



## Conferencia “Rafael Casas Morales”

# Visión evolutiva de la infección en cirugía

CARLOS LERMA AGUDELO, MD, ACC\*

*Palabras clave:* infección de heridas, evolución, historia de la medicina.

### Epílogo

Se presenta una prospectiva de la infección quirúrgica desde los albores del conocimiento de las eras premicrobiológica y microbiológica, transcurriendo por la aplicación del saber reflejado en la técnica quirúrgica depurada y en la búsqueda de nuevos soportes para preservar órganos y sistemas.

Grandes cambios han ocurrido a través de la investigación sobre el problema de la infección. La sepsis se interpreta como el compromiso severo del sistema inmune que no permite la erradicación de los gérmenes patógenos. La perspectiva futura de la infección quirúrgica será la de un panorama de avance en el conocimiento de la fisiopatología de la respuesta a la infección y de aplicación de la biología molecular para la inmunomodulación de los mecanismos de defensa del huésped que incluyan técnicas para la terapia génica.

Un paradigma para el nuevo milenio lo constituye la maximización de la eficacia de los antimicrobianos y la minimización de la resistencia a los mismos. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta ha lanzado la campaña para prevenir la resistencia antimicrobiana en las instituciones de salud y específicamente para los pacientes quirúrgicos ha establecido los pasos que incluyen las medidas de prevención de la infección, diagnóstico y tratamiento efectivo, uso racional de los antimicrobianos y de prevención de la transmisión. El avance del conocimiento hará que en el futuro las terapias estén dirigidas a acrecentar o inhibir la respuesta inmune en el paciente, dependiendo de los polimorfismos genéticos, de la duración de la enfermedad y de las características de los patógenos

Un doble propósito acompaña el dirigirme a ustedes: el corresponder al altísimo honor dispensado por el Consejo Asesor y la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Cirugía para dictar la cátedra del insigne profesor Rafael Casas Morales, y en segundo lugar, presentarles una visión sobre un tema que me ha apasionado y fascinado durante mi labor como docente de cirugía a través de 30 años en la Universidad de Antioquia, mi Alma Mater, a la que acompaña mi sentimiento de eterno agradecimiento y a la que todo debo en mi formación como médico, cirujano y docente.

\* Profesor titular de cirugía, Universidad de Antioquia. Expresidente Asociación Colombiana de Cirugía. Miembro Comité de Infecciones ACC – FELAC.

Fecha de recibo: Agosto 17 de 2004  
Fecha de aprobación: Agosto 24 de 2004

“Toda operación quirúrgica es un experimento en bacteriología”.  
LORD MOYNIHAN (1835-1936).

### Era premicrobiana

Los conceptos antiguos sobre la infección y los métodos rudimentarios utilizados para combatirla parecen realmente extraños a la luz del conocimiento científico moderno; sin embargo, fueron creados por las mentes más capaces de sus tiempos. Estas mentes lograron el control de los tres enemigos principales del cirujano clásico: el dolor, la infección y la hemorragia, e hicieron posible el progreso de la cirugía moderna <sup>(1)</sup>.

La historia de la infección se confunde con la historia de la cirugía: la primera información concreta sobre el manejo de heridas por los médicos egipcios se encuentra en el papiro de Edwin Smith en la sección “Libro de las heridas” con los relatos correspondientes a 1550 (a.C.).

El conocimiento de la anatomía quirúrgica y de la patología que revela este papiro es sorprendentemente cabal para su época e indica que se examinaban cuidadosamente las heridas tanto en vida como *post mortem* <sup>(2)</sup>.

El manejo de las heridas de las amputaciones se hacía con cauterización, escarificación y aceite hirviendo en las medicinas babilónica, sumeria, china e hindú <sup>(3)</sup>.

En la era precristiana, Hipócrates (460-377 a.C.) presagió la asepsia cuando recomendó el uso del vino o de agua hervida para lavar heridas; fue el primer gran médico cirujano de la historia. Sin embargo, habrían de pasar cientos de años antes que los cirujanos comprendieran la razón del lavado <sup>(4)</sup>.

Galeno (131-200 d.C.), médico griego fundador de la cirugía experimental, fue el médico más distinguido de la antigüedad después de Hipócrates. Practicó en Roma y sostuvo altas normas de técnica para su tiempo. Se sabe que hacía hervir los instrumentos que usaba para atender las lesiones de los gladiadores heridos. Sus investigaciones anatómicas no tuvieron paralelo en la antigüedad por su precisión y plenitud. Sus escritos, junto con los de Hipócrates, constituyeron la autoridad establecida en medicina durante muchos siglos <sup>(5)</sup>.

En los registros antiguos abundan las descripciones de epidemias, purulencia, fumigaciones y tratamiento de heridas. Esporádicamente, después de la Edad Media, se crearon métodos que mejoraron la técnica quirúrgica.

### Siglos XVI - XVII

A mediados del siglo XVI se produjeron tres acontecimientos decisivos para el progreso de la medicina: Girolamo Fracastoro (1478-1553) describió la importancia del contacto directo para la propagación de la infección (1546); el cirujano anatomista Ambrosio Paré (1510-1590) demostró de manera contundente la superioridad de la instilación de trementina, en lugar de aceite hirviendo, en las heridas de guerra (1545) y apareció *De humani corporis fabrica* (1543), libro magnífico y bellamente ilustrado de Andrea Vesalio (1514-1564) <sup>(6)</sup>.

La aceptación de la investigación científica era lenta y el investigador sujeto a condena. Miguel Sevetus (1533), médico y teólogo español que estudió en París con Vesalio, fue muerto en la hoguera por haber intentado practicar autopsias.

La nomenclatura anatómica moderna es una adaptación de la de Vesalio, considerado como el fundador del estudio de la anatomía.

Aunque algunos cirujanos de los siglos XII a XIX pensaban que las heridas no tenían necesariamente que supurar, aun el culto Vesalio pensaba y enseñaba que el “pus laudable” era una parte esencial en el proceso de cicatrización.

Este pensamiento aceptado universalmente persistió a pesar del hecho de que algunos precursores de la cirugía encontraron que la ventilación, el aseo y el tratamiento con calor de la lencería, reducían el porcentaje de infección en los pacientes <sup>(1)</sup>.

La idea de contaminación a través del aire o fomites no surgió sino hasta que Fracastoro publicó su teoría sobre el contagio y se aventuró a expresar que los agentes causales de infección eran seminaria (gérmenes). Durante los siglos anteriores y en los tres posteriores a Fracastoro, la infección supuso un enigma indescifrable. Su teoría abonó el camino a los conceptos modernos sobre la infección y las enfermedades transmisibles de proporciones epidémicas <sup>(4)</sup>.

Hacia el siglo XVII el mundo apenas se había sacudido de supersticiones. La ciencia estaba comenzando a aparecer. En ese mundo, nació en Holanda Anthony Van Leeuwenhoek (1632-1723), quien inventó el microscopio (1693). Su invención fue precursora de muchos descubrimientos importantes, que evolucionó a partir de su gran interés en pulir lentes <sup>(7)</sup>.

Un seguidor de Leeuwenhoek fue Lázaro Spallanzani (1729-1799), un joven italiano, quien experimentó sobre la multiplicación de los microbios y su “generación espontánea”. Pudo demostrar que los microbios pueden vivir en ausencia de aire.

La era premicrobiana termina con la publicación de *Micrografía* de Robert Hooke (1635-1703), en el año de 1665 que marcó el comienzo de la microbiología, ciencia que enriqueció enormemente la medicina en este período romántico, en el que tantas contribuciones se hicieron al progreso médico <sup>(7)</sup>.

### **Era microbiana - siglo XIX**

El inicio de esta era se caracteriza por el avance en el conocimiento de la naturaleza contagiosa de muchas enfermedades. Samuel Johnson en el año de 1755 había publicado en el *Dictionary of the english language* las palabras contagio, contagioso, infeccioso, infectivo e infección. La fiebre puerperal se creía de origen contagioso hasta que el médico austro-húngaro Ignaz Semmelweis (1818-1865) demostró que se transmitía por falta de limpieza de las manos de la persona que asistía el parto.

Semmelweis llegó a su conclusión al estudiar el informe de autopsia de su amigo Kolletschka, muerto de septicemia tras sufrir un pinchazo en un dedo mientras practicaba una necropsia a un enfermo fallecido por esa misma causa. Semmelweis dedujo que los agentes letales en la fiebre puerperal estaban en las manos, los instrumentos y las prendas empleadas por los parteros y comadronas, casi siempre en condiciones de limpieza deficientes. El 15 de mayo de 1847 inició en el hospital de Viena un programa estricto que comprendía el lavado cuidadoso de las manos con agua caliente y jabón y un cepillo de uñas, seguido de inmersión en agua clorada (solución de Dakin de la Primera Guerra Mundial). También el material quirúrgico se sumergía en la misma solución. Por medio de este método, en el

plazo de un año Semmelweis redujo el índice de mortalidad a una vigésima parte del nivel previo. Su trabajo inicial precedió en cuatro décadas al reconocimiento y aceptación de la patogenicidad de las bacterias y en 20 años a la primera publicación hecha por Lister (1867) <sup>(4)</sup>.

### **La huella de Pasteur**

Fue Louis Pasteur (1822-1895), el químico y microbiólogo francés, quien estableció la validez de la teoría de las enfermedades producidas por gérmenes. Con su investigación imaginativa descubrió que la fermentación del vino era el resultado de la acción de organismos minúsculos.

La fermentación fracasaba cuando los organismos necesarios estaban ausentes o eran incapaces de reproducirse en forma adecuada. Todas las explicaciones previas habían carecido de fundamento experimental. Encontró que podía detener la proliferación de los organismos por medio del calor. Al reconocer que la fermentación láctica y de alcohol se aceleraba por medio de la exposición al aire, Pasteur se preguntaba si los organismos invisibles estaban siempre presentes en la atmósfera o se generaban espontáneamente. Por medio de experimentos realizados en el aire puro de los altos Alpes, aportó pruebas concluyentes de la inexistencia de la generación espontánea al demostrar que éstos procedían de microbios similares de los cuales ordinariamente el aire está impregnado. Desarrolló la vacuna Pasteur para la rabia <sup>(8)</sup>.

### **Era listeriana: desarrollo de la antisepsia y de la asepsia**

La colocación de antisépticos en las heridas es una práctica antigua, de la que ya se da cuenta en la *parábola del buen samaritano* (Lucas 10, 25:37). Este extranjero hereje vendó las heridas del hombre asaltado vertiendo en ellas aceite y vino, como enseñaban los recetarios de entonces <sup>(4)</sup>.

Con las publicaciones de Pasteur sobre putrefacción (1863) y fermentación (1867), el cirujano inglés Joseph Lister (1827-1912) estableció la analogía entre la supuración de las heridas quirúrgicas y la fermentación descrita por Pasteur <sup>(7)</sup>. Lister es conocido como el padre de la cirugía moderna. Como las relaciones entre las

bacterias y la infección eran conocidas realizó investigaciones en busca de agentes químicos para combatir las bacterias y las infecciones quirúrgicas. Inicialmente usó concentraciones variables de ácido carbólico (fenol) en las heridas abiertas de fracturas complicadas (1867), práctica que amplió a otras heridas y, más tarde, a operaciones electivas; también utilizó la atomización del ácido carbólico en el quirófano. Como resultado se obtuvo una notable disminución de la tasa de mortalidad. Lister empapaba los materiales de sutura en ácido carbólico, el “catgut fenolizado”, y llegó a la conclusión de que no se producía infección si las suturas estaban empapadas de una solución antiséptica <sup>(1)</sup>.

Anteriormente se tenía la creencia de que el material de sutura causaba la infección.

La introducción de la anestesia con éter por William Thomas Green Morton (1819-1868) el 16 de octubre de 1846 en el Hospital General de Massachusetts, fue un hecho de la mayor importancia para cirujanos y pacientes, pues con el avance en la antisepsia y la asepsia se lograría mejorar la supervivencia de los enfermos <sup>(1)</sup>.

Es importante señalar que los desarrollos en la asistencia médica acompañaron a los de la cirugía. En 1863 la británica Florence Nightingale (1820-1910) recomendaba el uso del aire puro, agua pura, drenaje eficiente, limpieza y luz para lograr salud. Su experiencia de enfermería durante la guerra de Crimea probó la eficacia de estas prácticas <sup>(7)</sup>.

El médico alemán Robert Koch (1843-1910) fue también fundador de la bacteriología y ganó un premio Nobel por haber aislado el bacilo de la tuberculosis. En sus publicaciones en Leipzig, en 1878, demostró taxativamente el origen microbiano de las infecciones de las heridas accidentales y quirúrgicas y estableció los llamados postulados de Koch que se constituyeron en la guía del método científico para el descubrimiento de los agentes causales de muchas de las más importantes enfermedades del hombre, animales y plantas <sup>(15)</sup>.

El aporte de Koch permitió a los cirujanos pensar en evitar la entrada de gérmenes y no esperar a la desinfección una vez contaminada la herida <sup>(5)</sup>.

En una famosa alocución dirigida en 1874 a un grupo de médicos Pasteur insistía a los cirujanos en la ne-

cesidad de esterilizar los instrumentos y el material operatorio con calor y sus colaboradores demostraron la superioridad del calor húmedo sobre el seco <sup>(8)</sup>.

Los cirujanos alemanes participaron en la transición de la antisepsia a la asepsia. El cirujano de Kiel Gustav Adolf Neuber (1850-1932) exigía que hubiera una limpieza absoluta en la sala de operaciones con solución desinfectante e insistía en el uso de batas y gorras. Finalmente pedía la esterilización de todo lo que fuera a tocar la herida.

En 1876 se demostró la existencia de bacterias resistentes al calor. El cirujano berlinés Ernst Von Bergmann (1836-1907), con base en las apreciaciones de Koch, había demostrado que en las heridas no infectadas era preferible la asepsia al peligro de contaminarlas con la manipulación quirúrgica. Bergmann perfeccionó sus métodos y en el año de 1886 la esterilización por el vapor de agua sustituyó a los desinfectantes <sup>(4)</sup>.

El peligro de las manos del cirujano fue rápidamente eliminado con el uso de guantes de algodón (Mikulicz, 1887). La primera persona que utilizó guantes de goma fue Caroline Hampton (1889) enfermera de Halsted (con quien más adelante contraería matrimonio) que tenía alergia al cloruro mercurio empleado como antiséptico. En 1897 Johann Mikulicz innovó la utilización de la mascarilla facial y la indumentaria completa del equipo quirúrgico aparece representada ya en el manual operatorio de Fowler en 1906 <sup>(6)</sup>.

## Era inmunológica

La palabra inmunidad procede del término latino *immunitas* (libertad particular, exención, privilegio) y se utiliza desde la antigüedad con el significado de exención de impuestos y de otras obligaciones fiscales o religiosas, pero su aplicación en el campo de la patología se debe probablemente a Pasteur, quien observó que en el ser humano existen algunas infecciones a las que son naturalmente inmunes muchos animales de laboratorio <sup>(9)</sup>.

El zoólogo ruso Elie Metchnikoff (1845-1916) demostró la existencia de células capaces de ingerir, fagocitar y en muchos casos destruir partículas extrañas como bacterias y hongos. La demostración de sus-

tancias en el suero, capaces de neutralizar antígenos y de células fagocíticas originó la primera gran controversia sobre la naturaleza de las defensas; la humoralista de los germanos versus la celularista de los franceses. En la interfase de los siglos XIX y XX esta controversia se resolvió con la demostración por parte de Wright de la actividad facilitadora (opsonizante) de la fagocitosis por los anticuerpos <sup>(4)</sup>.

El cirujano Edward Jenner (1749-1823), discípulo de John Hunter, estableció en forma concluyente el efecto protector de la inmunización mediante la vacuna contra la viruela en el año de 1796.

A pesar de la importancia del descubrimiento de Jenner, todavía no se conocía la etiología microbiana de las enfermedades infecciosas, fue necesario esperar cerca de 50 años para dar el siguiente gran salto en el conocimiento científico de lo que sería la inmunología: la microbiología, en la segunda mitad del siglo XIX, durante la llamada “época de oro” <sup>(8)</sup>.

## Siglo XX

Dos hechos sirven de marco para la iniciación de este siglo en la evolución de la infección quirúrgica: los aportes significativos para la realización de las intervenciones quirúrgicas con la técnica anatómica, refinada y virtuosa de Willian Stewart Halsted (1852-1922) y los avances en la quimioterapia realizados por los investigadores alemanes Paul Ehrlich (1854-1915) y Gerhard Domagk (1895-1964) y el británico Alexander Fleming (1881-1955), cuyos estudios los hicieron acreedores a los premios Nobel en fisiología y medicina en los años 1904-1939-1945 respectivamente <sup>(4)</sup>. En diciembre de 1910, Paul Ehrlich presenta el producto Salvarsan para tratar la sífilis, Gerhard Domagk, en 1935, publica sus resultados con el Prontosil Rubrum para el tratamiento de infecciones por estreptococo y estafilococo <sup>(10)</sup>.

El cirujano bacteriólogo británico Alexander Fleming se mostró contrario a la colocación de antisépticos en las heridas y afirmó que causaban más daño a los tejidos que a las bacterias. En publicaciones posteriores informó sobre las propiedades bactericidas de la lisozima y el “jugo de moho”, lo que impulsó el desarrollo posterior de la penicilina en 1929 y su utilización clínica en febrero de 1941 <sup>(4)</sup>.

La llamada era técnica de este siglo se afianza en el avance del conocimiento que acrecienta las posibilidades de aplicación de las ciencias biomédicas con espectaculares avances de la biología celular, de la bioquímica, de la fisiología, de la farmacología, de la inmunología y de la genética. Y fue la conjunción de estas disciplinas la que permitió que el 2 de abril de 1953 la ciencia cambiara para siempre cuando dos científicos, James Watson (Estados Unidos 1928) y Francis Crick (Reino Unido, 1916), propusieran el modelo de la molécula de doble hélice de ADN y con él postular la teoría unitaria de la vida y la herencia. Anunciaron que habían desentrañado la estructura de una molécula que creían contenía la clave de la propia vida. Sin duda este hito marcaría un gran impulso a la biología molecular.

Los aportes de dos grandes pioneros cirujanos bacteriólogos estadounidenses contribuyeron a la comprensión del significado clínico de las infecciones quirúrgicas. Frank L. Meleney (1889-1963), con sus estudios realizados en Pekín sobre los aspectos bacteriológicos e inmunológicos de la cirugía y los libros *Treatrise on surgical infections* y *Clinical aspects and treatment of surgical infections* (1949) describe el sinergismo bacteriano y las úlceras crónicas producidas por bacterias aerobias y anaerobias <sup>(11)</sup>.

William A. Altemeier (1910) fue el pionero en el estudio de la etiología polimicrobiana de la infección intraabdominal <sup>(12)</sup> y son notables sus planteamientos sobre la educación en cirugía y las grandes etapas en el devenir histórico del estudio y manejo de la infección quirúrgica: prelisteriana, listeriana, postlisteriana y de la quimioterapia-antibioticoterapia <sup>(13-14)</sup>.

A los avances de la biología celular y molecular se añade el advenimiento del soporte nutricional presentado por el grupo de Dudrick y sus colaboradores en el año de 1967 en Filadelfia.

## Epidemiología de la infección quirúrgica

Aunque las infecciones intrahospitalarias o nosocomiales se conocen desde la antigüedad, ha sido precisamente la epidemiología moderna la que (al analizar la cadena de transmisión desde los reservorios hasta el huésped susceptible) agregó a la triada clásica de “huésped, agentes y medio ambiente” el factor de riesgo relacionado



con la “atención clínica del paciente”, que desde el punto de vista de infecciones intrahospitalarias adquiere la máxima relevancia <sup>(16)</sup>.

En 1964 el National Research Council, con la contribución Altemeier y la Universidad de Cincinnati definieron la clasificación de las heridas quirúrgicas según su grado de infección en limpias, limpias contaminadas, contaminadas y sucias <sup>(14)</sup>.

Como esta clasificación se limitaba a la infección de la herida quirúrgica, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta subdividió las infecciones quirúrgicas en incisionales y de órganos o espacios dentro de la clasificación de la infección de sitio operatorio ISO <sup>(17)</sup>.

En 1965 Peter J.E. Cruse decidió utilizar la infección de la herida como una medida para valorar la infección de los servicios de cirugía al considerar la herida como el común denominador de todos los cirujanos; en 1977 completó diez años de su proyecto y en el artículo denominado “Epidemiología de la infección de la herida: estudio prospectivo de 63.000 heridas” publicó los conceptos para lograr reducir la tasa de infección de la herida limpia al 0.6% <sup>(18)</sup>.

En 1981 el Study of efficacy nosocomial infection control (SENIC) realizado en conjunto con el CDC, estableció los factores de riesgo determinantes para ISO dentro de los cuales se encuentra la clasificación de la herida y que fueron reducidos a cuatro por Haley en 1985. Culver y colaboradores establecieron en 1991 sólo tres factores de riesgo en el National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), incluyendo dentro de éstos el grado de contaminación de la herida, la duración del acto quirúrgico y la clasificación ASA (American Society of Anesthesiology) <sup>(17)</sup>.

### **Inmunocompromiso e infecciones oportunistas**

Desde el año de 1980 cuando se descubrieron los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) las infecciones oportunistas han sido el foco de atención en el paciente inmunocomprometido. Ambas situaciones han tenido un interés en aumento en los últimos años principalmente por los otros eventos clínicos que se han sucedido: el trasplante de órganos, el

manejo del paciente con SIDA, con cáncer y quimioterapia o con enfermedades autoinmunes.

Los microorganismos que invaden a estos pacientes corresponden a las categorías de patógenos verdaderos, potencialmente patógenos y los no patógenos <sup>(19)</sup>.

Actualmente se necesitan nuevas estrategias para contrarrestar la creciente resistencia de la mayoría de los microorganismos.

La aparición de infecciones emergentes y reemergentes ensombrece el panorama de la presentación clínica de estas infecciones que se observan en localizaciones atípicas y con ausencia de signos inflamatorios característicos <sup>(20)</sup>.

La terapia inmunomoduladora adquiere importancia singular ante la resistencia microbiana ascendente. El acto quirúrgico modifica la respuesta inmune.

La cirugía puede ser inmunomoduladora en la medida en que controla el foco de infección, pero puede ser inmunosupresiva en la medida en que se disminuye la reserva de la resistencia a la respuesta inmunológica del huésped <sup>(21)</sup>.

### **La respuesta inflamatoria**

Desde los albores de la civilización la mente humana se ha preocupado por el estudio de la respuesta inflamatoria al trauma y a la infección. Las guerras, las pestes diezmatrices de los siglos XIV y XVI, la aparición de virus emergentes como el ébola a partir de 1976, el SIDA en el año 1980 y en la actualidad los microbios resistentes, se han constituido en los hitos marcadores para avanzar en el conocimiento de la respuesta inflamatoria.

Las conflagraciones guerreras se constituyeron en los hitos marcadores para el avance en el conocimiento del compromiso postraumático de órganos y sistemas: durante la Segunda Guerra Mundial el shock hemorrágico, en la guerra de Corea la insuficiencia renal, en la guerra de Vietnam la falla pulmonar o el conocido pulmón de shock hasta que llegamos a la década de 1970 cuando proliferan las unidades de terapia intensiva <sup>(7)</sup>.

En 1970, Arthur Baue publica una serie de observaciones sobre la falla progresiva y múltiple de órganos (MOF) como una respuesta orgánica a la agresión <sup>(22)</sup>.

En 1986, Meakins y Marshall establecen el papel del tracto gastrointestinal como inductor de la MOF <sup>(23)</sup>.

En el año de 1992 se publicó el consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine en el cual se definieron los términos infección, bacteriemia, sepsis, SIRS, sepsis grave, shock séptico, síndrome séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple <sup>(24)</sup>.

Debido a la proliferación de las unidades de cuidado intensivo (UCI) en un futuro próximo éstos se constituirán en centros de concentración de pacientes con falla múltiple de órganos y sistemas tratados con dispositivos invasivos, colonizados o infectados por bacterias seleccionadas a lo largo de los años por el uso constante, amplio, irracional e innecesario de antibióticos que harán emerger microorganismos más virulentos y resistentes en pacientes inmunocomprometidos y gravemente enfermos.

### Bases fisiopatológicas

La respuesta inflamatoria sistémica a una agresión infecciosa o no, se denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS es por lo tanto un proceso continuo caracterizado por una respuesta anormal del huésped, que activa una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes o local a la lesión. Cuando el daño inicial es infeccioso los términos sepsis y SIRS se refieren a la misma secuencia de eventos.

Como se ha demostrado que la MOF ocurre frecuentemente en ausencia de infección, los investigadores Suaia y Moore en 1994 proporcionan dos modelos de reacción inflamatoria que se denominan eventos primarios y secundarios <sup>(25)</sup>. En el evento primario o inicial la lesión tisular desencadenaría en el SIRS. Si no hay recuperación se establecería la MOF. En el segundo evento o activador, la reacción del huésped provocaría la recuperación o se instalaría y progresaría la MOF. El fenómeno de los dos eventos comprende lesiones secuenciales en un primer suceso inicial seguido por un

segundo evento activador que puede generar como resultado una respuesta magnificada.

La respuesta orgánica sistémica es medida por la liberación de citoquinas. De la cantidad y tipo de citoquinas liberadas depende la respuesta orgánica benéfica o desastrosa. Las citoquinas son mediadores primarios o secundarios. Los mediadores primarios son el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y las interleuquinas 1, 2, 6 y 8. Estos mediadores estimulan la liberación de mediadores secundarios como el ácido araquidónico, prostaglandina E2, tromboxano A2, factor activador plaquetario (PAF), péptidos vasoactivos como bradiquinina y angiotensina y péptidos intestinales vasoactivos como histamina, serotonina y otros productos del complemento. Se consideran factores antiinflamatorios las interleuquinas 1, 4, 6, 10 y 11, TNFR, PGE2, GCSF, IFN, alfa y beta y antioxidantes <sup>(26)</sup>. Del equilibrio de la liberación de los factores proinflamatorios y antiinflamatorios dependerá la respuesta del hospedero, la cual puede ser una reacción leve que conduzca a la recuperación o una respuesta exagerada que lleve a la autodestrucción o autocanibalismo como fue preconizado por Baue en 1992 <sup>(22)</sup>.

Fry considera que la elevación del lactato es un indicador de mal pronóstico en el paciente con SIRS y que la anormalidad en el consumo de oxígeno puede considerarse como un evento fundamental en la transición de SIRS a MODS <sup>(27)</sup>.

Estudios inmunohistoquímicos realizados por Ferraz (EM) y Ferraz (AAB), revelaron alteraciones importantes en la estructura histológica del intestino delgado con aumento de la apoptosis de plasmocitos, dando como resultado una reducción en la IgA y la IgM que favorece la traslocación bacteriana en pacientes con MODS <sup>(7)</sup>.

En casos de sepsis la utilización impropia de antibióticos compromete el sinergismo bacteriano y favorece la colonización por bacterias multirresistentes como *Pseudomonas* y *Candida* <sup>(19)</sup>.

Sorensen, en 1988 <sup>(28)</sup>, y Westendorp en 1997 <sup>(29)</sup>, publicaron sus experiencias sobre el aumento considerable de infecciones en familiares biológicos de pacientes con cuadros infecciosos fatales; familias con características genéticas estudiadas presentaron un riesgo elevado de infección conjuntamente con otras

condiciones predisponentes como deficiencias de inmunoglobulinas u otras inmunodeficiencias combinadas. El primer paso en la respuesta inflamatoria a la lesión parece ser la activación de genes que aceleran a las citoquinas y a las enzimas mediadoras de células efectoras inmunológicas <sup>(28)</sup>.

Es importante destacar el avance en las investigaciones sobre el papel del endotelio durante la inflamación. Las funciones fundamentales del endotelio pueden ser alteradas por una lesión tisular o hemorragia. El endotelio sintetiza el óxido nítrico a partir de la L. arginina, relaja la musculatura vascular, remueve los iones de calcio intracelulares e inhibe la adhesión de leucocitos y plaquetas <sup>(30)</sup>.

### **Nuevos conceptos en el tratamiento de la sepsis**

La carencia de una respuesta de fase aguda en los pacientes con sepsis está asociada con una mortalidad alta que refleja la fase inmunosupresiva de la sepsis. Las manifestaciones tempranas de la sepsis incluyen cambios sutiles en el estado mental, aumentos y disminuciones en el conteo de los leucocitos o neutrófilos, o incrementos en los niveles de glucosa en sangre. El reconocimiento temprano de la sepsis es la clave para un tratamiento exitoso <sup>(30)</sup>.

La proteína C activada humana recombinante, un anticoagulante, es el primer agente antiinflamatorio que ha probado efectividad en el tratamiento de la sepsis. La eficacia de un agente anticoagulante en pacientes con sepsis se atribuye a la retroalimentación entre el sistema de coagulación y la cascada inflamatoria. Al impedir la proteína C activada la generación de trombina inhibe la activación de plaquetas, el reclutamiento de neutrófilos y la desgranulación de los mastocitos <sup>(31)</sup>. Actualmente se debate sobre el uso adecuado de la proteína C activada debido a los efectos adversos potenciales, en particular la hemorragia. Recientemente se ha aprobado la utilización de la proteína C activada en pacientes con sepsis, quienes presentan un compromiso orgánico severo y alta probabilidad de muerte <sup>(32)</sup>.

Investigaciones publicadas por Ziegler (1991) demuestran que la utilización de pentaglobinas policlonales enriquecidas con IgM e IgG pueden pro-

teger a los pacientes contra la endotoxemia <sup>(37)</sup> y en el año 2000 Jacobs divulga sus estudios sobre el papel protector de la combinación de pentaglobina y antibióticos en animales de experimentación con peritonitis inducidas <sup>(38)</sup>.

Van Den Berghe y colaboradores demostraron que la terapia intensiva con insulina que logre mantener los niveles de glicemia entre 80 a 110 mg por decilitro disminuye la morbilidad y la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos <sup>(33)</sup>. El mecanismo protector de la insulina no se conoce. Estudios recientes demuestran como mecanismos potenciales de acción la mejoría de la fagocitosis por los neutrófilos y un efecto antiapoptosis. Investigaciones recientemente publicadas por Rivers y colaboradores muestran el efecto positivo de la terapia dinámica temprana que optimice la precarga, la postcarga y la contractilidad cardíaca en los pacientes con sepsis severa. Con la utilización de infusiones de coloides o cristaloides, agentes vasoactivos y transfusiones de glóbulos rojos se aumenta la liberación de oxígeno <sup>(34)</sup>.

A pesar de los efectos negativos que se conocen al aplicar altas dosis de corticosteroides, estudios de Annane publicados en el 2002 han demostrado que los pacientes con sepsis y shock persistente que requieren ventilación mecánica prolongada y vasopresores pueden beneficiarse con dosis “fisiológicas” de esteroides. Se postula que estos pacientes presentan una insuficiencia adrenal “relativa”, no obstante los niveles elevados de cortisol circulante <sup>(35)</sup>.

La falla en la terapia dirigida al control de los mediadores del SIRS se debe en gran parte a que las poblaciones de pacientes enroladas en los estudios varían con relación a la enfermedad de base, la severidad de la misma y las respuestas inmunológicas <sup>(36)</sup>.

### **Terapias potenciales para la sepsis**

Agentes terapéuticos nuevos han demostrado eficacia clínica relevante en modelos animales que representan esperanza y avance en el conocimiento de la sepsis. O’Suilleabhain y colaboradores han reportado que la interleuquina 12, un potente estimulante del sistema inmune, reduce la mortalidad cuando se administra a pacientes quemados con sepsis <sup>(39)</sup>. La administración



de anticuerpos contra el producto C5a activado del complemento disminuye la frecuencia de bacteriemia, previene la apoptosis y mejora la sobrevida. Calandra y colaboradores informaron la presencia de altas concentraciones del factor inhibidor de macrófagos en pacientes con sepsis y que la administración del anticuerpo contra este factor ha protegido a ratones de peritonitis <sup>(40)</sup>.

En modelos animales de experimentación con sepsis se ha demostrado que las estrategias para bloquear la apoptosis de linfocitos, o de las células epiteliales gastrointestinales mejoran la sobrevida <sup>(41)</sup>. El sistema nervioso central es un importante modulador de la inflamación; la estimulación eléctrica del nervio vago protege contra el shock endotóxico <sup>(42)</sup>.

---

*"Rafael Casas Morales" Lecture*

**Evolutionary overview of infection in surgery**

*Key words: wound infection, evolution, history of medicine.*

---

**Referencias**

1. PESET JL. El saber quirúrgico. En: Lain Entralgo. Historia Universal de la Medicina. Salvat Editores, S.A., t. 6, 1971;298-302.
2. GHALIOUNGUI P. La medicina en el Egipto faraónico. En: Lain Entralgo. Historia Universal de la Medicina. Salvat Editores S.A., t. 1, 1197;95-99.
3. HAEGER K. The beginnings of medicine. En: Knut Haeger. The Illustrated history of surgery. United Kingdom. Harold Starke (medical), 1988;28-32.
4. WANGENSTEEN O, WANGENSTEEN S. Infección quirúrgica e historia. En: Simmons R, Howard R. Infecciones quirúrgicas. Barcelona (España), Salvat Editores S.A. 1984;1-12.
5. TOLEDO - PEREYRA, LH. A Surgeon of Antiquity Surg Gyn Obst. 1974;138:767-770.
6. FERRAZ EM, FERRAZ AB. Infecção em cirurgia: aspectos históricos. En: Ferraz EM. Infecção em cirurgia. MEDSI. Editora Médica e Científica Ltda. 1997;1-24.
7. FERRAZ AB, FERRAZ EM. Infecção em cirurgia. En: Ferraz AB, Ferraz EM, Carvalho CA (eds) Condutas em Cirurgia Geral. MEDSI, Editora Médica e Científica Ltda, 2003;61-77.
8. THEODORIDES J. La mentalidad etiopatológica. La microbiología médica. En: Lain Entralgo. Historia Universal de la Medicina. Salvat Editores, S.A., t. 6, 1971;175-191.
9. LAIN, P. Inmunoterapia e inmunología. Historia Universal de la Medicina. Salvat Editores, S.A., t. 6, 1971;192-199.
10. POLLOCK AV. A brief history of topical antimicrobials in wounds. Surg Infect 1989;2:14-16.
11. SANDUSKY W, FRANK L. Meleney. Pioneer surgeon bacteriologist. Arch Surg 1983;118:151-155.
12. ALTEMEIER W. Perspectives in surgical infections. Surg Clin North Am 1980;60:5-13.
13. ALTEMEIER W. The surgical conscience. Arch Surg 1959;79:13-21.
14. ALEXANDER W. A tribute to William A. Altemeier, M.D. Surg Clin North Am, 1980;60:1-5.
15. ALEXANDER W. The contributions of infection control to a century of surgical progress. Ann Surg 1985;201:423-428.
16. MORENO A. Epidemiología Clínica Interamericana. McGraw-Hill, primera edición 1988;4.
17. Comité de Infecciones, FELAC. Curso avanzado para cirujanos: herida e infección quirúrgica (HIQ), 1999.
18. CRUSE P. Epidemiology of wound infection. A 10 - Year prospective study of 62.939 wounds. Surg Clin North Am 1980;60:27-39.
19. QUINTERO G, LERMA C, NIETO JA. Infección nosocomial por hongos en el paciente quirúrgico en Colombia. Trib Med 1997;95:230-237.
20. QUINTERO GA. Cirugía en el paciente inmunocomprometido. En: Quintero, Nieto, Lerma. Infección en cirugía. Editorial Médica Panamericana. Bogotá, Colombia 2001;311-316.
21. MEAKINS JL. Surgeons, surgery and immuno modulation. Arch Surg 1991;126:494-498.
22. BAUE AE. The horror autotoxicus and multiple organ failure. Ann Surg 1992;127: 1451-1462.
23. MEAKINS JL, Marshall JC. The gastrointestinal tract: the "motor" of MOF. Arch Surg 1986;121:197-201.

24. BONE RC, BALK RA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
25. SUAIA A, MOORE F, et al. Early predictors of postinjury multiple organ failure. En: Ferraz EM. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Comunicación personal del autor, 2004.
26. TORO LA, GARCÍA A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Quintero GA, Lerma C, Nieto JA. Infección en cirugía. Bogotá, Colombia. Editorial Médica Panamericana 2001;298-310.
27. FRY DE, PEARLSTEIN L, FULTON RL, POL HR Jr. Multiple system organ failure: The rol of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980;115:136-140.
28. SORENSEN T, NIELSEN G. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318:727-732.
29. WESTENDORP J, LANGERMANS T, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *The Lancet* 1997;349:170-173.
30. HOTCHKISS R, KARL I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
31. MATTHATY MA. Severe sepsis: A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001;344:759-762.
32. BERNARD GR, VINCENT JL, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
33. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
34. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTADS, et al. Early goal - directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
35. ANNANE D, SEBILLE V, CHARPENTIER C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
36. ZENI F, FREEMAN BG. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-1100.
37. ZIEGLER EJ, FISHER CJ, SPRUNG CL. Treatment of bacteremia and septic shock with HA-IA human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991;324:429-436.
38. JACOBS S, SOBKI S, et al. Effect of pentaglobin and piperacillin on survival in a rat model of faecal peritonitis: importance of intervention timings. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:88-95.
39. O'SUILLEABHAIN C, O'SULLIVAN ST, KELLY JL, et al. Interleukin - 12 treatment restores normal resistance to bacterial challenge after burn injury. *Surgery* 1996;120:290-296.
40. CALANDRA T, ECHTENACHER B, ROY DL et al. Protection from septic Shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med* 2000;6:164-170; 120:290-296.
41. Coopersmith C, Stromberg PR, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia - induced sepsis. *JAMA* 2002;287:1716-1721.
42. BOROVIKOVA LV, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-462.

Correspondencia:  
CARLOS LERMA AGUDELO, MD, ACC  
plenitud@epm.net.co  
Medellín, Colombia