

11209
22/18



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Dirección General de Servicios Médicos del
Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Posgrado
Curso Universitario de Especialización en Cirugía General

**USO DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA
EN PACIENTES SEPTICOS**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

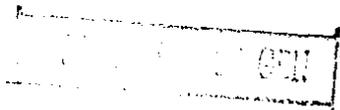
DR. HERIBERTO FABIAN MORENO

PARA OBTENER EL GRADO DE :

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

Director de Tesis: Dr. Jesús Fermín Escobedo Anzures

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

	PAG.
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	4
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	17

R E S U M E N

Se ha utilizado el Factor de Transferencia (FT) en enfermedades como la Tuberculosis, Lepra, Herpez Zoster y Enfermedades Oncológicas, con el objeto de modificar favorablemente el aspecto inmunológico obteniendo resultados favorables en la evolución de las mismas (1,4,6,12,13).

No se tiene conocimiento del uso del Factor de Transferencia (FT) en pacientes operados de abdomen y que desarrollan sepsis posterior a la Cirugía; sin embargo, se sabe que estos pacientes la desarrollan por factores ya bien estudiados, entre ellos, la disminución de la respuesta inmune (2,3,5,7,8,11).

En el presente estudio se seleccionaron 17 pacientes divididos en 2 grupos, utilizando un método doble ciego, a los que se aplicó FT o Placebo; se encontró que los pacientes tratados con FT tuvieron una estancia hospitalaria menor, una mejor evolución clínica comprobada por la sintomatología, signos vitales, estudios de laboratorio y gabinete, así como perfil celular hacia la mejoría y normalidad más rápida comparándola con los pacientes tratados con Placebo.

Se observó que el FT ayuda de manera importante al huésped a defenderse contra la infección posterior a una Cirugía Abdominal grave.

I N T R O D U C C I O N

El problema fundamental de pacientes post-operados de abdomen en estado crítico es el desarrollo de sepsis por el fracaso de las defensas del huésped (2,3,7,8).

Se ha observado que los pacientes post-operados que desarrollan sepsis presentan inmunodepresión importante debido a factores idiosincrásicos, anestésicos y por la gravedad de la Cirugía misma (2,3,7,8,11). Este tipo de pacientes son tratados ya sea en las salas de Cirugía General o en las unidades de Cuidados Intensivos más frecuentes con medidas generales, antibioticoterapia y en ocasiones con re-intervenciones quirúrgicas. Claramente se establece que la inmunidad celular juega un papel determinante en la resistencia a la infección causada por microorganismos Gram negativos pobremente encapsulados tales como pseudomonas y anaerobios facultativos intestinales (3,5,10,13).

El llamado FT, fué descrito por Lawrence desde 1954 (14,15), al encontrar que extractos de leucocitos podían transferir la inmunidad celular de un individuo a otro. Este factor de carácter específico, transfiere así la capacidad de una respuesta inmune celular sin transferir la respuesta inmune humoral, lo que es de gran importancia en padecimientos infecciosos bacterianos y en los neoplásicos (1).

Por otro lado, no parece tener efectos secundarios importantes, ya que se usa en forma dializada, con lo que no posee-

efectos antigénicos, al eliminarse las sustancias de alto peso molecular pudiendo administrarse en repetidas ocasiones.

En el caso de enfermedades infecciosas, el factor de -- Transferencia específico, se puede obtener de donadores que -- tengan inmunidad al padecimiento que se desee tratar. Para el caso de querer aumentar la respuesta inmune en pacientes infectados graves se puede usar la sangre de donadores sanos, que -- tiene los factores necesarios de inmunidad celular y humoral.

El FT ha sido utilizado en enfermedades infecciosas tales como Tuberculosis, Herpes Zoster, Lepra y en algunos procesos oncológicos, obteniéndose como resultados, una menor estancia -- hospitalaria, menor uso de medicamentos, sobre todo de antibioticos por tiempo prolongado y una mayor sobrevida sobre todo -- en el caso de los procesos oncológicos (1,3,4,6,12,13).

El objetivo del estudio fué el buscar una mayor sobrevida una mejor evolución y recuperación en pacientes operados de Cirugía abdominal, que desarrollen sepsis, así como mejorar la -- respuesta inmune a éste proceso.

MATERIAL Y METODOS

En los Servicios de Cirugía General de los Hospitales del Departamento del Distrito Federal, se seleccionaron 17 pacientes entre 15 y 55 años de edad, de ambos sexos, todos post-operados de Cirugía Abdominal exclusivamente; se constituyeron -- dos grupos, uno de 9 y otro de 8, utilizando un método doble - ciego y divididos según el año de su nacimiento como procedimiento de azar. Así se formó un grupo por un número terminado en Par (9 pacientes) y el otro con número terminado en Non (8-pacientes).

El grupo Par fué nominado con la letra G y el grupo Non -- con la letra B. La edad en ambos grupos no fué significativa-- mente en promedio relevante, en el grupo B fueron 5 hombres y tres mujeres y en el grupo G fueron seis hombres y tres muje-- res. Todos presentaron entre los 3 y 5 días de post-operatorio, datos clínicos y de laboratorio de sepsis como son: Fiebre su-- perior a los 38°C, Frecuencia cardiaca por arriba de 90 por mi-- nuto, Frecuencia Respiratoria de más de 25 por minuto, Hipoten-- sión Arterial con cifra diastólica por abajo de 70 milímetros-- de mercurio, leucocitosis por encima de 15,000 por decilitro -- y oliguria marcada de menos de 30 mililitros por hora. Todos -- estos parámetros se consideraron como criterios de admisión.

Fueron excluidos los pacientes con shock hipovolémico, -- con traumatismo craneoencefálico, aquellos que tenían más de 5 días de post-operatorio, pacientes con falla orgánica múltiple

y los que fallecieron antes del tercer día de post-operatorio. A todos a su ingreso al estudio se les tomaron pruebas vitales (Tensión arterial, Temperatura, Frecuencia Cardíaca y Frecuencia Respiratoria) diariamente.

También se les tomaron las siguientes pruebas de laboratorio: Biometría Hemática (Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos), Química Sanguínea (Glucosa, Urea, Creatinina, Albumina, Transaminasa Glutámico oxalacética), Pruebas de coagulación (Tiempo de Protombina, parcial de tromboplastina), determinación de -- electrolitos séricos (Sodio, potasio), todas cada 24 horas durante el tiempo de hospitalización. También se les realizó cada 5 días: exámen general de orina, electrocardiograma y telede torax. Como pruebas específicas, se tomaron al inicio del estudio y al 21er. día, pruebas de perfil celular PPD, Candidina y Varidasa subcutáneas, así como PPD, Candidina y Varidasa séricas, porcentaje sérico de linfocitos T y de linfocitos-B. A los pacientes de ambos grupos se les aplicó en forma -- igual las medidas generales de apoyo hospitalario, atención médica y de enfermería tanto en las unidades de Cuidados Intensivos como en las salas de Cirugía General, correspondientes a -- pacientes infectados de alto riesgo. Los pacientes de ambos -- grupos recibieron la antibioticoterapia adecuada para cada padecimiento en particular. Según el grupo Randomizado se administró el FT o el Placebo aplicando 2 dosis al inicio del estudio o sean 8 mililitros de un liofilizado combinado con agua -- bidestilada por vía subcutánea. A los 7 días posterior al inicio del estudio se aplicó una segunda dosis o sea 4 mililitros

por vía subcutánea diluyendo el liofilizado en agua bidestilada,, por último otra dosis igual a la segunda a los 14 días. Se administraron un total de cuatro dosis del liofilizado a cada paciente.

El proceso de obtención del liofilizado, tanto del FT como el Placebo, así como el envasado de los mismos se realizó en el Instituto Nacional de Higiene a través de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Se obtiene al dializar posteriormente liofilizar los glóbulos blancos de 500 mililitros de sangre total del donador, - obteniendo una dosis que se diluye en 4 mililitros de agua estéril.

En la selección al azar, los pacientes a los cuales se -- les agrupó con la letra G constituyeron el grupo control (Placebo) y los del grupo fueron el grupo problema (Factor de -- Transferencia).

RESULTADOS

Los resultados fueron valorados por la comparación de los parámetros de evolución y tiempo de estancia hospitalaria, incluyendo mortalidad y morbilidad. Debe hacerse notar que el -- tiempo de Cirugía y el tipo de la misma fué comparativamente -- igual en ambos grupos (Cuadro 1). La estancia hospitalaria en el servicio en los pacientes del grupo fué de 14.7 días en pro medio, en cambio en los del grupo G se obtuvo en promedio de -- hospitalización de 25.5 días.

Cabe mencionar que dos pacientes del grupo G fallecieron al 10° día del inicio del estudio y otro al 8° día; de no haber incluido a estos 3 pacientes el promedio de estancia hospitalaria sería de 35 días.

En los signos vitales se observó: El grupo B tuvo como -- promedio de temperatura al inicio del estudio de 38°C y al -- egreso de 36.5°C; La Tensión Arterial fué al inicio de 100/60-- mm, de Hg., y de 118/80 al egreso; La Frecuencia Cardiaca de -- 110 por minuto al inicio y al final de 80 por minuto; La Fre-- cuencia Respiratoria de 30 por minuto al ingreso y de 19 por -- minuto al final.

Los pacientes del grupo G: tubieron una temperatura de -- 38.5°C al inicio y de 37.2°C al egreso o fallecimiento Tensión Arterial de 92/70 mm., de Hg., al inicio y 110/75 mm., de Hg., al egreso o fallecimiento; La Frecuencia Respiratoria de 31 -- por minuto a- ingreso y de 27 por minuto al egreso o falleci--

miento y la Frecuencia Cardiaca de 111 por minuto al inicio y de 88 por minuto al egreso o fallecimiento (Cuadro 2).

Las pruebas de laboratorio y la diuresis tuvieron la siguiente evolución: Los pacientes del grupo B; Leucocitos al inicio de 22,000/dl y al egreso de 10,000/dl; la Glucemia al inicio de 350 g/dl y al egreso de 88g/dl; Así como la diuresis con 2200 ml., diarios al inicio y 3,200 ml., diarios al egreso.

Los del grupo G; Leucocitos de 28,000/dl., al inicio y de 21,000/dl., al egreso o fallecimiento; Glicemia de 133 g/dl., al inicio y de 200g/dl., al egreso o fallecimiento la diuresis de 1120 ml., diarios al inicio y de 2,700 ml., diarios al egreso o fallecimiento (Cuadro 3).

El electrocardiograma en ambos grupos no hubo diferencias representativas, excepto dos pacientes del grupo G que presentaron arritmias cardiacas sinusales al ingreso pero que al 5º día desapareció y otro paciente también del grupo G que presentó isquemia subendocardica, que también desapareció al 10º día.

La tele de tórax mostró en 5 pacientes del grupo B infiltrado parahiliar bilateral (SIRPA grado I) que desapareció en la tele de control al egreso en todos. 8 pacientes del grupo G presentaron el mismo fenómeno sin embargo únicamente desapareció en dos pacientes. En cuanto al perfil celular en ambos resultados de pruebas subcutáneas no hubo diferencias en ambos. Tampoco hubo diferencias en el perfil celular sérico realizados en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del

Instituto Politécnico Nacional). Sin embargo en el porcentaje de linfocitos T en los del grupo B fué al inicio de 37% y al final de 45% como promedio y de linfocitos B fué al inicio de 48% y de 52% al egreso. Los del grupo G tuvieron una lectura de linfocitos T de 31% al inicio y de 25% al egreso y de linfocitos B de 52% al inicio y de 51% al egreso (Cuadro 4).

GRUPO B

- Gastro-yeyuno anastomosis
- Reparación primaria de Intestino delgado y Vejiga.
- Hemicolectomía derecha y drenaje de absceso.
- Resección intestinal.
- Reparación de estómago y resección de cola de páncreas.
- Apendicectomía y drenaje de absceso.
- Retracción de colostomía previa con contaminación a cavidad abdominal.
- Pancreatectomía distal, colostomía y esplenectomía.

GRUPO G

- Colectectomía y exploración de vías Biliares.
- Resección gástrica.
- Plectomía renal y colostomía.
- Reparación de estómago, nefrectomía y resección de 20% y cola de páncreas.
- Colostomía.
- Picolecto y absceso.
- Perforación intestinal por salmonella con contaminación a cavidad.
- Necrosis intestinal y perforación.
- Hemicolectomía derecha por absceso apendicular.

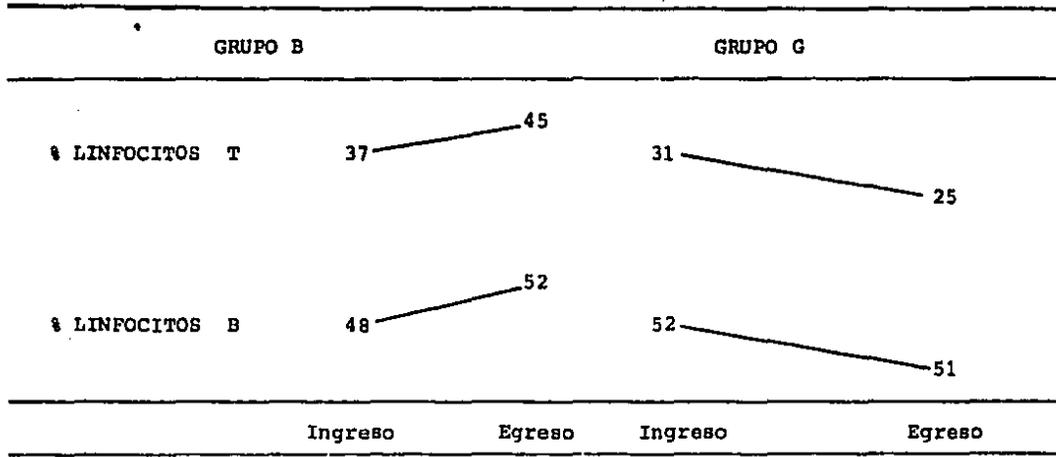
Cuadro 1.- Tipos de Cirugía porpacientes en cada grupo, tiempo quirúrgico promedio en todos 3 horas.

	GRUPO G		GRUPO B	
T.A.	90/70 mm Hg	110/70 mm Hg	110/60 mm Hg	118/80 mm Hg
F.C.	110x'	90x'	110x'	75x'
F.R.	31x'	25x'	28x'	20x'
TEMP.	38°C	37°C	38°C	36.5°C
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso

Cuadro 2.- Signos vitales en cada grupo al ingreso y egreso.

	GRUPO B		GRUPO G	
LEUCOCITOS	22,000/dl	9,500/dl	27,800/dl	20,000/dl
GLUCEMIA	356g /dl	87g/dl	130g/dl	200g/dl
DIURESIS	2,150 ml	3,000 ml	1100 ml	2,600 ml
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso

Cuadro 3.- Pruebas de laboratorio en cada grupo al ingreso y egreso.



Cuadro 4.- Porcentaje de perfil celular en cada grupo al ingreso y egreso.

D I S C U S I O N

El grupo B tratado con FT, tuvo una estancia hospitalaria menor al grupo G, incluso eliminando los pacientes que fallecieron del grupo G, se observa que la estancia superó al 100% con respecto al grupo B.

En los pacientes tratados con FT, no hubo defunciones. En el grupo tratado con Placebo, la mortalidad fué de 33.3%.

La evolución de los signos vitales, estudios de laboratorio, gabinete y de Perfil celular en los pacientes tratados con FT, fué mucho más rápida hacia la normalidad que los tratados con placebo a pesar de haber permanecido más tiempo los del grupo G.

La cuantificación de linfocitos T y B en los pacientes en los cuales se utilizó el FT resultó ser mejor 21 días posterior al inicio del tratamiento, dejando en claro que estos pacientes mejoran el porcentaje de linfocitos y ésto traduce una mejor respuesta a las infecciones en general que los del grupo G.

Los linfocitos T incluso disminuyeron en los del grupo G en lugar de aumentar y ésto muestra una pobre respuesta en el futuro a las infecciones.

Es importante enfatizar en que a ningún paciente se le dejó de administrar los medicamentos incluyendo antibióticos adecuados para cada caso en particular, así como tampoco a ningun-

no de ellos se le dejó de proporcionar cuidados necesarios, ya sea en salas de Cirugía General como en salas de Cuidados Intensivos.

CONCLUSIONES

El uso del Factor de Transferencia influye positivamente de manera importante a la respuesta inmunológica del huésped a la infección en casos operados de Cirugía Abdominal grave, incluso en Cirugía de Trauma con más de dos órganos vitales lesionados; la mejoría de los pacientes tratados con FT fué espectacular.

Así mismo como se ha mencionado el tratamiento con FT redujo la estancia hospitalaria, lo que redundó no sólo en el alivio del paciente, sino también en la disminución de gastos de hospitalización.

La obtención del producto es relativamente barato tomando en cuenta lo que ahorraría en otros aspectos y que además se tiene la ventaja que se obtiene de 500 mililitros de sangre total de donador que incluso puede ser en un momento dado, de personas adecuadamente escogidas.

Por ser éste un estudio iniciador, se escogieron personas post-operadas de Cirugía Abdominal únicamente, sin embargo, el FT se puede utilizar en pacientes post-operados de cualquier índole, incluso en pacientes que desarrollen sepsis que no hallan sido intervenidos quirúrgicamente.

Puede utilizarse además en pacientes de manera profiláctica, sobre todo en aquellos que se someterán a Cirugía de alto riesgo y que además sean pacientes predispuestos a la infección por inmunodeficiencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Estrada Parra S, Velásco Castrejón O, Rebera F; Inmunoterapia de la Tuberculosis pulmonar avanzada con Factor de Transferencia específico; Sal.Pub, 1983, Vol. 25,589,600.
- 2.- Drutz D, Graybill J R; Infectious diseases basic and Clinical Immunology; Lange Medical Publications; Los Angeles; 1980, 251-273.
- 3.- Fudenberg M, Strites D P, Caldwell J L, Wells J V; Basic and Clinical Immunology; 1980, 3a. Ed, 1-736.
- 4.- Grob P J, Ott F, Fog T; Clinical trials with transfer factor preparations (TF z): 7 series of patients; Academic Press; New York; 1979, 437-749.
- 5.- Turk J L; Immunology of cronic infections and inmunology aspectos of infeccions disease; Lancaster G Dick M.T.P. press limited; 1979, 421-34.
- 6.- Rubinstein A, Melamed J, Rudescu D; Transfer factor treatment in a patient with progresive tuberculosis; Immunopathology; 1977, 839-50.
- 7.- Alexander J W; The role of host defence mechanisms in insurgical infections; Sur Clin North Am; 1980, 107-116.
- 8.- Howard R J, Simmons R L; Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedure; Surg Gynecol Obstet; 1974, Vol. 139, 771-82.

- 9.- Kahan B D; Identification of immune elements and - - - --
opportunities for intervencion; Surgery Yrbk; 1980, 151-230.
- 10.- Onderdonk A B, Markham R B, Zalenznik D F; Evidence for -
T cell dependent immunity to bacteroides fragilis in a --
intra-abdominal abscess mode; Clin Invest; 1983, 9-16'
- 11.- Ryhanen R J; Anesthesia, operative surgery and immune - -
response; Ann Clin Res (suppl); 1984, Vol. 9, 9-75.
- 12.- North R J; Importance of thymus derived lymphocytes in --
cell mediated immunity to infection; Cell Immunology; - -
1983, Vol. 7, 166-176.
- 13.- Mackaness G B; Cellular resistance to infection; J exp --
Med, 1982, 116-381-406.
- 14.- Lawrence H.S.; The transfer in humans of delayed skin - -
sensitivity to the Streptococcal M substance and to - - -
tuberculin with discripted leucocytes; Jour. Clin Infest;
1954, Vol. 34, 219-230.
- 15.- Lawrence H.S.; Selective Immunotherapy with Transfer - --
Factor; Clinical Immunology; Ed. Academic Press; N.Y.; --
1974, Vol. 1, 116-150.