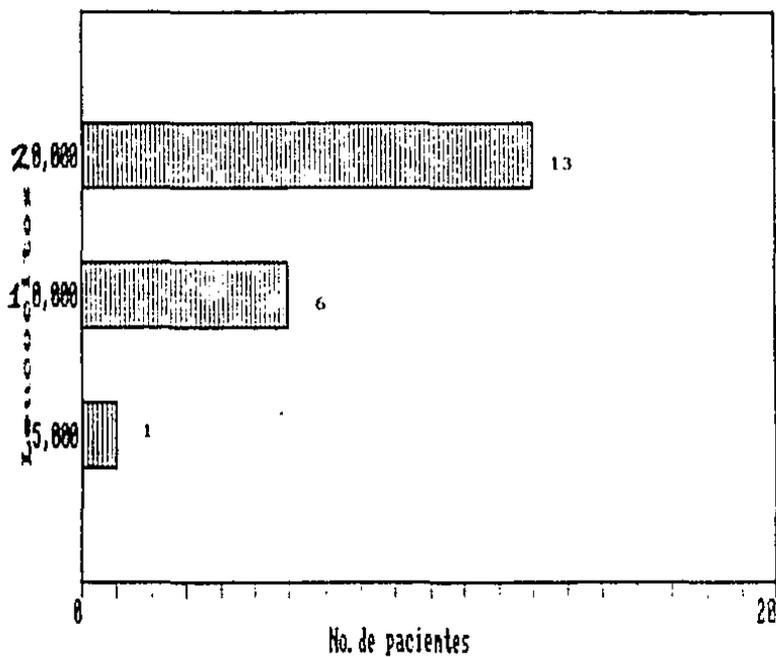


FIGURA 5.- Las barras señalan la distribución de la cuenta leucocitaria, mostrando predominancia de la leucocitosis en 13 de los pacientes del estudio.

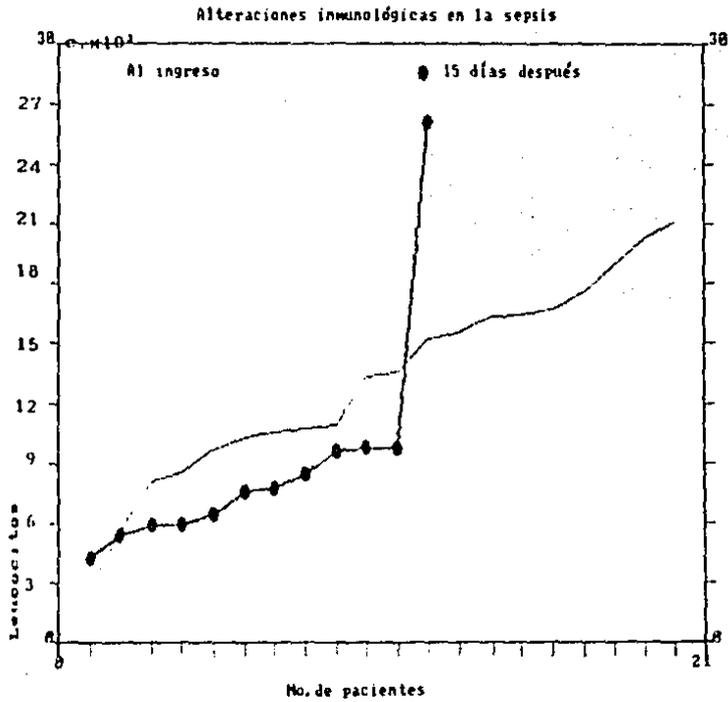


FIGURA 6.- Las curvas señalan la cuenta total de leucocitos, conservando rangos muy semejantes en el eje de y (c/mm^3), por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

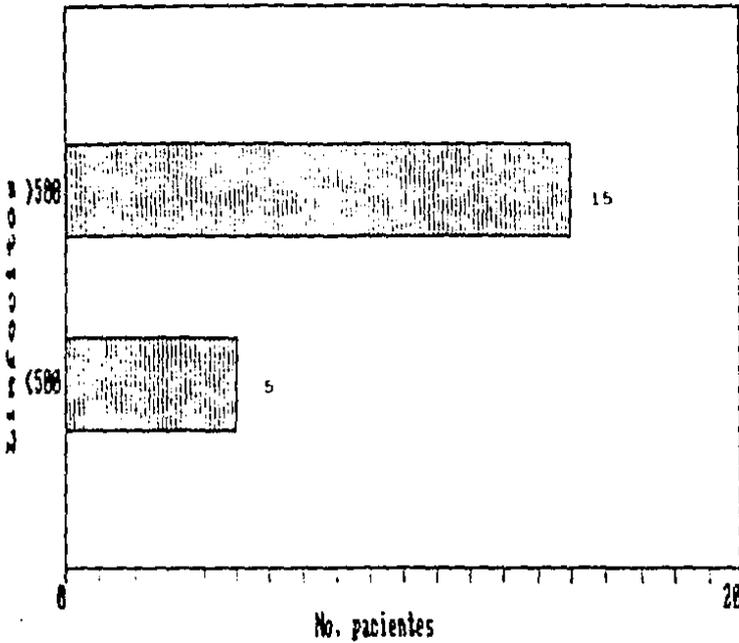


FIGURA 7.- La barra superior representa a 15 pacientes con linfocitos por arriba de 500 y la barra inferior a 5 pacientes que cursaron con linfopenia ($<500\text{c/mm}^3$) de acuerdo a los criterios de Wintrobe.

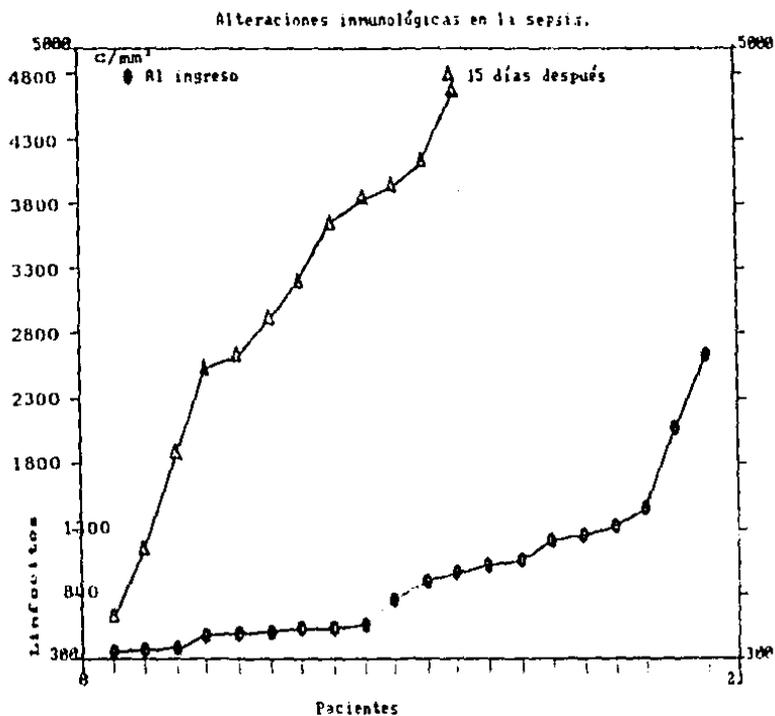


FIGURA 8.- La curva de círculo cerrado corresponde a los valores de linfocitos al ingreso de los pacientes, cuyo rango es inferior pero no significativo en relación a la curva de los triángulos abiertos, en ambas líneas se incluyen a los pacientes de ambos grupos del estudio (A y B).

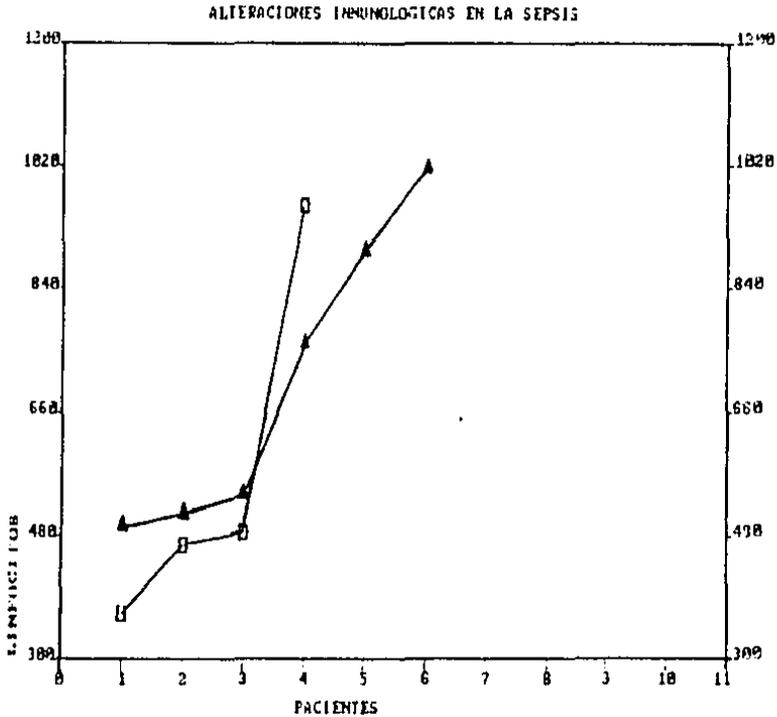


FIGURA 9.- La gráfica muestra los valores de linfocitos de los 10 pacientes de la Fase II del estudio (utilizando la escala APACHE II), la curva de triángulos cerrados representa al grupo A y los rectángulos abiertos al grupo B. No hubo diferencias en el rango.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

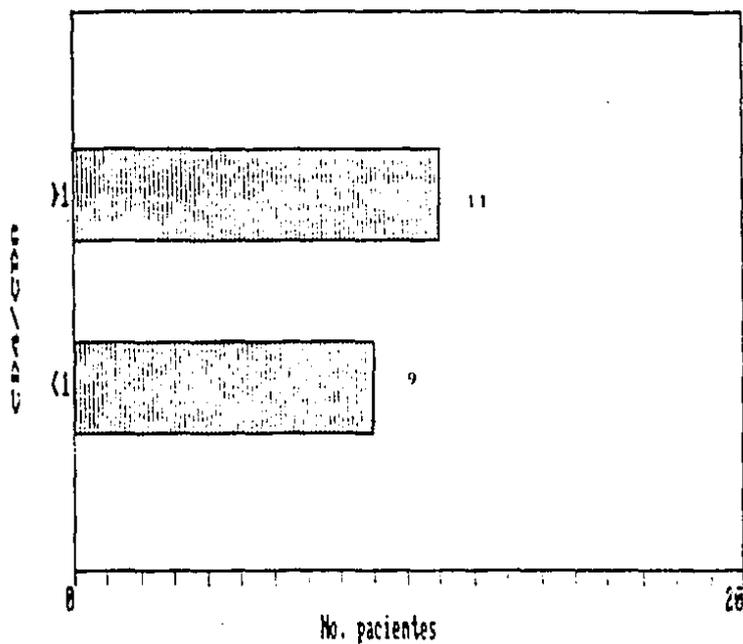


FIGURA 10.- Los linfocitos T, subclase CD4 (cooperadores-inductores) normalmente superan a los CD8. las barras muestran que esta relación se guardó en 11 pacientes y 9 de ellos tuvieron predominancia de los CD8.

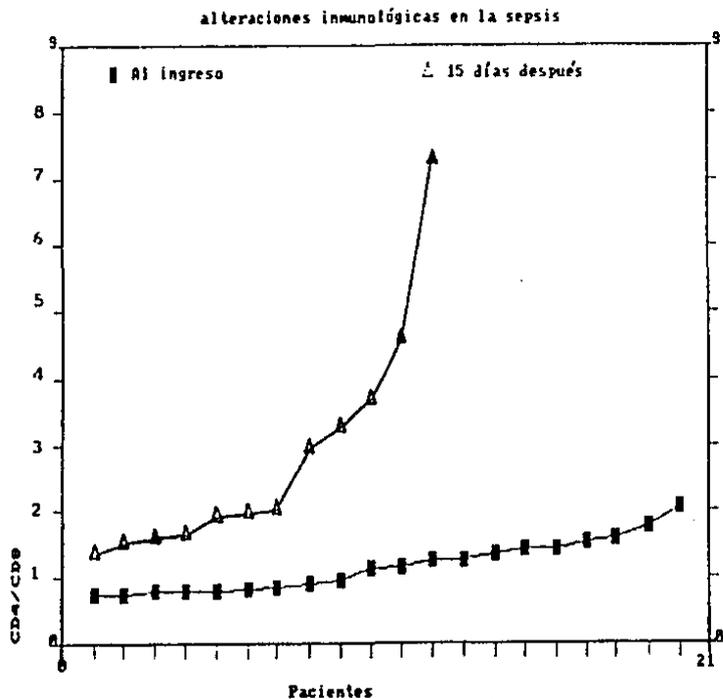


FIGURA 11.- Las curvas muestran la evolución en el tiempo de la relación CD4/CD8, en ambos grupos del estudio (A y B) La curva de rectángulos cerrados, con datos al ingreso de los pacientes tiene un rango discretamente más bajo, la curva de triángulos abiertos no señala gran diferencia en la mayoría de sus puntos, con puntos aislados fuera del rango común lo cual no es significativo.

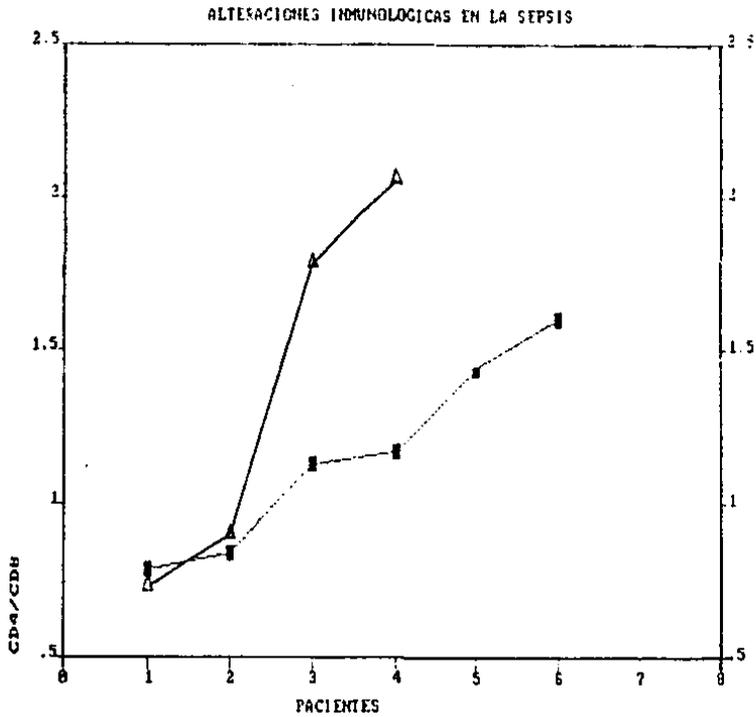


FIGURA 12.- Curvas que representan a los 10 pacientes de la Fase II, la curva de rectángulos cerrados corresponde al grupo A y la de triángulos abiertos al grupo B, no hay diferencias en sus rangos.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

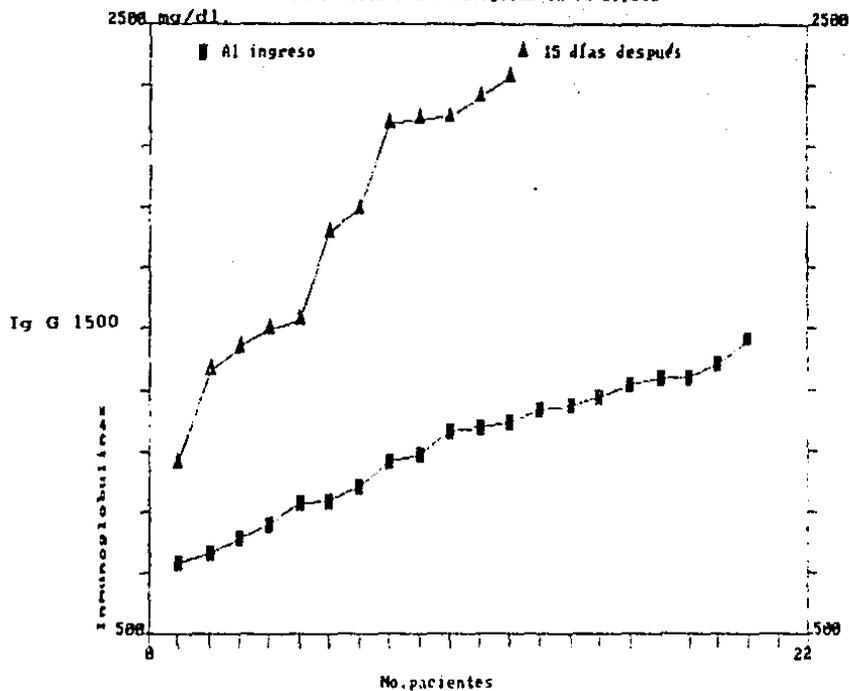


FIGURA 13.- Las curvas muestran los niveles de IgG en todos los pacientes del estudio, los rectángulos se tomaron al ingreso y la curva de triángulos a los 15 días, ambas señalan niveles prácticamente normales, aunque hay mejoría de los niveles iniciales como lo muestra la segunda curva.

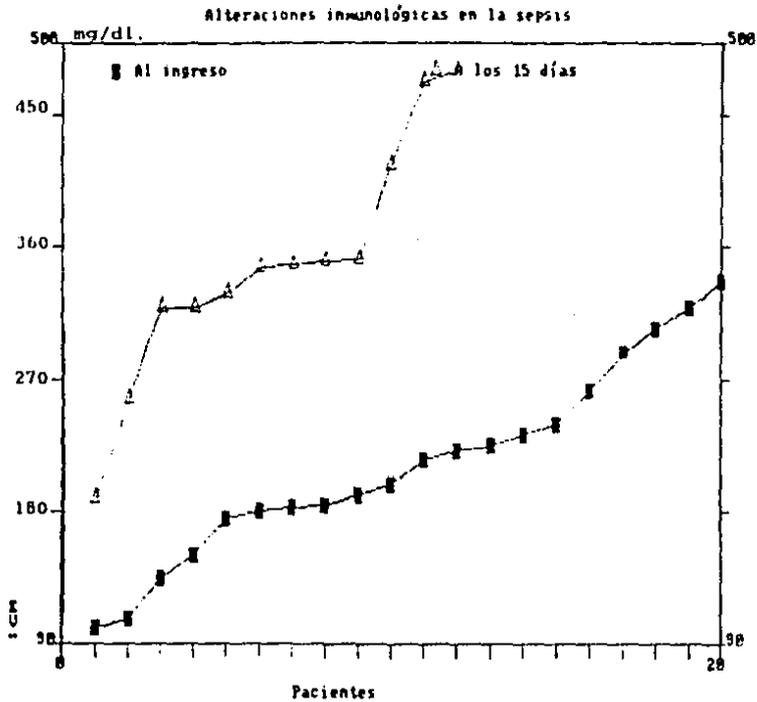


FIGURA 14.- Las curvas relacionan los niveles de IgM tomados al ingreso y a los 15 días, incluyen a todos los pacientes del estudio, aunque los niveles se elevaron en la segunda toma, el rango prácticamente fue similar en ambas.

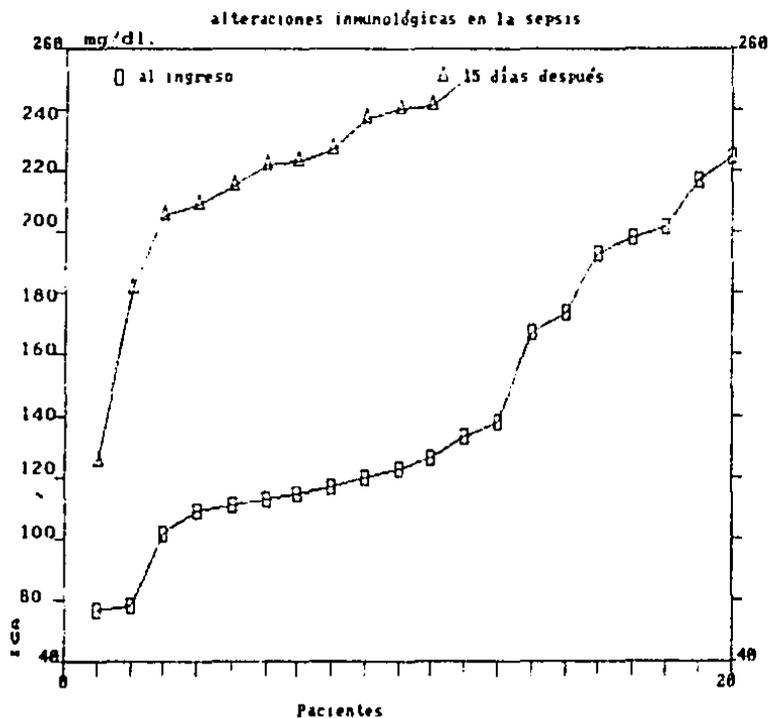


FIGURA 15.- Ambas curvas muestran los niveles de IgA, tomados al ingreso y 15 días después, se incluyeron a los pacientes de los grupos A y B, pero no se encontraron diferencias significativas en los rangos.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

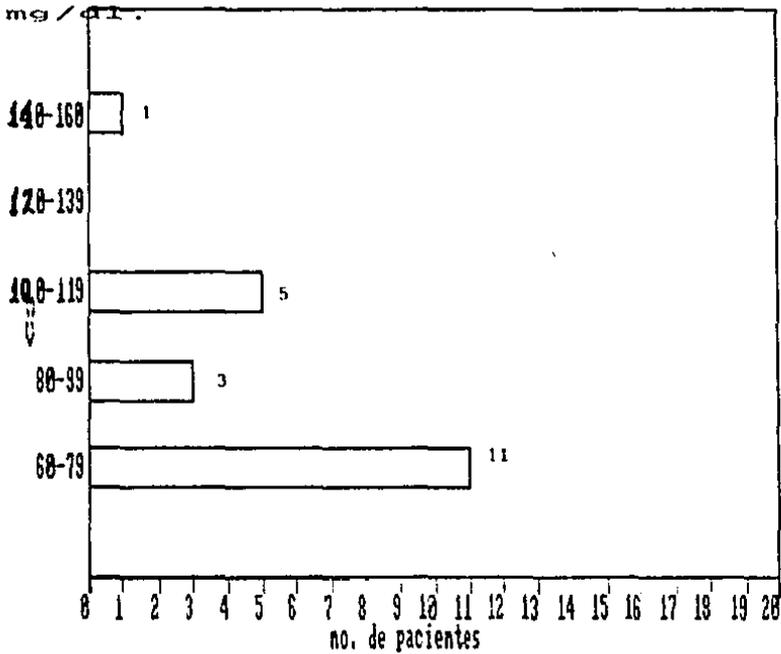


FIGURA 16.- La gráfica señala los niveles del componente C3 del complemento, (NI.- 55-120 mg/dl.) no encontramos diferencias entre ambos grupos del estudio, aunque predominaron los niveles normales bajos como corresponde al consumo del complemento en razón del proceso infeccioso de los pacientes.

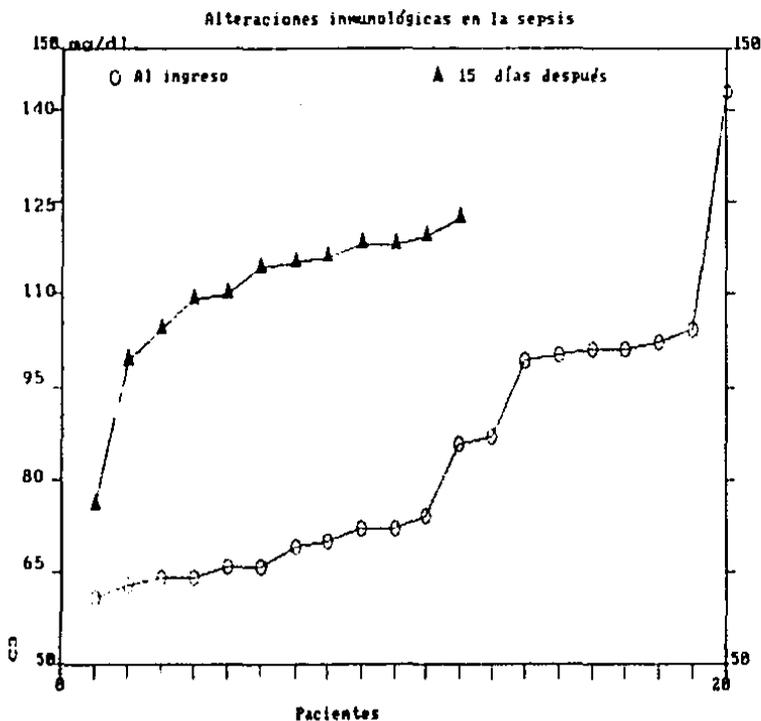


FIGURA 17.- Las curvas señalan los niveles de C3 encontrados al ingreso (línea de círculos abiertos) y 15 días después en la línea de triángulos cerrados, aunque hubo elevación en la segunda toma, el rango fue muy semejante.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

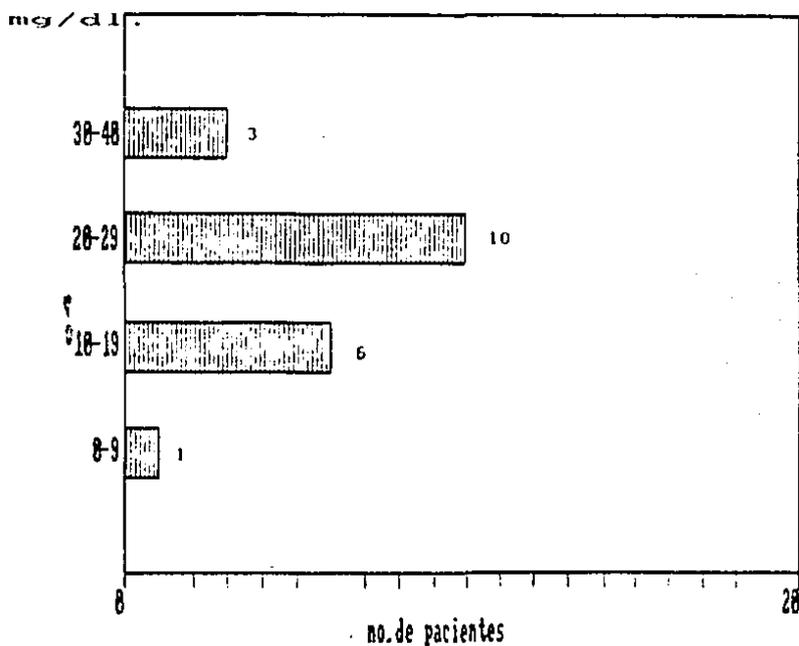


FIGURA 18.- Las gráficas relacionan el número de pacientes y los niveles del componente C1 del complemento en contrados al ingreso de los pacientes. Los niveles normales van de 20-50 mg/dl. que estuvo presente en 13 de los pacientes.

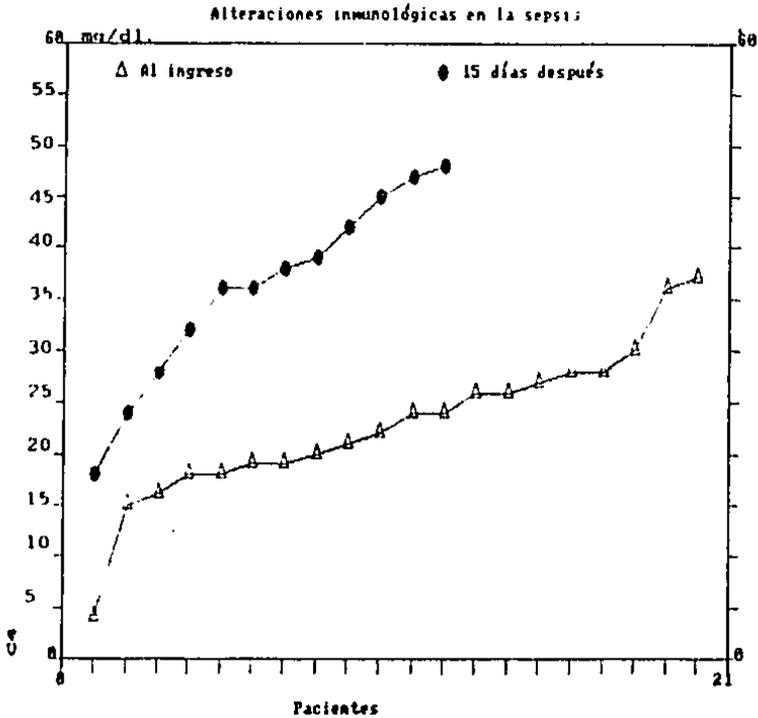


FIGURA 19.- Las curvas representan los niveles de C4 al ingreso y 15 días después respectivamente, el rango proyectado al eje de las y corresponde prácticamente a la normalidad.

Alteraciones inmunológicas en la sepsis

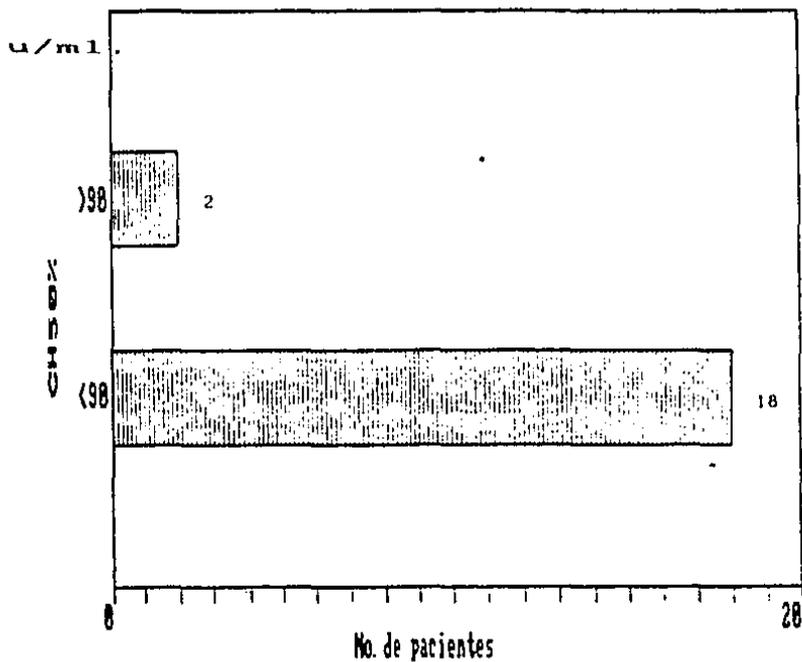


FIGURA 20.- Los niveles de CH al 50% se ven disminuidos en el caso de infecciones severas, las barras confirman lo anterior puesto que está disminuido en 18 pacientes y normal sólo en 2 de ellos.

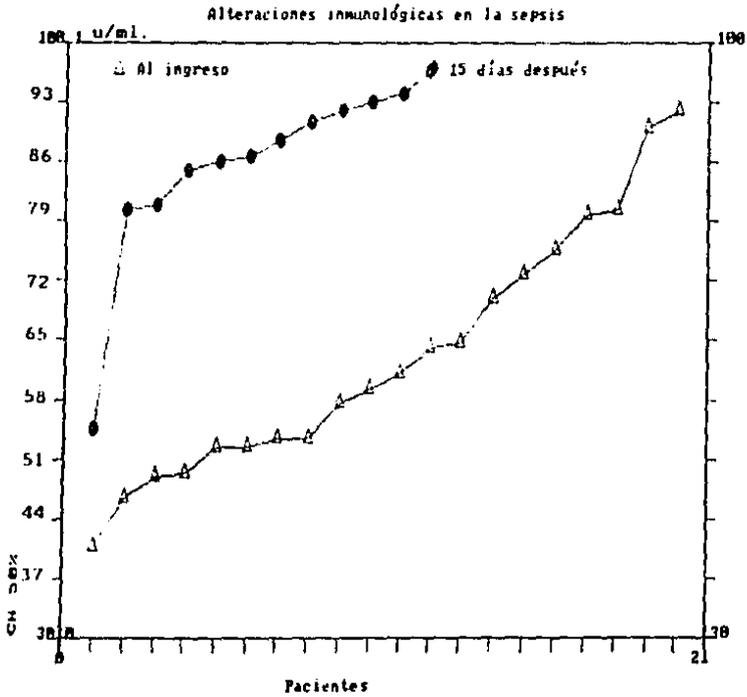


FIGURA 21.- las curvas señalan la evolución en el tiempo del CH50%, se elevó a los 15 días (curva de círculos cerrados), y el rango estuvo por debajo de lo normal en 18 de los 20 pacientes.

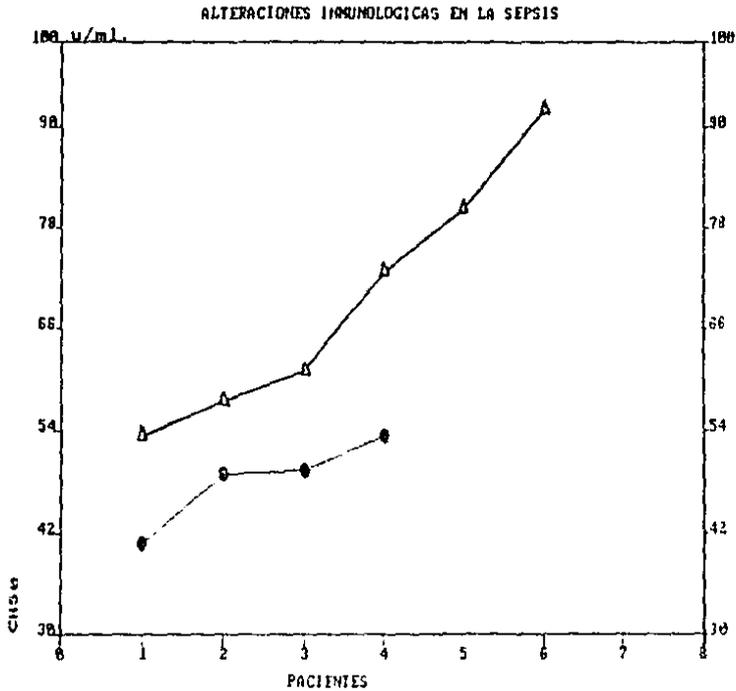


FIGURA 22.- Las curvas muestran los niveles de CH50% en los 10 pacientes de la Fase II, los 4 círculos cerrados corresponden a los pacientes que fallecieron (Grupo B), y aunque es notorio el nivel menor, sólo un paciente cursó con niveles normales.

DISCUSION.

Las infecciones graves en el paciente en estado crítico representan más del 40% de mortalidad.(17) Las infecciones nosocomiales complican el curso del 5,5% de los pacientes quirúrgicos hospitalizados y estas infecciones son directamente responsables o factores contribuyentes de la muerte en el 12,5% de estos pacientes.(20)

Los factores del huésped tienen un papel decisivo en la respuesta inmunitaria a tales infecciones, la opsonización, los factores séricos, las funciones de ingestión y degradación de los antígenos por las células fagocíticas son requisitos absolutos para la resistencia a los patógenos bacterianos.(20) Afortunadamente no toda la respuesta inmunológica se encuentra alterada, en el presente estudio evaluamos el comportamiento de esta respuesta en 20 pacientes sépticos con el fin de determinar la presencia y severidad de los defectos inmunológicos que desarrollan estos pacientes, así como también se trata de inferir la influencia de estas anomalías en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

Al inicio del siglo XX, existió controversia sobre la importancia de las células fagocíticas y los factores séricos en la resistencia del huésped contra la infección, Metchnikoff y Behring fueron los primeros que defendieron lo anterior, que fue confirmado varias décadas después. Weinstein y Young han demostrado asociación entre la opsonización defectuosa

y la septicemia por Gram negativos. Gilbert y Braude demostraron que los anticuerpos específicos y el complemento hemolítico caen rápidamente en los pacientes con septicemia. McCabe encontró que los niveles séricos de C3 estaban significativamente reducidos en los pacientes con choque séptico por Gram negativos pero la bacteremia no complicada no se asoció con niveles disminuidos de C3. Alexander y cols. encontraron que la opsonización defectuosa parece relacionarse a activación del sistema del complemento, hemodilución, farmacoterapia o estado nutricional. Estos estudios demostraron también una fuerte correlación entre la pobre función antibacteriana del neutrófilo y la septicemia. La causa de esta alteración en la función de los neutrófilos es desconocida pero de gran importancia.

Los perfiles inmunológicos para opsonofagocitosis fueron similares para los pacientes quemados y con traumatismos, pero difirieron en los pacientes de alto riesgo (transplantados o con infección previa). El grado de daño jugaba un papel central en estas diferencias. Todos los pacientes incluidos en estas series presentaron anergia o anergia relativa, sin diferencia entre los pacientes con sepsis o sin ella. Lo anterior difiere en relación a reportes de Meakins y cols. pero pueden reflejar un papel menos importante para la respuesta inflamatoria inicial en la septicemia, comparada con las infecciones localizadas. La condición de anergia está posiblemente relacionada a factores séricos inhibitorios más que a defectos celulares como se había sugerido previamente. (20)

Respecto a los pacientes del estudio, el primer parámetro que señalaremos será el grupo de edad. Para la valoración del paciente en estado crítico, los pacientes de 45 años o más, estadísticamente presentan mayor riesgo de complicaciones, según Saita y cols., lo cual es tomado en cuenta en los índices fisiológicos agudos del paciente grave. (66)

De los pacientes evaluados en este trabajo, 7 tuvieron la edad como un factor de riesgo (mayores de 44 años) de acuerdo con la escala APACHE II.

De los hallazgos microbiológicos, en los cultivos predominaron los gérmenes Gram negativos y la mayor proporción correspondió a *Escherichia coli*. Este tipo de bacterias tiene alta capacidad invasiva y virulencia, entre los mecanismos implicados para el desarrollo de estas propiedades se encuentran:

- Adherencia.- Mecanismo que les permite permanecer fijas a las superficies mucosas, situación importante el inicio de la infección, sobre todo en los tractos urinario y gastrointestinal.
- Resistencia sérica.- Propiedad que permite a las bacterias no ser lisadas por reacciones mediadas por complemento.
- Superficies celulares encapsuladas formadas por 3 capas, con resistencia a la fagocitosis.
- Antígenos capsulares o de superficie semejantes a los tejidos del huésped.
- Sobrevivencia intracelular evadiendo los mecanismos de defensa del huésped.
- Producción de enzimas y toxinas que tienen un efecto deletéreo sobre los tejidos del huésped. (73)

Los gérmenes: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Bacteroides* se reportan como los más frecuentemente asociados a la septicemia por Gram negativos adquiridos en la comunidad. Pero estos mismos, más *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* causan la mayor parte de las septicemias de origen nosocomial.

En este estudio, correspondió a *E. coli* el mayor número de aislamientos (12), el *Estafilococo dorado* y *Pseudomonas aeruginosa* ocuparon el segundo lugar con 7 aislamientos; *Klebsiella* y *Proteus* con 5 aislamientos. En todos los pacientes se reportó desarrollo de varios gérmenes en los cultivos.

Pasando a las alteraciones inmunológicas, en primer lugar citaremos las anomalías encontradas en la respuesta celular. Palmer y Meakins (10,11,13) desde 1974 demostraron que al hacer pruebas de hipersensibilidad retardada en pacientes infectados, la mortalidad aumentaba enormemente del 5.1% al 74.4% en los que cursaban con anergia. De los 20 pacientes del estudio, todos cursaron con anergia inicial, pero 5 pacientes del grupo A (25%) presentaron respuesta parcial en la segunda aplicación (Fig.3), situación que habla de mejoría en la respuesta inmunológica, en la capacidad para identificar al antígeno, en la activación de células T y en la liberación de linfocinas.(4)

Respecto a la cuenta total de leucocitos, sólo 3 determinaciones se encontraron en el rango de la normalidad, 2 del grupo A y 1 del grupo B, sin tener significancia estadística. El resto de las determinaciones se encontraron alteradas en la primera y segunda tomas como corresponde en el insulto sép-

tico, y sin relación en cuanto al pronóstico de los pacientes.

La cuenta de leucocitos totales es un procedimiento importante en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Las alteraciones encontradas en los subtipos celulares específicos son proporcionales al tipo y severidad del proceso infeccioso, específicamente hablando de los polimorfonucleares y linfocitos.

Los PMN conforman el subtipo celular más numeroso, median la respuesta inflamatoria y constituyen la primera línea de defensa, así como también son mediadores inmunológicos por medio de liberación de enzimas. Todos los pacientes del estudio cursaron con neutrofilia que fue sinónimo de la severidad de la infección, manteniendo un aumento proporcional en la cuenta de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos en todos los casos (\bar{X} -13.04±5.18x10³ c/mm³), lo cual se traduce como un buen poder de resistencia del paciente.(7)

Los linfocitos inmunorreguladores mantuvieron una \bar{X} de 1.17±0.38 (relación CD4/CD8 que representa los niveles de ambos), sin embargo no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico de los pacientes. esta situación se puede relacionar a reportes hechos por Giorgi y cols. (8) en que mencionaba que los linfocitos T4 (CD4) son subtipos celulares responsables de la inducción de la respuesta inmune y existen componentes inmunitarios que dependen solamente en parte de señales inductoras procedentes de las células T4. El otro aspecto que lo explica es la variabilidad de los T8 (CD8) que corresponden a las células supresoras-citotóxicas,

a partir de las cuales el cociente CD4/CD8 se ve alterado.(4)

Los linfocitos son una de la ramas celulares más afectadas. Christous, Meakins y cols. (18.20.45) han demostrado que la quimiotaxis está deprimida en los pacientes anérgicos y catabólicos, además de que la linfopenia está considerada como criterio de mal pronóstico (66.68) y es tomada en cuenta en las escalas de estadificación del enfermo en estado crítico. De acuerdo a nuestros resultados, la linfopenia ($<500\text{c/mm}^3$) se puede relacionar a la mortalidad de los pacientes con un valor de p menor de 0.01 que es estadísticamente significativo.

Refiriéndonos al Cuadro 10 de este trabajo, consideramos conveniente mencionar que de manera observacional hay una estrecha relación de mal pronóstico entre los pacientes que rousieron más de 16 puntos con la escala APACHE II y los que presentaron linfopenia, por lo tanto, sin ser categóricos por el tamaño de la muestra, estos dos criterios por sí mismos podrían ser los de mayor certeza para inferir el pronóstico de los pacientes.

De otros resultados, las proteínas séricas opsonicas (IgG y C3), en este estudio tuvieron niveles prácticamente normales, con \bar{X} de $1115.2 \pm 108.7\text{mg/dl.}$ y $83.2 \pm 30.5\text{mg/dl.}$ para C3, ambos datos carecen de significancia estadística en relación a su pronóstico. Alexander y cols. encontraron en sus estudios niveles bajos de ambos, traduciéndolo como opsonización defectuosa pero sin relación a la patogénesis de la septicemia.(20)

El C4 no resulta realmente específico porque puede ser

evadido en la activación de la vía alterna del complemento cuando se involucra la formación de complejos inmunes, razón que le resta significancia en relación a los objetivos del estudio.

Los niveles de IgM e IgA se encontraron en rangos normales sufriendo elevación en la segunda toma de las muestras, pero considerando que constituyen del 15 al 25% de las inmunoglobulinas detectadas en suero, no parecen tener funciones determinantes en la evolución de los pacientes.(7)

Fischbach refiere que el complemento hemolítico al 50% tiene un papel crítico durante las infecciones por su capacidad para mediar la respuesta inflamatoria, aunque su acción no siempre resulta benéfica. Las potentes reacciones moduladas por este complejo sistema no siempre pueden contenerse. En la septicemia por Gram negativos, el complemento escapa de sus propios mecanismos de control causando daño al organismo., situación cuyo origen no ha podido esclarecerse, pero es sabido que ésto precede al estado de choque séptico.(7)

En los 20 pacientes del estudio, el CH al 50% mostró disminución de los niveles por abajo del rango normal, excepción hecha con dos pacientes del grupo A. La \bar{x} registrada fue de 63.2 ± 19.13 para el grupo C. Para el grupo A la \bar{x} fue de 71.74 ± 13.44 u/ml. y para el grupo B fue de 50.38 ± 13.99 u/ml., el análisis estadístico no mostró una p significativa. Además, fue clara su elevación en la segunda toma de los pacientes del grupo A, lo anterior sin duda confirma que durante la fase inicial hubo consu-

mo del complemento por activación de la vía alterna como se reporta en la literatura (7). Mc Cabe y cols. han señalado que las mediciones seriadas son de gran utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento y el grado de actividad de la infección. (9)

CONCLUSIONES.

- 1.- El paciente séptico en estado crítico presenta alteraciones en su respuesta inmunológica.
- 2.- La inmunidad celular es la más afectada y se manifiesta por la presencia de anergia y linfopenia.
- 3.- En lo que respecta a la inmunidad humoral, se ve alterada por cambios en los linfocitos inmunorreguladores. Hay inversión de su relación, sin que repercuta de manera determinante en los niveles séricos de inmunoglobulinas ni el pronóstico del paciente.
- 4.- El rango de los leucocitos se mantuvo en niveles anormales con predominio de la leucocitosis en 19 de los 20 pacientes (\bar{X} - $13.04 \pm 5.18 \times 10^3$ /mm³) lo cual corresponde en los casos de daño severo al organismo.
- 5.- La cuenta de neutrófilos mostró desviación de su curva a la derecha, como reacción adecuada al proceso infeccioso.
- 6.- La linfopenia fue la única variable que demostró puede utilizarse como índice pronóstico, tomada desde el ingreso

del paciente, su presencia significó un riesgo de mortalidad más elevado.

- 7.- En los 10 pacientes de la Fase II del estudio se encontró una estrecha relación entre la estadificación de la sepsis por la escala APACHE II y la linfopenia, el valor pronóstico de ambas parece ser de mayor certeza que por separado, aunque por el momento la muestra es muy pequeña como para obtener un análisis estadístico.
- 8.- La activación de las células B y T dependen del linfocito T como modulador, pero en general, la inmunidad humoral no se ve tan afectada ya que los niveles de inmunoglobulinas se mantuvieron prácticamente en niveles normales, con \bar{X} para IgG-1115.2±108.7mg/dl., \bar{X} para IgA-130.05±27.79 mg/dl., y \bar{X} para IgM-216.25±65.92mg/dl.
- 9.- Por las conclusiones anteriores podemos señalar que conociendo las alteraciones presentes en la sepsis, el pronóstico del paciente tiene la posibilidad de mejorar si logramos intervenir por medio de inmunomoduladores (IFN, IL, inmunoglobulinas, etc.) que activen los niveles afectados en la cascada de la respuesta inmunológica.(65)

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Bellanti, J.A., Immunology, Basic processes, W.B. Saunders Co., Third Edition, Philadelphia, PA. United States of America, 1979
- 2.- Kelley, W.N., Harris, D.H., Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders Co. Second Edition, Philadelphia, PA. U.S.A., 1985
- 3.- Rombeau, J.L., Caldwell, M.D., Parenteral Nutrition, W.B. Saunders Co., First Edition, Philadelphia, PA., U.S.A., 1986
- 4.- Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill Book Company Eleventh Edition, International Edition, Yugoslavia, 1987.
- 5.- Pérez, C.J., La Respuesta Inmune en el Paciente Séptico, Tesis de Postgrado, Universidad Nacional Autónoma de México, 1988
- 6.- Aragón, A.A., Evaluación Pronóstica en la Sepsis Peritoneal. Tesis de Postgrado, Universidad Nacional Autónoma de México, 1986.
- 7.- Fischbach, F.T., A Manual of Laboratory Diagnostic Tests. J.B. Lippincott Company, Second Edition, Philadelphia, PA., U.S.A., 1984.
- 8.- Thompson, R.A., Clinica in Immunology and Allergy. W.B. Saunders Co., Suffolk, England, Vol. 5 No. 1, 2, 3. 1985.
- 9.- Mc Cabe, W.R., Serum Complement Levels in Bacteremia due to Gram Negative Organisms, New England Journal of Medicine, 208(1):21-23. Enero, 1973.
- 10.- Palmer, R., Delayed Hypersensitivity Skin Test. The Journal os Infectious Diseases, 130(2):132-137, 1974.
- 11.- Palmer, R., Delayed Hypersensitivity Testing, The Journal of Infectious diseases, 130(2):138-142, 1974.
- 12.- Konn, H., Lysozomal Function of Leucocytes in Sepsis, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 159:457-460, 1974.
- 13.- Mc Lean, H., Meekins, J.L., Host Resistance in Sepsis and Trauma, Annals of Surgery, 185(4):510-517, 1975.
- 14.- Dionigi, R., The Effect of Total Parenteral nutrition on Immunodepression due to Malnutrition. Annals of Surgery, 185(4):467-474, 1976.

- 15.- O'Donnell, T.F. y cols., Kinin Activation in the Blood of Patients with Sepsis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 143:539-545, 1976.
- 16.- Meakins, J.L. y cols., Therapeutic Approaches to Anergy in Surgical Patients, *Annals of Surgery*, 186(3):241-250, 1977.
- 17.- Eisenmann, N. y cols., Multiple System Organ Failure, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 145:254-260, 1977.
- 18.- Meakins, J.L. y cols., Delayed Hypersensitivity and Neutrophil Chemotaxis: Effect of Trauma. *The Journal of Trauma*, 18(4):240-247, 1978.
- 19.- Meakins, J.L. y cols., Delayed Hypersensitivity, *Annals of Surgery*, 90(3):286-295, 1979.
- 20.- Alexander, R. y cols., A Comparison of Immunologic Profiles and their Influence on Bacteremia in Surgical Patient with a High Risk of Infection. *Surgery*, 86(1):94-204, 1979.
- 21.- Siegel, J.H. y cols., Physiological and Metabolic Correlations in Human Sepsis. *Surgery*, 86(2):163-194, Agosto, 1979.
- 22.- McLoughlin, N. y cols., Correlation between Anergy and Circulating Immunosuppressive factor following Major Surgical Trauma. *Annals of Surgery*, 190(3):297-302, 1979.
- 23.- Atik, M., Granulocyte Adherence Assay in Acute Infection as a Reflection of the Host Resistance. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 149:879-883, 1979.
- 24.- Bjorson, R. y cols., The Septic Burned Patient, *Annals of Surgery*, 189(4):515-527, 1979.
- 25.- Kohn, H., Leucocyte Lysosomal Function in Sepsis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 159(11):457-460, 1979.
- 26.- Dianzani, F. y cols., Immune Interferon Activates cells More slowly than does Virus-Induced Interferon. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 159:94-97, 1978.
- 27.- Fry, D.E. y cols., Multiple System Organ Failure. *Archives of Surgery*, 115:336-340, febrero, 1980.

- 28.- Hosea, B. y cols., The Critical Role of Complement in Experimental Pneumococcal Sepsis. *The Journal of Infectious Diseases*, 142(6): 903-909, 1980.
- 29.- Mousesson, A. y cols., The Structure and Biologic Activities of Plasma Fibronectin. *Blood*, 56(2):145-157, 1980.
- 30.- Maskins, J.L. y cols., Host Defense in Blunt Trauma: Interrelationship of Kinetic of Energy and Depressed Neutrophil Function, Nutritional Status and sepsis. *The Journal of Trauma*, 20(10):254-259 1980.
- 31.- McDonough, J.F. y cols., Septic Shock and Corticosteroids. Editorial. *The New England Journal of Medicine*, 305(8):456-457, Ag. 1981.
- 32.- Brown, N. y cols., Failure of Delayed Hypersensitivity Skin Test to Predict Postoperative Sepsis and Mortality. *British Medical Journal*, 248:851-853, 1982.
- 33.- Lanzer, S., Opsonic Fibronectin Deficiency and Sepsis. *Annals of Surgery*, 195(3):340-345, 1982.
- 34.- Mc Irvine, M., Lymphocyte Function in the Critically Ill Surgical Patient. *Surgical Clinics of North America*, 63(2):245-262, 1983.
- 35.- Saunders, N., Opsonic Fibronectin deficiency in Patients with Intra-Abdominal Infection. *Surgery*, 94(2):210-217, 1983.
- 36.- Carr, W.P., Acute Phase Proteins. *Clinics in Rheumatic Diseases*, 19:1-15, 1983.
- 37.- Kaene, R. y cols., Prediction of Sepsis in the Multitraumatic Patient by Assay of Lymphocyte Responsiveness. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 156:163-167, 1983.7
- 38.- Stevens, L.E., Gauging the severity of Surgical Sepsis. *Archives of Surgery*, 118:1190-1192, octubre, 1983.
- 39.- Borzotta, P., Multiple System Organ Failure. *Surgical Clinics of North America*, 62(2):315-336, 1983.
- 40.- Wilson, R. y cols., Antithrombin, Prekallikrein and Fibronectin Levels in Surgical Patient. *Archives of Surgery*, 121:635-639, 1983.

- 41.- Richards, S., Opsonic Fibronectin Deficiency in Patients with Intra-Abdominal Infection. *Surgery*, 94(2):210-217, 1983.
- 42.- Fauci, A.S., Activation and Regulation of Human Immune Responses: Implications in Normal and Diseases States. *Annals of Internal Medicine*, 99(1):61-75, Julio, 1983.
- 43.- Nathan, C.F. y cols., Identification of Interferon Gamma as the Lymphokine that Activates Human Macrophage Oxidative metabolism and Antimicrobial Activity. *Journal of Experimental Medicine*, 158: 670-689, Septiembre, 1983.
- 44.- Schentag, N. y cols., C Reactive protein as an Indicator of Infection Relapse in Patients with Abdominal sepsis. *Archives of Surgery*, 119(3):300-304, 1984.
- 45.- Christou, N. y cols., The Walk-In Aergic Patient. *Annals of Surgery*, 199(4):438-444, 1984.
- 46.- Heideman, H., Anaphylotoxin Generation in Multisystem organ Failure. *The Journal of Trauma*, 24(12):1038-1043, 1984.
- 47.- Johnson, T. y cols., Neutrophil Function Test, *Mayo Clinic Proceedings*, 59(6):431-434, Junio, 1984.
- 48.- Belky, R. y cols., Modulators of Plasma Fibronectin Response During Sepsis. *Surgery*, 96(2):190-195, 1984.
- 49.- Solomkin, B. y cols., The Granulation Inhibition. *Archives of Surgery*, 121(1):77-80, 1984.
- 50.- Meakins, J.L., A Proposed Classification of Intra-Abdominal Infection. *Archives of Surgery*, 119(12):1372-1378, 1984.
- 51.- Kohn, G. y cols., Leukocyte Lysosomal Function in Sepsis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 159(11):457-459, 1984.
- 52.- Houston, M.C. y cols., Shock, Diagnosis and Management. *Archives of Internal Medicine*, 144(7):1433-1439, Julio, 1984.
- 53.- Mizock, B., Septic Shock. A Metabolic perspective. *Archives of Internal Medicine*, 144(3):579-585, Marzo, 1984.
- 54.- Gonwa, T.A. y cols., Differential Expression of Ia Molecules by Human Monocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 74(9):859-866, Septiembre, 1984.

- 55.- Abraham, E., Mecanismos Inmunitarios que explican la sepsis en el Paciente Quirúrgico en Estado Crítico, *Clinicas Quirúrgicas de Norte América*, 2:1019-1032, 1985.
- 56.- Wilson, R.F., Problemas especiales en el Diagnóstico y Tratamiento de la Sepsis Quirúrgica, *Clinicas Quirúrgicas de Norte América*, 2:991-1017, 1985.
- 57.- Stahl, W., Responses of opsonic Substances to Major Trauma and sepsis *Critical Care Medicine*, 13(10):779-782, 1985.
- 58.- Bich-Tuy, L. y cols., Recombinant Interleukin 2 and Gamma Interferon Act Synergistically on Distinct Steps of In Vitro Terminal Human B Cell Maturation. *Journal of Clinical Investigation*, 77: 1173-1179, Abril, 1986.
- 59.- Luger, A., Decreased Serum Interleukin 1 Activity and Monocyte Interleukin 1 Production in Patients with Fatal sepsis. *Critical Care Medicine*, 14(5):458-461, Mayo, 1986.
- 60.- Jacobs, B., Clinical indicators in Sepsis and Septic Adult Respiratory Distress Syndrome, *The Medical Clinics of North America*, 70(4):921-932, 1986.
- 61.- Zhi-Yong Y. y cols., Neutrophil Chemiluminescence in Burned Patients, *The Journal of Trauma*, 27(6):587-595, 1987.
- 62.- Dehring, N. y cols., Complement Depletion in a porcine Model of Septic Acute Respiratory Disease, *The Journal of Trauma*, 27(6): 200-205, 1987.
- 63.- Moore, R. y cols., A single Dose of Endotoxin Activates neutrophils without Activating Complement, *Surgery*, 102(2):615-625, 1987.
- 64.- Harris, R.L. y cols., Manifestations of sepsis, *Archives of Internal Medicine*, 147(11):1895-1906, noviembre, 1987.
- 65.- Fauci, A.S., Immunomodulators in Clinical Medicine, *Annals of Internal Medicine*, 106(3):421-433, marzo, 1987.
- 66.- Salta, K.O., y cols., Mecanismos Inmunológicos y Enfermedad, *Clinicas Médicas Mexicanas*, Asociación de Medicina Interna de México, 1(10):1-10, 1987.

- 67.- Hunninghake, G.W. y cols., Interleukin 1 is a Chemotactic Factor for Human T-Lymphocytes. *American Review of respiratory Diseases*, 135:66-71, 1987.
- 68.- Bohnen, J.M. y cols., APACHE II Score and Abdominal Sepsis. *Archives of Surgery*, 123(2):225-229, Febrero, 1988.
- 69.- Lehrer, R.I., y cols., Neutrophils and Host Defense. *Annals of Internal Medicine*, 109(1):127-142, Julio, 1988.
- 70.- Johnston, R.B. y cols., Monocytes and Macrophages. *The New England Journal of Medicine* 318(12):747-752, Marzo 24, 1988.
- 71.- Graziano, F.M., y cols., *Clinicas Médicas de Norte América. Inmunología Clínica I*, Vol. 3, 1985.
- 72.- Corman, L.C. y cols., *The Medical Clinics of North America, Clinical Immunology II*, Vol. 4, 1985.
- 73.- Mandell, G. y cols., *Infectious Diseases*, Wiley Medical Publications Second Edition, U.S.A., 1985.