



Perspectiva Actual de la Infección Quirúrgica *

J. F. PATIÑO, M.D., SCC (Hon), FACS (Hon).

Palabras claves: Infección nosocomial, Infección quirúrgica, Historia de la infección, Sepsis, Antibióticos, Profilaxis, Inflamación, Falla orgánica multisistémica.

La infección sigue siendo causa principal de mortalidad y morbilidad en el paciente quirúrgico. La sepsis constituye el más formidable desafío para el cirujano. Se diferencian dos componentes de la infección quirúrgica: 1) la infección como un fenómeno microbiológico, la presencia de microorganismos invasores y 2) la sepsis como el cuadro clínico que representa la respuesta del huésped a la infección, un síndrome que puede estar presente aun en ausencia de microorganismos demostrables. Las infecciones por virus y por hongos significan actualmente una mayor amenaza real que las infecciones bacterianas en pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico.

Los antibióticos betalactámicos constituyen el grupo más importante de agentes antimicrobianos y el anillo betalactámico sigue siendo el principal núcleo para la generación de nuevas drogas antimicrobianas. La dosis única preoperatoria es la modalidad de elección en la profilaxis antibiótica de la infección quirúrgica y su uso puede justificarse en toda operación limpia mayor. Las cefalosporinas de primera generación son tan efectivas en todos los procedimientos quirúrgicos, excepto las operaciones colorrectales, en las cuales se requiere cubrimiento anaeróbico, como las cefalosporinas de más reciente aparición. Una halagadora perspectiva futura en el control de la infección quirúrgica y del síndrome de falla orgánica multisistémica se presenta con la posibilidad de modulación de los mecanismos de defensa del huésped y de la respuesta sistémica a la sepsis, especialmente de los fenómenos de coagulación e inflamación.

Se emiten algunos conceptos "futuristas" sobre la infección quirúrgica.

Doctor José Félix Patiño, Jefe del Dpto. de Cirugía, Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia.

* Trabajo presentado ante el XVI Congreso "Avances en Cirugía" de la Sociedad Colombiana de Cirugía, el 29 de agosto de 1990 en Bogotá, Colombia.

LA INFECCION QUIRURGICA: EL CONTINUO Y MAXIMO DESAFIO PARA EL CIRUJANO

La infección quirúrgica se mantiene como causa principal de mortalidad y morbilidad hospitalarias. Con justicia se dice que la sepsis constituye el más formidable desafío para el cirujano. Y la infección en general, pero la infección quirúrgica en particular, presentan un panorama dinámico y cambiante. Por ello su perspectiva abarca diversos factores, dentro de un cuadro variado, el cual comprende un punto de vista ominoso, el de nuevas y diversas formas de agresiva infección en pacientes de mayor riesgo, producidas por nuevos patógenos, no sólo bacterias sino, principalmente, virus y hongos; pero comprende también otro punto de vista, ahora optimista: el de las excitantes posibilidades de la aplicación del triunfo de las ciencias biomédicas, de ese gran desarrollo representado por los espectaculares avances de la biología celular, de la bioquímica, de la fisiología y de la farmacología.

La infección ha azotado a la humanidad, en ocasiones con proporciones apocalípticas, desde los albores de la historia.

La peste bubónica, la "muerte negra", que diezmo las poblaciones de Europa y Asia, según los cronistas, pero también, según grandes artistas de la Edad Media y del Renacimiento, aparece descrita entre los filisteos en el año 1000 a. de C., e igualmente en el relato bíblico. Posiblemente fue una gran epidemia de peste (algunos sostienen que fue viruela) la que mató a Pericles en Atenas en 429 a. de C., cuando la enfermedad ya había cobrado la vida de dos de sus hijos y de su hermana. Pericles fue enterrado cerca de la Academia, el centro de la gloria intelectual de Atenas y de la antigüedad clásica.

Galeno, al igual que miles de personas, huyó de Roma cuando la gran epidemia del siglo II d. de C. Se calcula que entre 1348 y 1720 hubo 10 pandemias que resultaron en la muerte de 25 millones de personas. Según W. Schreiber, en su bello libro *Infectio* (3), en Basilea solamente, murieron 40.000 personas.

Durante la epidemia de Marsella, Charles Delorme (1584-1678), médico personal de Luis XIII, preconizó por primera vez el uso de una vestimenta especial de protección, que incluía el cubrimiento total del cuerpo. Fueron cirujanos, los cirujanos-barberos de la época, quienes intervenían sobre los pacientes drenando las bubas, las adenopatías purulentas del cuello, de la axila y de la región inguinal (3).

El bacilo gramnegativo, agente etiológico de la peste bubónica, que es transmitido al hombre por la pulga a partir de las ratas, su reservorio, sólo vino a ser descubierto en Hong Kong en 1894 por el suizo Alexander Yersin (1863-1943) y el japonés Shibusaburo Kitasato (1856-1931), discípulo de Koch (3).

La peste, "la gran plaga", "la muerte negra", simboliza lo que Schreiber (3) describe como la constante amenaza del mecanismo patogénico que se presenta cuando un virus o un parásito unicelular o multicelular ingresa al organismo, amenaza que desde comienzos de la historia fue reconocida como de origen externo. Hoy sabemos que en el contexto de la moderna atención médica terciaria, la infección por microorganismos endógenos juega un papel principal.

INFECCION vs SEPSIS

En la actualidad se definen claramente dos componentes de la infección quirúrgica (4):

1. La **infección** como un fenómeno microbiológico: la presencia de microorganismos que invaden los tejidos normales y estériles del huésped.

2. La **sepsis** como el cuadro clínico que representa la respuesta del huésped a la infección. La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por fiebre, leucocitosis, alteración de la función mental y un estado hipermetabólico e hipercatabólico. La sepsis puede existir en ausencia de infección, un hecho originalmente descrito por Meakins y asociados (5) desde 1980.

Esta diferenciación conceptual entre la **infección como fenómeno microbiano** y la **sepsis como fenómeno de respuesta del huésped** (4) permite una mejor comprensión del problema, lo cual a su vez se traduce en superior capacidad para determinar el pronóstico y un enfoque terapéutico más racional.

Examinemos, por separado, las dos perspectivas: la de la **infección** y la de la **sepsis**.

DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO SOBRE LA INFECCION QUIRURGICA

Hablando ante la primera reunión anual de la Surgical Infection Society en Chicago en abril de 1981, W. A. Altemier enumeró así los grandes hitos en el devenir histórico del estudio y manejo de la infección quirúrgica (6):

- La invención del microscopio por Leeuwenhoek en 1676, quien describió microorganismos en materias en descomposición. Leeuwenhoek es conocido como el "padre de la bacteriología".
- Pasteur y la teoría de los gérmenes, planteada entre los años 1853 y 1867.
- Semmelweis y su descubrimiento de la fiebre puerperal como enfermedad infecciosa hospitalaria en 1861.
- Koch, quien en 1862 estableció la causa de la infección de las heridas.
- Lister y su teoría antiséptica propuesta y documentada en los años 1867-1875.
- Ogston y su descubrimiento del estafilococo en 1880, y Rosenbach y Billroth y su descubrimiento del estreptococo en 1883-1884.
- El primer uso del autoclave por Von Bergmann y Schimmelbusch y el desarrollo de la técnica aséptica en la práctica de la cirugía en 1885.
- Halsted con sus grandes contribuciones a la técnica quirúrgica, entre ellas los guantes de caucho, en los años 1880-1895.
- Fleming y el descubrimiento del primer antibiótico, la penicilina, en 1928-1929, y Domagk del prontosil y las sulfonamidas en 1935. Chain y Florey introdujeron el uso de la penicilina en humanos en 1941-1942.

En la mencionada conferencia, William A. Altemier (6) planteó que los anteriores hitos corresponden a cuatro grandes etapas: prelisteriana, listeriana, poslisteriana y de la quimioterapia/antibioticoterapia. Hoy ciertamente debemos añadir dos nuevas etapas: la de la biología celular, la genética y la inmunología, y la del soporte metabólico y nutricional, determinadas por tres logros trascendentales:

- La irrupción de la moderna inmunología y de la ingeniería genética como aplicación de la biología molecular, que ilumina el panorama actual y abre una ilimitada perspectiva de aplicaciones clínicas.
- El advenimiento del soporte nutricional en 1967, informado por Dudrick y asociados del laboratorio de Jonathan Rhoads en Filadelfia.
- La comprensión de la sepsis como una enfermedad metabólica en los años 70's y 80's.

EL PATRON CAMBIANTE DE LA INFECCION QUIRURGICA

Es reconocido el fenómeno de los patrones cambiantes de la infección quirúrgica, lo cual indica la naturaleza evolutiva de los gérmenes patógenos (7). Altemier en su tiempo hizo énfasis sobre las modificaciones registradas en la patología bacteriana y en la flora nosocomial, lo cual él atribuyó al advenimiento de la era de la quimioterapia y la antibioticoterapia que, infortunadamente, induce al uso indebido de la pléyade de nuevos antibióticos (8). El planteamiento, ciertamente, sigue siendo válido.

El concepto de "patogenicidad" de los microorganismos también es cambiante: basta recordar la desaparición de la peste bubónica, del cólera, de la viruela, y aun de la tuberculosis, como grandes problemas epidémicos/endémicos de salud pública. Hoy vemos nuevas formas de infección, como la candidiasis, la mucormicosis o las infecciones por virus en el huésped comprometido y, especialmente, esa nueva pandemia de la humanidad tan tenebrosa como la "muerte negra" de los tiempos pasados, el SIDA.

La revisión de la infección de las heridas quirúrgicas a través de los años revela cambios importantes. En un estudio realizado por McDonald y Finlay-Jones se encontraron los patrones que aparecen en la Tabla 1, tomada de estos autores australianos (7).

Tabla 1. Microorganismos en la infección de la herida quirúrgica en todo tipo de cirugía. Porcentaje de frecuencia de las cepas. *

1936 (EUA)		1960 (EUA/Australia)		1979 Australia	
Staph. aureus hemolítico	32%	Staph. aureus	45%	Bacterias anaerob. mixtas	55%
Staph. albus	19%	E. coli	22%	Staph. aureus	25%
Staph. aureus no hemol.	13%	Proteus	13%	Pseudomonas	5%
Strep. hemol.	9%	Pseudomonas	13%	Staph. epidermidis	5%
Otros strep.	7%	Staph/E. coli	15%	Otras (mixtas)	10%
B. coli	7%	Otros	5%		
B. proteus	3%				
B. pyocyaneus	4%				
B. subtilis	4%				
Clostridia	2%				

* Según P.J. McDonald y Finlay Jones (7).

Según McDonald y Finlay-Jones, las variaciones observadas en la infección quirúrgica en tres diferentes épocas indican la transición de las bacterias virulentas grampositivas sensibles a los antibióticos de la era prepenicilínica (1936), a la situación que se observa en la actualidad, cuando la infección cruzada es mínima y predomina la infección de origen endógeno. La efectividad en el control de las fuentes externas de infección, o sea, de la infección cruzada, revela la persistencia de una tasa "mínima irreductible" de infección, la cual se debe primordialmente a microorganismos endógenos, e indica que la sepsis de la herida quirúrgica se produce por infección bacteriana mixta (7).

El estudio de la etiología microbiana de la infección quirúrgica realizado por Altemier y asociados, demuestra el

patrón cambiante en el Centro Médico de la Universidad de Cincinnati (B), expresado así:

- Los gérmenes grampositivos, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Pneumococcus*, fueron los principales causantes de la infección quirúrgica entre 1942 y 1956.
- A partir de 1956, y especialmente desde 1965, se han registrado cambios significativos en el tipo de infección que ocurre en el paciente quirúrgico:

1. Un incremento en la incidencia de infecciones gramnegativas, con disminución de las grampositivas.
2. El desarrollo de infección superpuesta o secundaria, en el curso de antibioticoterapia.
3. Un aumento en la incidencia de infecciones gramnegativas por bacterias previamente consideradas no patógenas o de baja virulencia.
4. La asociación de un número creciente de formas "L" y otras formas atípicas de bacterias en diversos tipos de infección quirúrgica, como tromboflebitis, abscesos de la herida, abscesos cerebrales, empiema, abscesos pélvicos.
5. La aparición de infecciones por *Candida* en pacientes sometidos a antibioticoterapia intensa o con quemaduras graves o bajo regímenes de hiperalimentación parenteral, y en individuos desnutridos o inmunosuprimidos.
6. Infecciones por virus, en pacientes en condiciones similares a las anteriores.
7. Variaciones cíclicas en la resistencia del *Staphylococcus* a la penicilina y en los patrones de sus bacteriófagos.

El cambio en los patrones de la infección quirúrgica también es el resultado del fenómeno de la mayor longevidad y otras condiciones de nuestras poblaciones, algo similar a lo ocurrido con la preponderancia actual de la gastritis erosiva como causa de hemorragia gastrointestinal, *versus* la úlcera duodenal, que fue su causa principal hace apenas 2 decenios: hoy se presenta un gran número de pacientes susceptibles a la gastritis debido a que existe una mayor población de pacientes de elevado riesgo (9).

Igualmente, la supervivencia que hoy se registra en pacientes que han sufrido trauma mayor, o la de los pacientes sometidos a trasplante de órganos o a regímenes de quimioterapia antineoplásica, significa también una población de incrementado riesgo de infección y cambiantes patrones de sepsis clínica.

Muchos hospitales han informado cómo las *Pseudomonas* han sobrepasado en frecuencia a los *Proteus* en cuanto a infección quirúrgica, y casi todos informan una creciente incidencia de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* y *Acinetobacter*, como los principales microorganismos causantes de infección quirúrgica en la actualidad.

La frecuencia de las bacteremias gramnegativas, cuya etiología coincide generalmente con la infección quirúrgica, se puede deber a la mayor longevidad de la población, y no sólo a las tendencias y hábitos en el uso de los antibióticos (10).

El *Staphylococcus epidermidis* tradicionalmente fue reconocido como un organismo no patógeno, un miembro de la flora normal de la piel. Ahora con frecuencia se lo reconoce como causante de sepsis local y de septicemia en pacientes hospitalizados; se asocia más comunmente con infecciones de líneas venosas y, en particular, de catéteres permanentes, de válvulas cardíacas artificiales y de prótesis quirúrgicas. Aunque las infecciones por *S. epidermidis* generalmente son menos virulentas que las producidas por el *S. aureus*, y la evolución de la sepsis es más lenta, las cepas hospitalarias del primero tienden a ser más resistentes a los antibióticos que las del segundo (11).

Las infecciones por virus, las hepatitis y el SIDA, así como las producidas por el virus del herpes y el citomegalovirus, son ejemplos de una tenebrosa perspectiva futura en pacientes debilitados o bajo terapias inmunodepresoras como las actualmente en boga en la terapia del cáncer o en el tratamiento de personas sometidas a trasplante de órganos.

Las infecciones por virus, y también por hongos, constituyen actualmente una mayor amenaza real que las infecciones causadas por bacterias en los pacientes inmunodeprimidos o en estado crítico, aquellos que generalmente están recluidos en unidades de cuidado intensivo. Las infecciones causadas por bacterias, gracias a las modernas técnicas microbiológicas y a un juicioso uso de los nuevos antibióticos, son hoy esencialmente controlables. Es por ello que muchas de las causas de muerte por sepsis en el paciente quirúrgico están representadas, hoy en día, por las infecciones virales y micóticas.

Cerra (12) afirmó recientemente que las infecciones por herpes y citomegalovirus (CMV) son las más comunes en pacientes hospitalizados en los servicios de cirugía general que han sufrido trauma, sepsis, complicaciones quirúrgicas o que se hallan en estado de inmunodepresión por trasplante de órganos. Según este autor, los pacientes en las unidades de cuidado intensivo con estancias superiores a 10 días y en ventilación mecánica, pueden presentar incidencias de infección por CMV del orden del 25 al 40% y por herpes, del orden del 10 al 15% (12). La temible imagen de infiltrados intersticiales difusos en los campos pulmonares, que generalmente se interpreta como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, pueden ser en realidad una neumonitis por virus, hasta en uno de cada cuatro pacientes, y en algunos estudios, hasta en un 40% (12).

La infección por CMV puede exhibir una variedad de manifestaciones clínicas en el paciente quirúrgico: encefalopatía, neumonitis, miocarditis, hepatitis o sepsis sistémica severa. También se ha descrito sangrado gastrointestinal por infección de la mucosa por este virus; la

forma clásica, según Cerra, es la de ulceraciones del ciego con hemorragia que puede ser masiva (12).

Varios son los factores que aparecen asociados con la infección por citomegalovirus (13), una infección que es común en el paciente severamente traumatizado y en estado crítico y que tiende a achacarse a las transfusiones. Tales factores, según el grupo de Polk (13), son: sepsis bacteriana prolongada y repetidos episodios sépticos; alergia prolongada; permanencia en las unidades de cuidado intensivo y largas hospitalizaciones; ventilación mecánica y traqueostomías; aumento de las células supresoras y de las células asesinas y disminución de las células ayudadoras.

Según el estudio del grupo de Polk, aunque la infección por CMV de por sí no aumentó la rata de mortalidad, sí fue factor que impidió la rápida recuperación de una infección bacteriana e incrementó la morbilidad (13).

La infección micótica más aguda y fulminante es la mucormicosis. Se registra una creciente incidencia de esta fungosis en los últimos años, particularmente en individuos de edad avanzada, en pacientes con enfermedades crónicas o bajo regímenes de inmunosupresión, o en estados metabólicos anormales, así como en pacientes con neoplasias, especialmente leucemia y linfomas, con quemaduras graves o sometidos a antibioticoterapia prolongada (14). Tales condiciones clínicas prevalecen en las unidades de cuidado intensivo. Los microorganismos causantes de las mucormicosis son hongos de la clase zigomicetos (*ficomicetos*), orden *mucorales*, familia *mucoracea*, cuyos géneros principales son *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Saksena* y *Cunninghamella*; los tres primeros son los más frecuentes. Los zigomicetos son saprofitos, omnipresentes en el ambiente: se encuentran en el piso, en la tierra, en el aire (aun en el ambiente de las salas hospitalarias) y en la materia orgánica en descomposición.

En Colombia se presentaron numerosos casos de mucormicosis muy agresiva entre los sobrevivientes del desastre volcánico de Armero (14, 15). La mucormicosis es una de las "nuevas" infecciones que debe enfrentar el cirujano moderno.

LOS NUEVOS ANTIBIOTICOS

Ya no se ven trabajadores de campo dispersos por el mundo recolectando muestras de suelos y de elementos naturales en busca de nuevos antibióticos; éstos se producen ahora en el laboratorio mediante la modulación, asistida por computador, de fórmulas químicas para obtener compuestos de determinada efectividad específica o global, desprovistos de efectos indeseables y de toxicidad y, ojalá, de bajo costo.

Los antibióticos betalactámicos, por su eficacia y prácticamente nula toxicidad, constituyen el grupo más importante de los agentes antimicrobianos, y el anillo betalactámico (Fig. 1) sigue siendo el principal núcleo de

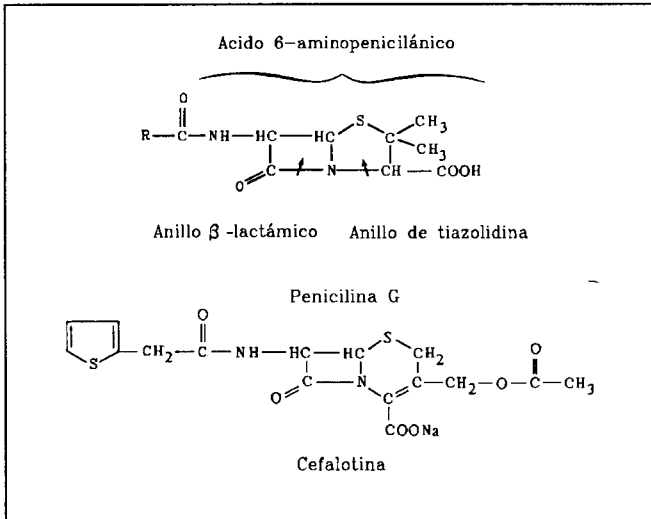


Fig. 1. El anillo betalactámico, base química de muchos de los modernos antibióticos.

partida para la generación de nuevas drogas antimicrobianas.

Nuevos agentes, de reconocida eficacia contra gran variedad de microorganismos y de muy baja toxicidad, han hecho su aparición y se acercan al modelo teórico del "antibiótico ideal". El *aztreonam* y el *imipenem-cilastatina* representan alternativas ventajosas frente a los aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones por patógenos gramnegativos (16); el segundo de los nombrados, utilizado en estudios clínicos controlados como agente único, ha probado ser tan efectivo en el manejo de infecciones mixtas aeróbicas y anaeróbicas como la clásica terapia combinada de clindamicina y gentamicina (17).

Con la creciente y amplia disponibilidad de antibióticos de gran potencia, es de esperarse que se presenten continuados cambios, potencialmente peligrosos, en los patrones de la infección quirúrgica.

Según McDermott y Rogers (18), al discutir el impacto de la tecnología antimicrobiana: "el más importante efecto de la moderna antibioticoterapia, bien puede ser su influencia sobre la evolución de la cirugía moderna" (19).

PROFILAXIS DE LA INFECCION QUIRURGICA

"La cirugía libre de sepsis sigue siendo un propósito no alcanzado desde cuando la introducción de la antisepsia por Lister lo constituyó, por primera vez, en un objetivo realista", dice D. W. Burdon de Birmingham, Reino Unido, al definir los principios de la profilaxis antibiótica (20).

Lord Moynihan (1865-1936), el gran cirujano británico, hizo una frase célebre: "toda operación quirúrgica es un

experimento en bacteriología". Los cirujanos deben recordar estas palabras, porque toda vez que se realiza una incisión se entra en el campo de la aventura microbiológica (1, 2).

La profilaxis antibiótica reduce en forma efectiva la tasa de complicaciones sépticas, asociada con determinados procedimientos operatorios y, ciertamente, debe ser emprendida frente a cualquier operación que se acompañe de una tasa de infección superior al 5%.

Aunque la variedad de microorganismos patógenos capaces de causar infección posoperatoria de la herida es muy grande, la mayoría de las infecciones se debe a un número relativamente pequeño de ellos, con una limitada susceptibilidad a los agentes antimicrobianos (19). Al emprender la profilaxis de la infección posoperatoria se debe considerar cuáles son los patógenos etiológicos más probables, y escoger un antibiótico adecuado con base en su espectro de actividad, baja toxicidad, efectos colaterales, vida media farmacológica, difusión tisular y costo (19). Existe hoy una definición clara, basada en criterios y principios de aceptación universal, para el uso de antibioticoterapia en la profilaxis de la infección quirúrgica (19-22).

El principio fundamental en la profilaxis es asegurar elevados niveles sanguíneos del antibiótico en el momento presumible de la contaminación (20), lo cual se logra en forma óptima mediante la administración intravenosa del agente seleccionado (20, 21). Existe evidencia clínica sólida que permite afirmar que una dosis única del antibiótico, o una cobertura de no más de 24 horas, es tan efectiva como la administración prolongada por varios días (21).

La dosis única se ha convertido en la modalidad de elección para la mayoría de los cirujanos que emprenden intervenciones operatorias en las cuales se considera indicada la profilaxis antibiótica, por cuanto el uso del antibiótico por tan breve lapso minimiza el riesgo de estimular resistencia bacteriana, disminuye la incidencia de efectos colaterales y es de costo/beneficio favorable.

El riesgo y el tipo de infección varían de acuerdo con la naturaleza del procedimiento quirúrgico. Por ello el cirujano, al prescribir un antibiótico profiláctico, debe tener en cuenta también otros sitios de posible infección posoperatoria diferentes de la herida quirúrgica.

Los antibióticos de corta vida media proveen una cobertura adecuada en operaciones de menos de 2 horas de duración.

Operaciones más prolongadas requieren antibióticos de larga vida media, o la administración repetida del antibiótico de corta vida media. Por ello al usar cefalosporinas, grupo de antibióticos que por su espectro, baja toxicidad y reducido costo se acercan al patrón "ideal", generalmente se prefiere la cefazolina, con una vida media de 1.8 horas, sobre la cefalotina, con vida media de 0.6 horas o la cefoxitina, con vida media de 0.7 horas, en operaciones prolongadas. El cefamandol tiene vida me-

día de 0.8 horas, el cefotetan de 3.4 horas y la ceftriaxona de 8 horas. La cefazolina tiene, además de una larga vida media, las ventajas adicionales de una alta penetración tisular y un bajo costo.

El período de riesgo de infección depende del tipo del procedimiento quirúrgico. En general, se puede considerar que tal período es de 4 a 6 horas para operaciones biliares, de 12 horas para una hemicolectomía o una gastrectomía por cáncer, de 24 horas para una reparación de una perforación del colon.

El riesgo de desarrollar infección urinaria, responsable del 35 al 45% de todas las infecciones nosocomiales, es máximo en pacientes con catéteres vesicales, instrumentación urológica, edad avanzada, enfermedad crónica, retención urinaria o bacteriuria preexistente; la infección urinaria ocurre generalmente a los 4 ó 5 días de la cateterización vesical (23).

La profilaxis con dosis única, o de corta duración (3 dosis en total, por no más de 24 horas) tiene reconocidas ventajas:

1. Notable reducción de costos.
2. Disminución de los efectos tóxicos y secundarios indeseables.
3. Mínimo efecto adverso sobre la microflora del paciente y del hospital y mínimo riesgo de superinfección.

La administración sistémica del antibiótico es preferible sobre la administración oral. Esta última modalidad, la vía oral, puede alterar la ecología normal del tracto intestinal y, por lo tanto, estimular el supercrecimiento de estafilococos, *Candida* y del toxigénico *Clostridium difficile*, el cual ha sido implicado en la patogénesis de la colitis pseudomembranosa. Los agentes orales también incrementan el riesgo de inducir resistencia bacteriana (21).

Keighley (21) ha definido las indicaciones para la utilización de profilaxis antibiótica, así:

1. Cuando el riesgo de contaminación bacteriana es alto.

Esta situación se presenta en las operaciones que penetran al tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio; también cuando se penetra al tracto biliar infectado.

2. Cuando la contaminación no es frecuente, pero los riesgos de una infección son muy graves.

Tal ocurre con las amputaciones por enfermedad vascular periférica en diabéticos (prevención de gangrena gaseosa) o con la implantación de válvulas protésicas cardíacas, injertos vasculares o prótesis articulares.

3. Cuando la contaminación no es frecuente, pero el huésped se halla comprometido.

Los pacientes con diabetes, falla renal, leucemia, anemia aplásica, son extremadamente susceptibles a la infección. Así mismo, son de alto riesgo las per-

sonas de edad avanzada, desnutridas, alérgicas, las que padecen de neoplasias malignas y quienes están bajo tratamiento con esteroides, inmunosupresores o quimioterapia.

Alexander (24) enumera así los factores que aumentan el riesgo de infección en el paciente quirúrgico:

- Desnutrición.
- Edad avanzada (tasa de infección 6 veces mayor en personas mayores de 66 años, comparada con edades de 1 a 4 años).
- Tipo y severidad de la enfermedad primaria: trauma, diabetes *mellitus*, cáncer.
- Hospitalización prolongada (tasa de infección en casos de operaciones limpias, tres veces mayor para hospitalización de 3 semanas y dos veces mayor para 2 semanas).
- Infección recurrente en un lugar remoto.
- Antibioticoterapia reciente.
- Drogas inmunosupresoras.
- Alergia a las pruebas cutáneas.
- Perfusión tisular disminuida (*shock*, vasoconstricción, enfermedad vascular oclusiva).
- Obesidad.
- Catéteres invasores.

En resumen, universalmente se acepta el uso de antibióticos profilácticos cuando la incidencia de infección es alta debido al estado del paciente, al tipo del procedimiento quirúrgico o a la exposición ambiental o cuando la incidencia de infección es baja pero el riesgo de complicaciones graves o muerte asociado con ella es alto.

Sin embargo, como veremos más adelante, existen argumentos convincentes para proponer profilaxis con una sola dosis de una cefalosporina de primera generación (cefazolina es el agente preferido por el autor en toda cirugía limpia mayor).

LA HERIDA QUIRURGICA COMO FACTOR DE RIESGO DE INFECCION

Uno de los factores que mayormente inciden sobre la probabilidad de desarrollar una infección posoperatoria es el número de bacterias presentes en la herida al final de la intervención quirúrgica. Por ello se ha popularizado la clasificación de las heridas quirúrgicas, según las definiciones establecidas por el Colegio Americano de Cirujanos (22, 25), así:

1. Limpia

- Electiva, cierre primario, sin drenes.
- No de origen traumático, no infectada.
- No hay inflamación.
- No hay violación de la técnica quirúrgica.

- No se penetran los tractos respiratorio, alimentario o genitourinario.

2. Limpia-contaminada

- Se penetran los tractos respiratorio, alimentario o genitourinario bajo condiciones controladas y sin contaminación eventual.
- Apendicectomía.
- Se penetra la orofaringe.
- Se penetra la vagina.
- Se penetra el tracto genitourinario pero con orina de cultivos negativos.
- Se penetra el tracto biliar pero la bilis no está infectada.
- Violación menor de la técnica quirúrgica.
- Drenaje mecánico.

3. Contaminada

- Herida de origen traumático, reciente.
- Escape considerable del contenido gastrointestinal.
- Se penetran los tractos genitourinario o biliar con orina o bilis infectadas.
- Violación menor de la técnica quirúrgica (por ejemplo, masaje cardíaco abierto de emergencia).
- Incisión sobre tejidos con inflamación no purulenta.

4. Sucia-infectada

- Herida de origen traumático con retención de tejidos desvitalizados, cuerpos extraños, contaminación fecal y/o demora en el tratamiento u originada por un agente traumatizante sucio.
- Se encuentra una víscera perforada.
- Se encuentra inflamación bacteriana con pus en el curso de la operación.

En nuestro Centro Médico desde 1988 hemos reunido las categorías 3 y 4 en una sola y clasificamos así las heridas quirúrgicas:

1. Limpia
2. Limpia-contaminada
3. Contaminada-sucia

Clásicos son los estudios de Cruse y asociados de Calgary, Canadá, sobre la epidemiología de la infección de la herida quirúrgica (26, 27). Sus cifras sirvan como referencia universal (Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia porcentual de cada tipo de herida durante los años de 1975 y 1980.

Año	Limpia	Limpia-contam.	Contam.	Sucia	Global
1975 (26)	1.8%	9.1%	18.4%	41.8%	5.1
1980 (27)	1.5%	7.7%	15.2%	40.0%	4.7

Altemier y asociados del Comité de Control de la Infección Quirúrgica del Colegio Americano de Cirujanos (25), publicaron en 1976 las siguientes cifras emanadas de un estudio en colaboración sobre 15.613 operaciones realizadas en cinco hospitales universitarios bajo auspicio del National Research Council y el U. S. Public Health Service (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentajes de infección de heridas quirúrgicas publicados en 1976 por el Comité de Control de la Infección Quirúrgica del Col. Am. de Cirujanos.

Tipo de herida	%
Limpia	5.1
Limpia-contaminada	10.8
Contaminada y sucia	21.9
Global	7.4

En una reciente presentación en la Universidad de California, San Francisco, Conte (28) planteó las siguientes tasas de infección para las heridas quirúrgicas (Tabla 4):

Tabla 4. Tasas de infección, según la U. de California.

Tipo de herida	Núm.	%
Limpia	1	4 (frecuent. < 1%)
Limpia-contaminada	5	15
Sucia-contaminada	5	100

En nuestros servicios quirúrgicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá registramos una muy baja tasa de infección quirúrgica, tal vez no igualada en la literatura; las cifras acumulativas, sobre un total de 18.371 operaciones, en el período 1983-1986 (29), se aprecian en la Tabla 5.

Tabla 5. Tasa de infección quirúrgica en la Fundación Santa Fe de Bogotá, de 1983 a 1986.

Nº de operaciones	Limpia	Limpia-contam.	Contam.	Sucia	Total
18.371	0.84	4.8	12.5	8.8	1.7

Teniendo en cuenta que el Centro Médico de la Fundación Santa Fe de Bogotá es un hospital relativamente nuevo (inaugurado en febrero de 1983) y que desde un

principio se estableció un riguroso programa de vigilancia y control de la infección quirúrgica (30), el cual incluyó normas y protocolos sobre preparación y asepsia perioperatoria, así como una guía para el uso de antibióticos en cirugía (22); el análisis de las tasas de infección quirúrgica, según la anterior clasificación de las heridas, revela una situación que podría denominarse "ideal" (Tabla 6). El término "ideal" se refiere al objetivo: la mínima tasa de infección quirúrgica a que puede aspirar un hospital general terciario de similares características.

Tabla 6. Tasa de infección quirúrgica en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Año	Nº de Proceds.	Limpia	Limpia-contam.	Contam.	Sucia	Global
		%	%	%	%	%
1983	2.482	0.46	1.10	6.1	7.1	0.80
1984	4.560	1.10	3.40	14.4	3.3	1.90
1985	4.906	0.78	5.90	13.2	12.5	1.80
1986	6.423	0.85	8.30	13.1	18.1	1.90
1987	7.280	0.98	2.05	—15.8—		1.60
1988	8.191	1.13	0.83	—18.9—		1.20
1989	7.178	0.70	0.80	—28.0—		1.17

Según Burdon (20), en general se acepta una tasa de infección menor del 2% para las operaciones limpias cuando no implican disecciones muy extensas. En estas operaciones limpias las fuentes potenciales de infección son la piel del paciente, el cirujano y sus ayudantes y el aire del quirófano. Una desinfección cuidadosa de la piel y la debida atención a la técnica aséptica, aseguran una tasa baja de infección, por lo cual no es necesaria la profilaxis antibiótica, a menos que haya factores de riesgo por parte del huésped o se utilicen prótesis de implantación definitiva (20). Pero esta tasa menor del 2%, con frecuencia menor del 1%, no siempre es válida para todas las operaciones limpias.

Estudios del *Center for Disease Control* de Atlanta (31) indican que para las operaciones limpias la tasa de infección puede ser muy superior al 2%, hasta el 16%, según el tipo de procedimiento y las condiciones del huésped. Algunos procedimientos abdominales como, por ejemplo, la resección de un aneurisma abdominal, la corrección de una hernia ventral o una laparotomía de estadificación, se acompañan de tasas de infección posoperatoria muy superiores al de una herniorrafia no complicada. La duración del procedimiento, o la definición de tres o más diagnósticos en el huésped (por ejemplo, hipertensión, diabetes, obesidad) representan factores adicionales de riesgo de infección.

En nuestra experiencia hemos recibido casos de fascitis necrotizante de extrema gravedad desarrollados en per-

sonas no inmunocomprometidas que habían sido sometidas a una simple herniorrafia inguinal. Esta operación, limpia por antonomasia, se realiza sobre un territorio altamente contaminado, la región inguinal.

Es por ello que el autor considera que, dado el bajo costo y prácticamente los nulos efectos secundarios sobre el huésped, es recomendable utilizar profilaxis de dosis única en toda cirugía limpia mayor.

OTROS FACTORES DE RIESGO DE INFECCION

Factores ambientales diversos también inciden sobre la epidemiología de la infección de las heridas limpias (32).

Así por ejemplo, la hospitalización posoperatoria, según el número de días, está en relación directa con la tasa de infección: 1 día, 1.2%; 1 semana, 2.1%; 2 semanas, 3.4%.

La incidencia de infección posoperatoria se duplica con cada hora de duración del procedimiento operatorio. Cruse (27, 32) también ha informado la relación entre la tasa de infección y la preparación de la piel del enfermo (Tabla 7).

Tabla 7. Preparación de la piel y tasa de infección posoperatoria.

Procedimiento de preparación	%
Ducha preoperatoria con jabón ordinario	2.1%
Ducha preoperatoria con jabón antiséptico	1.3%
Sin ducha preoperatoria	2.3%
Rasurado más de 2 horas preoperatorias	2.3%
Corte del vello sin rasurado	1.7%
Sin corte del vello ni rasurado	0.9%

La influencia negativa del rasurado sobre la frecuencia de la infección posoperatoria de la herida fue establecida desde 1971 por Seropian y Reynolds (33) (Tabla 8).

En nuestro Departamento de Cirugía mantenemos un estricto protocolo para asepsia y antisepsia preoperatorias de la piel (34), el cual contempla los anteriores factores.

Tabla 8. Trat. del vello cutáneo y tasa de infección.

Trat. del vello	% de infec.
Rasurado	5.6
Crema depilatoria	0.6
Sin rasurado	0.6

De las cifras previamente enunciadas se puede ver que realmente no existe una tasa "fija" de infección para las heridas limpias, sino que quella es variable según el tipo y magnitud del procedimiento, su duración, los factores de riesgo del huésped y los factores ambientales.

Se puede plantear como conclusión que, asociado con cualquier operación limpia mayor, posiblemente existe por lo menos un factor de riesgo, y que por ello se puede recomendar que la profilaxis con una dosis única de una cefalosporina de primera generación (preferiblemente tipo cefazolina) debe ser siempre utilizada aun en el grupo de cirugía limpia. Sus efectos secundarios, prácticamente nulos, tales como toxicidad e influencia sobre la flora del huésped y la flora nosocomial, junto con su bajo costo, justifican tal decisión.

En operaciones limpias-contaminadas, contaminadas y sucias, siempre se deben utilizar antibióticos. La justificación de este planteamiento también requiere análisis discriminado.

EL RIESGO VARIABLE EN LOS DIVERSOS ORGANOS Y LA ESCOGENCIA DEL AGENTE PROFILACTICO

Según Pitt, en presentación ante el pasado Congreso Clínico del Colegio Americano de Cirujanos (35), las operaciones sobre el tracto gastrointestinal se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1. Biliares
2. Gastroduodenales
3. Colorrectales

Las correspondientes tasas de infección se expresan en la Tabla 9 (35).

Tabla 9. Tasas de infección en operaciones sobre el tracto gastrointestinal.

Organos operados	Sin profilaxis %	Con profilaxis antibiótica (%)
Tracto biliar	12 - 22	2 - 5
Gastroduodenal	20 - 38	5 - 10
Colorrectal	20 - 55	8 - 15

Para la profilaxis de la infección en las operaciones sobre el tracto biliar generalmente se utiliza una cefalosporina de primera generación, usualmente cefazolina (36). En presencia de colecistitis aguda, obstrucción maligna de la vía biliar, coledocolitiasis o colangitis, se debe usar un antibiótico que sea eficaz contra anaerobios entéricos: entre las cefalosporinas se recomienda la cefoxitina (segunda generación) o la cefotaxime (tercera generación) (22).

La cirugía gastroduodenal puede acompañarse de altas tasas de infección posoperatoria, especialmente en pacientes con cáncer, hemorragia gastrointestinal alta o que están sometidos a tratamiento con bloqueadores H₂ o antiácidos. También una cefalosporina, como la cefazolina es el antibiótico recomendable para la profilaxis (22, 36).

En cirugía colorrectal la preparación muy popular con neomicina y eritromicina preconizada por Condon y Nichols (22, 36, 37, 48) es la preferida en nuestro Departamento de Cirugía, según el protocolo correspondiente (38). Otros regímenes han sido utilizados, dentro del concepto, hoy aceptado por la mayoría de los cirujanos, de que la profilaxis debe incluir agentes eficaces contra bacilos gramnegativos anaerobios y aerobios (22, 39). No está claro si una dosis preoperatoria única, como en el estudio noruego (39), en el cual se demostró la eficacia de la combinación de tinidazol y doxiclina, es lo indicado, o si deben emplearse múltiples dosis, aunque siempre dentro del esquema de terapia de corta duración (40).

La profilaxis en apendicectomía ha sido planteada en la guía correspondiente que recomienda nuestro Departamento de Cirugía (41). También la mayoría de los autores considera que los regímenes dirigidos contra las bacterias gramnegativas aerobias y anaerobias (36, 42) son los adecuados. Se han demostrado las ventajas de la clindamicina-gentamicina, metronidazol, cefoxitina y cefotaxime, entre otras combinaciones o agentes únicos que son eficaces contra gramnegativos aerobios y anaerobios (42).

En cirugía gineco-obstétrica (histerectomía y operación cesárea) y en la resección transuretral de la próstata, los regímenes de dosis única con una cefalosporina de primera generación (como cefalotina o cefazolina) o de segunda generación (como cefoxitina) han probado ser efectivos (40).

En cirugía cardíaca, cirugía torácica pulmonar y cirugía vascular periférica, se han demostrado buenos resultados con dosis únicas de cefalosporinas (22, 36). Conte (28) recomienda cefazolina y nafcilina o vancomicina, en pacientes con alergia a la penicilina.

El uso de antibióticos de aplicación o inyección tópica ha demostrado ser eficaz. Halasz (43) ha utilizado ampicilina en polvo y Dixon y asociados (44), cefamandol en inyección preincisional en el lugar de la herida quirúrgica.

La selección del antibiótico debe hacerse sobre la base de administrar un agente de amplio espectro, de buena distribución tisular, de muy baja toxicidad y mínimos efectos secundarios y de costo reducido, Las cefalosporinas llenan estos requisitos y, excepto la cefoxitina (segunda generación) y las de tercera generación, no son costosas.

Constituyen algo así como el antibiótico "ideal" para la profilaxis quirúrgica. Las de primera generación, espe-

cialmente la cefazolina, con vida media (nivel sérico) de 1.8 horas, buena penetración tisular y costo reducido, han sido los agentes de preferencia para la mayoría de las operaciones limpias (19, 22). Las de segunda generación tienen amplia actividad contra las bacterias gram-negativas, y entre éstas la cefoxitina, con una vida media de 0.7 horas, mejor penetración tisular pero muy elevado costo, es el agente preferido para la mayoría de los procedimientos limpios-contaminados en cirugía abdominal. Las de tercera generación tienen un espectro más amplio que cubre los Bacteroides; su costo es muy alto. Los agentes preferidos dentro de este grupo son la cefotaxime y la ceftriaxona (22).

La cefoxitina ha demostrado su eficacia profiláctica en apendicectomía no perforada (45). En infecciones causadas por organismos aerobios y anaerobios del tracto gastrointestinal y genital femenino ha probado ser tan eficaz como la combinación clásica de clindamicina y gentamicina o tobramicina (46).

Jones y asociados (47) estudiaron en forma prospectiva la eficacia de la cefazolina (primera generación), la cefoxitina (segunda generación) y la cefotaxime (tercera generación) en la profilaxis de 1.036 procedimientos. La tasa global de infección fue del 3.9%, sin que se encontrara diferencia significativa entre estos tres regímenes. Una de estas cefalosporinas, prescrita en forma de dosis profiláctica única, puede ser utilizada en todos los procedimientos quirúrgicos indicados, excepto en cirugía colorrectal, donde las dosis múltiples de cefalosporinas tal vez son preferibles.

Para que la profilaxis sea efectiva, el antibiótico debe estar presente en los tejidos en el momento de la contaminación bacteriana. Por ello, al administrar un antibiótico, con propósitos profilácticos o terapéuticos, se debe tener muy en cuenta su vida media de actividad. En general, el antibiótico se administra con una frecuencia (intervalo) de cuatro veces la vida media: si ésta es de 1 hora, se debe administrar cada 4 horas.

Las cefalosporinas más populares tienen la siguiente vida media:

Cefalotina	0.6 horas
Cefazolina	1.8 horas
Cefoxitina	0.7 horas
Cefamandol	0.8 horas
Cefotetan	3.4 horas
Ceftriaxona	8.0 horas
Cefotaxime	1.2 horas

El costo del agente antibiótico debe ser bien conocido por el médico. Con frecuencia se formulan agentes de un costo muy elevado, cuando su efectividad es igual a la de otro de muy bajo costo.

Los antibióticos de uso más común en profilaxis tienen los costos transcritos en la Tabla 10 (agosto de 1990).

Tabla 10. Costos de los antibióticos (agosto de 1990).

Tipo de antibiótico	Dosis	\$ Col.
Clindamicina	600 mg	1.910
Gentamicina	80 mg	685
Metronidazol	500 mg	5.320
Tinidazol	500 mg	256
Cefalotina	1.0 g	910
Cefazolina	1.0 g	1.067 a 1.708
Cefoxitina	1.0 g	7.400
Cefotaxime	1.0 g	5.900
Ceftriaxona	1.0 g	13.628

En conclusión, como lo afirma R. L. Nichols en una conferencia reciente en California (48), las cefalosporinas de primera generación son tan efectivas en todos los procedimientos quirúrgicos (excepto las operaciones colorrectales en las cuales se requiere cubrimiento anaeróbico), como las de más reciente aparición. La dosis profiláctica única es el régimen de preferencia, aunque en operaciones cardíacas, vasculares y de prótesis ortopédicas se recomienda un régimen corto de 2 a 4 dosis durante las primeras 24 horas.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

Una muy halagadora perspectiva futura en el control y manejo de la infección quirúrgica y del síndrome de falla orgánica multisistémica (SFOMS) se presenta en el campo de la modulación de los mecanismos de defensa del huésped y de la respuesta sistémica a la sepsis y, muy especialmente, de los fenómenos de coagulación e inflamación (49). En efecto, ya aparece evidente que la variada respuesta del huésped, y en especial lo que justamente se ha denominado una "inflamación intravascular maligna" (63), puede tener efectos nocivos sobre el organismo afectado y puede ser responsable de la falla orgánica progresiva.

Los macrófagos juegan un papel preponderante y esencial dentro del contexto de los mecanismos de defensa del huésped, específicamente en la respuesta inmunitaria (50). Los macrófagos y sus células precursoras, distribuidos por el cuerpo, conforman un verdadero sistema fisiológico, el "sistema fagocítico mononuclear", aquel que hemos conocido como "sistema reticuloendotelial". Sus células, que tienen origen en la médula ósea, evolucionan hacia los monocitos circulantes maduros y los macrófagos tisulares, estos últimos ubicados en el tejido conectivo, hígado (células de Kupffer), pulmón, serosas, hueso (osteoclastos), cerebro, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, pared intestinal, leche materna y placenta; también están presentes en los granulomas como células gigantes multinucleadas (50).

La conversión del macrófago en estado de reposo a "macrófago activado" constituye la fase de mayor importancia en cuanto a la amplificación de su capacidad funcional de actuar contra microorganismos invasores o contra células neoplásicas. El fenómeno se produce en el curso de la sepsis mediante la liberación de linfocinas por los linfocitos T que han sido específicamente sensibilizados al antígeno del germen invasor. El interferón gama es una de tales linfocinas activadoras; nuevas linfocinas activadoras de los macrófagos están siendo identificadas, y con ello se perfila una novedosa modalidad terapéutica (50). La arginina, tal vez actuando junto con la IL-2 y el interferón gama, ha demostrado acción activadora de los linfocitos T (51).

Los macrófagos estimulados por la presencia de microorganismos o por sus toxinas, especialmente por endotoxina, liberan una variedad de productos de tipo humoral que inducen la respuesta sistémica del huésped a la infección. Entre estos mediadores biológicos, proteínas solubles denominadas citocinas, que son producto de los macrófagos activados y que aparentemente son responsables de muchos de los fenómenos fisiológicos y metabólicos del síndrome séptico, aparece el "factor de necrosis tumoral" (FNT) o caquectina, como la citocina mediadora primaria de tales fenómenos (52-55, 77).

Michie y colaboradores, de Boston (52), presentan en un reciente artículo, evidencia sobre la elevación de los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral (caquectina) en respuesta a la inyección de endotoxina de *E. coli*, con producción de fiebre, taquicardia, escalofríos, cefalea, mialgias y náuseas, junto con leucocitosis y elevación de los niveles de ACTH y epinefrina, en voluntarios sanos. Este efecto febril y neurohumoral sistémico puede ser bloqueado mediante la administración previa de ibuprofén, un agente inhibidor de la ciclooxigenasa. La administración del factor de necrosis tumoral, disponible hoy, gracias a la tecnología genética recombinante, produce las alteraciones cardiovasculares, inflamatorias, metabólicas y hematológicas que induce la inyección de endotoxina y que acompañan al *shock* séptico (53, 54). También Mathison y asociados (54), y otros autores (53, 55), han demostrado el efecto protector de un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral. Beutler ha resumido recientemente el papel de la caquectina/FNT en los mecanismos responsables de la lesión tisular, el *shock* y los estados clínicos relacionados (77).

La interleucina-1 (pirógeno endógeno o mediador leucocítico endógeno), cuyas acciones como "mediador inflamatorio" son conocidas (56), también es capaz de inducir un estado de *shock* en animales experimentales y es probable que posea un efecto sinérgico con la caquectina. Existe firme evidencia de que muchos de los mediadores inflamatorios estén bajo el control de un mecanismo regulador común (57).

El descubrimiento del proceso de desgranulación de los leucocitos polimorfonucleares activados representa otro avance de importancia, por cuanto permitió la identificación de sustancias líticas y tóxicas de producción in-

tracelular que, al escapar del interior de la célula por el fenómeno de "regurgitación" (Fig. 2) durante el proceso de fagocitosis (49, 58), pueden tener efectos perjudiciales sobre tejidos vecinos y distantes.

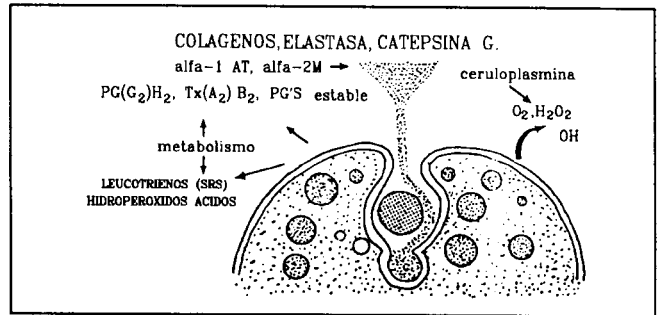


Fig. 2. Liberación de mediadores inflamatorios a partir de un neutrófilo en respuesta a la fagocitosis de las partículas opsonizadas u otros estímulos de superficie. (Tomado de G. Weissmann, J. E. Smolem y H. M. Korchak) (58).

Según Weissman et al (58), el neutrófilo activado responde secretando enzimas lisosómicas y generando el anión superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y el radical hidroxilo (OH) a partir del oxígeno molecular. El granulocito también genera productos inflamatorios del ácido araquidónico, como el endoperóxido, y tromboxanos.

Además de la generación de los radicales tóxicos del oxígeno, hay la formación de prostaglandinas, de tromboxano y de leucotrienos, metabolitos del ácido araquidónico (49).

Este mecanismo puede estar involucrado en la causación de los síndromes de dificultad respiratoria del adulto y de la falla orgánica multisistémica.

Algunos elementos en el organismo, como la ceruloplasmina, son responsables de depurar los radicales tóxicos, y otras sustancias lo son de la inactivación de diversos materiales o compuestos tóxicos (49, 58, 59). Agentes inhibidores de la ciclooxigenasa y de la tromboxano-sintetasa (las enzimas probablemente más definidas en la activación de la cascada que determina la generación de las sustancias tóxicas), como la aspirina, el ibuprofén, el imidazol y, especialmente, la indometacina, pueden ser útiles como terapia inhibitoria del anterior proceso. Este es un novedoso enfoque que ya comienza a ser probado clínicamente con promisorios resultados (49, 60) y que presenta un panorama de vastas posibilidades terapéuticas.

En resumen, el concepto actual sobre la causa primaria del SFOMS parte del principio que reconoce que el daño orgánico que ocurre en el estado séptico no resulta tanto de la acción de los microorganismos mismos sino, principalmente, de los fenómenos que constituyen la variada y multifacética reacción de defensa del huésped.

Tales fenómenos se originan en un estado de "inflamación intravascular maligna" consistente en la activación de las células inflamatorias efectoras (neutrófilos, macrófagos, linfocitos), los cuales generan mediadores endógenos (caquectina/FNT, interleucinas, metabolitos del ácido araquidónico) que inducen severo daño endotelial y una citotoxicidad inmunológica directa que resulta en disfunción orgánica progresiva (63).

LA FALLA ORGANICA Y EL SOPORTE DEL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL DE DEFENSA DEL HUESPED

Un enfoque que estimula la imaginación está representado por las investigaciones de Saba sobre la fisiopatología de la función del sistema de defensa reticuloendotelial (61) o sistema fagocítico mononuclear, en relación con la falla orgánica multisistémica, el letal síndrome que se desarrolla en los estados sépticos no controlados.

El edema que ocurre como resultado de la permeabilidad capilar anormal que caracteriza a los estados sépticos, y que posee singular significado cuando se presenta en el pulmón como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, parece estar asociado con depleción de la fibronectina plasmática y con el bloqueo del sistema reticuloendotelial (61).

Según Saba (61), las alteraciones microvasculares observadas en el curso de la bacteremia pueden ser un reflejo de la acción local de factores tales como endotoxinas, bacterias, complemento, complejos inmunes o de los productos de la inflamación y de la coagulación intravascular sobre la microcirculación.

La circulación de partículas provenientes de la invasión bacteriana, la inflamación, la destrucción celular y la cascada que se desencadena en el sistema inmunitario, puede estar íntimamente asociada con el desarrollo del síndrome de falla orgánica multisistémica. Tales partículas deben ser depuradas por el sistema reticuloendotelial (SRE), especialmente por las células de Kupffer del hígado y las células RE del bazo. Las deficiencias en la actividad opsonica son aparentes en los estados sépticos, así como en pacientes que han sufrido trauma severo o quemaduras, o en aquellos sometidos a operaciones mayores, fenómeno que coincide con deficiencia de la fibronectina plasmática.

Está bien definida la importancia del SRE en los mecanismos de defensa y de resistencia a la sepsis, trauma y *shock*.

En los pacientes en estado crítico se ha demostrado deficiencia de fibronectina plasmática, y la normalización de su concentración parece estar asociada con mejoría de la función orgánica y recuperación clínica (61-63).

La fibronectina es una glicoproteína que existe en el organismo como fibronectina tisular o como fibronectina plasmática. Esta última es la forma soluble y está pre-

sente en el plasma, la linfa y en el líquido inflamatorio. La forma tisular está asociada con funciones de adhesión tisular y se halla presente en la matriz de los tejidos conectivos, en la membrana basal celular, en el endotelio vascular y en las fibrillas de la matriz del tejido extracelular, fibroblastos y hepatocitos (64).

La fibronectina aparece involucrada en una variedad de interacciones celulares, así como en los mecanismos de defensa del huésped frente a microorganismos patógenos, o sea, en la patogenicidad de la infección.

El tema ha sido revisado por el autor (65) con base en alguna experiencia clínica promisoriosa, y Jaramillo y asociados (66) han publicado sus estudios realizados en Bogotá. Los trabajos de Saba y asociados (61, 62) presentan un panorama optimista y el estudio prospectivo de Stevens y asociados (67) ofrece evidencia que da apoyo a un posible uso clínico futuro de esta interesante sustancia estimuladora de la función fagocítica.

Aunque hay informes de trabajo experimental y algunas experiencias clínicas que indican resultados beneficiosos de la administración de fibronectina en forma de crioprecipitado de plasma en pacientes en estado crítico y con deficiencia de fibronectina (63), los estudios prospectivos en humanos no han podido comprobar totalmente tal beneficio. Se esperaría que tal vez la administración de fibronectina purificada pudiera ofrecer un mejor resultado en el futuro.

¿QUE SE PUEDE PRESAGIAR PARA EL FUTURO?

En el futuro inmediato ciertamente las infecciones sinérgicas, las infecciones por hongos y las infecciones por virus serán predominantes en pacientes de riesgo aumentado por longevidad, enfermedad crónica o estado crítico, especialmente aquellos con trasplante de órganos, neoplasia o que están recluidos en unidades de cuidado intensivo (1).

Se acelerará la continuada aparición de nuevos antibióticos, estimulada por el avance bioquímico, presumiblemente dentro de un marco de factores fundamentalmente comerciales.

Muy seguramente se logrará una modulación más específica de la respuesta inmunitaria y una mejor comprensión de los efectos sistémicos de la sepsis y de los aspectos metabólicos del soporte orgánico en el síndrome séptico.

En cuanto a modulación inmunitaria, hoy ya registramos algunas realidades de trascendencia, pero que apenas emergen del campo experimental. Entre ellas la preparación de vacunas efectivas contra las bacterias gramnegativas, utilizando la antigenicidad inmunogénica de la zona nuclear del liposacárido de la membrana para la elaboración de sueros (68) y anticuerpos monoclonales anti-LPS (69). En este campo se avanzará con rapidez.

Veremos avances relacionados con el diagnóstico precoz: la efectividad de los agentes con capacidad para inhibir los procesos biológicamente nocivos depende de que puedan ser administrados en las fases iniciales del proceso séptico. La disponibilidad de información biológica inmediata mediante laboratorios ubicados al lado o aun dentro del paciente, dejará de ser fantasía. En realidad el catéter de Swan-Ganz y sus monitores son ya un ejemplo de un laboratorio de medición intracorpórea. Pronto será posible realizar determinaciones no sólo en el plasma, sino directamente en los tejidos, lo cual significará información más directa y temprana.

Nuevas tecnologías permitirán detectar "marcadores" bioquímicos que señalen en forma temprana la disfunción orgánica y hagan posible tomar medidas para prevenir el devastador síndrome de falla orgánica multisistémica, causa principal de mortalidad en el paciente séptico.

Tenemos una mejor comprensión de la respuesta neuroendocrina y de las acciones que inducen los "mediadores inflamatorios" para diferenciar aquellos que son de claro beneficio para el paciente, de los que pueden significar detrimento. Con ello se podrán bloquear algunas de las respuestas específicas que tienen efectos negativos sobre el organismo. Utilizados en el terreno experimental, la indometacina, el ibuprofén, la aspirina y el alupurinol ya permiten vislumbrar alguna aplicación clínica.

Con la modulación de los procesos de reacción inflamatoria y la neutralización de los radicales de oxígeno y de otros productos tóxicos, se podrá prevenir o revertir el desarrollo de los síndromes de falla orgánica. Dicen Pottmeyer y asociados (49): "cuando la coagulación y la inflamación sean totalmente entendidas, y cuando puedan ser selectivamente controladas, los diferentes tipos de falla orgánica del *shock* y del trauma habrán de ser enfermedades del pasado". Esto, ciertamente, también es aplicable a la sepsis.

El procesamiento y análisis inmediato de la información biológica es ya una realidad. Las bombas implantables de insulina son un ejemplo de aplicación práctica; tienen capacidad de monitorizar los niveles de glicemia para inyectar las dosis apropiadas de insulina. Las modernas unidades de cuidado intensivo disponen de sistemas de procesamiento continuo e instantáneo de la información para la administración automatizada de drogas y sustratos. A pesar de los altos costos de estas tecnologías, es previsible que en nuestros países tengan pronta y creciente implantación.

Las nuevas tecnologías de imágenes diagnósticas, tales como la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la ultrasonografía y la medicina nuclear, han permitido una mejor localización de focos sépticos que hace factible su acceso percutáneo no operatorio para drenaje. Ciertamente veremos rápidos adelantos en este campo, especialmente en lo referente a la visualización tridimensional, dinámica y no invasiva de las lesiones.

La reanimación del paciente se hará con nuevos líquidos artificiales con características biológicas en varios aspectos superiores a las de la sangre, tales como los fluorocarbonos. Estos son líquidos capaces de transportar oxígeno, con propiedades reológicas evidentemente superiores a las de la sangre, y libres de elementos formados. Tales líquidos, con muy elevada capacidad de transporte de oxígeno, podrán alcanzar lugares del organismo donde la sangre no pueda llegar.

Knighton y asociados han demostrado que el oxígeno por sí mismo es un gran antibiótico (70, 71) y que la elevación de la PaO_2 ocasiona inhibición del crecimiento bacteriano. El problema es cómo lograr altos valores de PO_2 no sólo en el plasma, sino en el interior de la célula. En este sentido la oxigenación hiperbárica exhibe grandes potencialidades, pero las cámaras implican muchas limitaciones.

La oxigenación extracorpórea de la sangre, ya en uso clínico, se presenta como una perspectiva muy atractiva de creciente aplicación práctica.

Se profundizará en el conocimiento del intestino como un órgano metabólicamente activo que requiere nutrientes específicos y que tiene importancia en el fenómeno de la redistribución de sustratos y en la función de barrera a la traslocación bacteriana, fenómeno que adquiere creciente pertinencia en la comprensión del síndrome de falla orgánica multisistémica (72).

En inmunoterapia se lograrán avances en cuanto a inmunomodulación e inmunorrestauración, pero también alrededor de la "bala mágica" que representa a los anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos son de una sensibilidad exquisita, muy específica, que evita el riesgo de daño a las células del huésped; tienen fuente ilimitada y poseen afinidad y especificidad fijas. Su mayor desventaja actual es el altísimo costo. Serán efectivos no sólo contra componentes de los microorganismos o sus toxinas, sino también contra los mediadores inflamatorios provenientes de los macrófagos estimulados, responsables de las manifestaciones sistémicas del síndrome séptico.

En el campo del soporte metabólico y nutricional ya se vislumbran logros de gran importancia. Douglas Wilmore, de Harvard, ha informado sobre el metabolismo de la glutamina por el tracto digestivo (73); este aminoácido evita el deterioro y la atrofia de la mucosa intestinal durante la nutrición parenteral total prolongada. Wilmore ha logrado restablecer las vellosidades y la integridad epitelial mediante su adición a la nutrición parenteral. Ninguna de las preparaciones comerciales actualmente disponibles para la nutrición parenteral contiene glutamina.

También Wilmore ha informado sobre la modulación del ambiente hormonal para bloquear el catabolismo y estimular el anabolismo en situaciones de estrés (74). Se han logrado balances positivos de nitrógeno con provisiones calóricas que sólo llegan a las 700 calorías/día al

administrar en forma simultánea hormona de crecimiento; ésto quiere decir que la administración por vía venosa central tal vez no sea necesaria en el futuro, por cuanto tan modesta provisión calórica puede ser efectuada mediante simple infusión venosa periférica. La administración simultánea de hormona del crecimiento y nutrición hipocalórica, ha demostrado ser capaz de atenuar los efectos catabólicos de la cirugía mayor (75).

Un novedoso enfoque de modulación de los mecanismos de defensa del huésped está representado por la capacidad que tienen algunas sustancias para estimular la actividad de componentes del sistema inmunitario. Reynolds y asociados (51) han presentado evidencia sobre el efecto de la arginina sobre la activación de los linfocitos T. Sus datos sugieren que la arginina, en forma de suplemento dietético, puede ser utilizada en combinación con ciertas linfocinas tales como la IL-2 y el interferón, en inmunoterapia.

El concepto de los nutrientes y fármacos como moduladores de la función celular, y la liberación de citocinas y la producción de autocoides, que pueden convertirse en mecanismos de lesión orgánica o moduladores de los procesos inflamatorios y reparativos, se encuentra en pleno desarrollo (78) y ha sido bien revisado en un reciente simposio (79). No sólo los fármacos, sino también algunos nutrientes específicos pueden ser utilizados como estímulo para suprimir la función de macrófagos y linfocitos-T en pacientes recluidos en unidades de cuidado intensivo, con lo cual se abre todo un excitante panorama de investigación e innovación terapéutica (78).

Se logrará una mejor y más efectiva preservación de la función orgánica en condiciones de estrés no sólo mediante la administración de fórmulas específicas de soporte, sino también a través de la reducción o la suspensión de la actividad metabólica por mejores técnicas de hipotermia o de circulación y respiración extracorpóreas. En este campo posiblemente lo que habremos de ver con mayor desarrollo es la circulación artificial.

El uso de líquidos artificiales con alta capacidad de transporte de oxígeno y características reológicas *sui generis*, anteriormente mencionados, es casi una realidad clínica que puede asegurar niveles hiperbáricos de PO_2 .

En la Tabla 11, según L. C. Clark (76), aparecen diversos líquidos naturales y artificiales con grados variables de solubilidad para el oxígeno y el CO_2 , los dos principales gases de intercambio de la respiración celular.

El fluosol D, uno de los fluorocarbonos, exhibe un alto índice de solubilidad del oxígeno, tres veces superior al del plasma. Por ello esta sustancia artificial es capaz de transportar oxígeno en forma efectiva en el organismo vivo.

¿Será posible reemplazar la sangre con esta sustancia transportadora de oxígeno y libre de elementos formados?

Gracias a la solubilidad del oxígeno en fluosol D, se puede lograr niveles de PO_2 muy superiores a los que se

Tabla 11. Solubilidad de los gases O_2 y CO_2 .*

Líquido	O_2 (mL/100 mL)	CO_2 (mL/100 mL)
Agua	2.4	56
Sangre	20.0	50
Plasma	2.4	67
Aceite silicona	23.7	—
F. decalina (PPS)	40.3	134
Fluosol DA (20%)	7.2	60

* Según L. C. Clark (76).

logran en el plasma; es decir, que sin la cámara hiperbárica es posible llegar a niveles hiperbáricos de PO_2 .

¿Es esto factible en un organismo vivo?

Sí lo es, como se ha demostrado al sumergir totalmente a un ratón en un recipiente que contiene fluosol D en el cual se burbujea oxígeno: el animal respira como pez bajo agua, y se mueve y subsiste.

Al cabo de un rato se lo extrae y se lo suspende de la cola para drenar por gravedad el líquido en que estuvo sumergido, el cual se evapora rápidamente de su piel. Al colocarlo sobre sus cuatro patas, el ratón reanuda su actividad normal después de haber respirado mientras se encontraba sumergido en el fluorocarbono (Fig. 3.) (76).

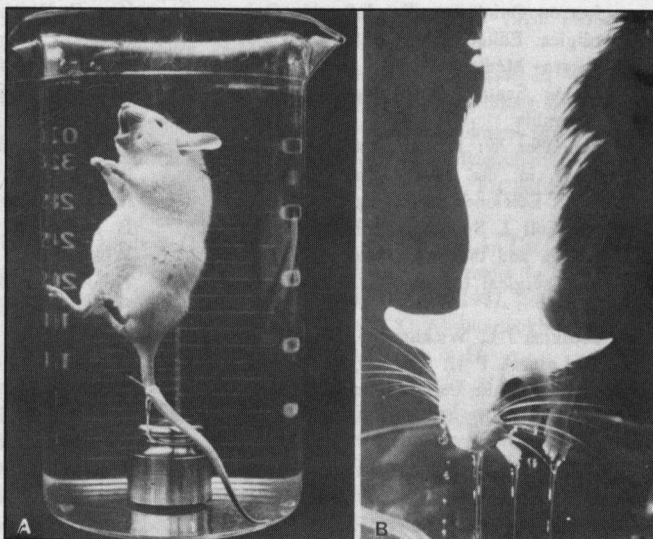


Fig 3. Ratón que respira sumergido en líquido. A. El animal, que se halla totalmente sumergido en fluosol FC75 saturado con oxígeno burbujeado a temperatura ambiente, puede sobrevivir por muchas horas en estas condiciones. B. Al sacarlo al exterior, el líquido es drenado por gravedad; el resto se evapora de su piel y pulmones, y el ratón retorna a su actividad normal. (Tomado de L. C. Clark, Jr. (76), con permiso).

En conclusión, la perspectiva futura de la infección quirúrgica ya no será la actual, la de una primitiva lucha entre antibióticos y bacterias sino, más bien, un panorama de creciente aplicación de la nueva biología para el fortalecimiento y modulación de los mecanismos de defensa inmunitaria del huésped para la modificación genética de los microorganismos y para la utilización de novedosos métodos de soporte fisiológico y de preservación orgánica.

L.P. Thomas (80) ha señalado que "nuestro arsenal para combatir y expulsar a las bacterias es tan poderoso y comprende tal cantidad de mecanismos de defensa diferentes, que entraña más peligro para nosotros que los gérmenes invasores". ¿La modulación de este fenómeno y el control de la "inflamación maligna intravascular", tal vez será la respuesta terapéutica que logre impedir la falla orgánica en el futuro, y con ello curar a la gran mayoría de los pacientes en estado séptico?

ABSTRACT

Infection remains the principal cause of morbidity and mortality in the surgical patient. Sepsis still represents the

most formidable challenge to the surgeon. There are two main components to surgical infection: 1) infection as a microbiological phenomenon (the presence of invasive organisms), and 2) sepsis as a host response phenomenon, a syndrome that can be present even in the absence of demonstrable microorganisms. Viral and fungal infections currently represent a greater risk than bacterial infections in immunocompromised hosts and in patients in critical condition. The beta-lactam antibiotics constitute the most important group of antimicrobial agents, and the beta-lactam ring remains the principal nucleus for the generation of new antimicrobials. The single preoperative dosage is the preferred modality of antibiotic prophylaxis of surgical infection and its use can be justified in all major clean surgical procedures. First generation cephalosporines can be as effective as the newer agents in all surgical procedures, except colorrectal operations where anaerobic coverage is needed. A promising future perspective in the control of surgical infection and of the multiple system organ failure syndrome resides in the modulation of the host defense mechanism and of the systemic response to sepsis, especially in regard to coagulation and inflammation. Some "futuristic" thoughts on surgical infection are presented.

REFERENCIAS

1. Patiño J F: Perspectivas futuras de la infección quirúrgica. Cuad. Chilenos Cir 1987, Santiago, No. 215
2. Patiño J F: Perspectivas de la Infección Quirúrgica. En: Infección Quirúrgica. Editado por J F Patiño, 1989. Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá Colombia
3. Schreiber W: Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine, 1987. Ediciones Roche. Basilea, Suiza
4. Marshall J, Sweeney D: Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Arch Surg 1990; 125: 17
5. Meakins J L, Wicklund B, Forse R A, McLean A P H: The surgical intensive care unit: current concepts in infection. Surg Clin North Am. 1980; 60: 117
6. Altemier W A: Sepsis in surgery (Presidential Address, Surgical Infection Society. Arch Surg 1982; 117: 107
7. McDonald P J, Finlay-Jones J J: Microbial evolution of surgical infections. In: Infection in Surgery. Basic and Clinical Aspects. Edited by J McK Watts, P J McDonald, P E O'Brien, V R Marshall and J J Finlay-Jones. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981
8. Altemier W A, Hummel R P, Hill D D, Lewis S: Changing patterns in surgical infection. Ann Surg 1973; 178: 436
9. Kim B, Wright H K, Bordan D et al: Risks of surgery for upper gastrointestinal hemorrhage: 1972 versus 1982. Am J Surg 1985; 149: 474
10. Hruska J F, Hormick R B: Treatment of infection in septic shock. In: Pathophysiology of Shock, Anoxia, and Ischemia. Edited by R A Cowley and B F Trump, Baltimore, Williams & Wilkins, 1982
11. Pollock A: Microorganisms of concern to the surgeon. In: Surgical Infections. A Pollock, Ed, Victoria (Australia), Edward Arnold Pty Ltd, 1987
12. Cerra F B: Bedside approach to infection in ICU patients. Audio-Digest Surgery 1987 Oct; 34 (20): 28
13. Curtsinger L J, Cheadle W G, Hersman M J et al: Association of cytomegalovirus infection with increased morbidity is independent of transfusion. Am J Surg 1989; 158: 606
14. Patiño J F: Infección por mucormicosis. En: Infección Quirúrgica. Editado por J F Patiño, 1989. Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
15. Patiño J F: Infecciones necrotizantes de tejidos blandos. La experiencia con los heridos en el cataclismo volcánico de Armero, Colombia. En: Infección Quirúrgica. Editado por J F Patiño, 1989. Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
16. Dineen P: New alternatives to aminoglycosides for gram-negative infections in surgical patients. Infect Surg 1988; 7: 207
17. Hackford A W, Tally F P, Reinhold R B et al: Prospective study comparing imipenem-cilastatin with clindamycin and gentamycin for the treatment of serious surgical infections. Arch Surg 1988; 123: 322
18. McDermott W, Rogers D E: Social ramifications of control of microbial disease. Johns Hopkins Med J 1982; 151: 301
19. Kaiser A B: Antimicrobial prophylaxis in surgery. New Engl J Med 1986; 315: 1129
20. Burdon D W: Principles of antibiotic prophylaxis. World J Surg 1982; 6: 262
21. Keighley M R B: A rational approach to antibiotic prophylaxis in surgery. World J Surg 1982; 6: 327
22. Patiño J F: Guía para el Uso de An-

- tibióticos en Cirugía. Segunda Edición, 1986. Fundación OFA para el Avance de las Ciencias Biomédicas. Bogotá, Colombia
23. Segreti J: Nosocomial infections and secondary infections in sepsis. *Crit Care Clin.* 1989; 5: 177
 24. Alexander J W: Infection, host resistance and antimicrobial agents. In: *Manual of Preoperative and Postoperative Care.* Committee on Pre and Postoperative Care. American College of Surgeons. Editorial. Subcommittee: S J Dudrick, A E Baue, B Eiseman, L D McLean, M T Rowe, G F Sheldon. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1983
 25. American College of Surgeons. The use of antimicrobial agents. In: *Manual of Control of Infection in Surgical Patients.* Committee on Control of Surgical Infection of the Committee on Pre and Postoperative Care. Editorial. Subcommittee: W A Altemier, S J Burke, B A Pruitt Jr, W Sandusky. Philadelphia, J B Lippincott Company, 1976
 26. Cruse P J E: Incidence of wound infection on the surgical services. *Surg Clin North Am.* 1975; 55: 1269
 27. Cruse P J E, Foord R: The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 69,939 wounds. *Surg Clin North Am.* 1980; 60: 27
 28. Conte J E Jr: Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Audio-Digest Surgery* 1989 Nov; 36, (21) 8. *Audio-Digest Foundation*, 1989
 29. Prada G, Gutiérrez M T, Pérez B E, Patiño J F: Infección nosocomial. Un estudio de los primeros 4 años de funcionamiento de una nueva institución hospitalaria en Bogotá. En: *Infección Quirúrgica.* Editado por J F Patiño, 1989. Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
 30. Patiño J F: Vigilancia y control de la infección quirúrgica, 1990. Departamento de Cirugía, Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
 31. Haley R W, Culver D H, Morgan W M et al: Identifying patients at high risk of Surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 206
 32. Cruse P J E: Infecciones de las heridas: epidemiología y características clínicas. En: *Infecciones Quirúrgicas.* Editado por R L Simmons y R J Howard. Barcelona, Salvat Editores, S. A. 1984
 33. Seropian R, Reynolds B M: Wound infections after preoperative depilatory versus razor preparation. *Am J Surg* 1971; 121: 251
 34. Patiño J F, Pérez B E, Gutiérrez M T: Protocolo para asepsia y antisepsia de la piel. En: *Infección Quirúrgica.* Editado por J. F. Patiño, 1989. Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia
 35. Pitt H A Jr: Prevention of infection after GI surgery. *Audio-Digest Surgery*, 1989 Nov 22; 36 (22) *Audio-Digest Foundation*, 1989
 36. Profilaxis antimicrobiana en cirugía. (Traducción al castellano de: *The Medical Letter*, 1987 Oct 9; 29 (750)
 37. Condon R E: Uso de antibióticos en cirugía colorrectal electiva. En: *Infección Quirúrgica.* Editado por J F Patiño, 1989. Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá Colombia
 38. Patiño J F: Preparación para cirugía colorrectal, 1990. Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia
 39. The Norwegian Study Group for Colorectal Surgery. Should antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery include agents effective both anaerobic and aerobic microorganisms? A double-blind, multicenter study. *Surgery* 1985; 97: 402
 40. Di Piro J T, Cheung R P F, Bowden, T A Jr, Mansberger J A : Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Am J Surg* 1986; 152: 552
 41. Patiño J F: Guía para el uso de antibióticos en apendicectomía, 1990. Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia
 42. Wilson R G, Taylor E W, Lindsay G et al: A comparative study of cefotetan and metronidazole against metronidazole alone to prevent infection after appendectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 447
 43. Halasz N A: Wound infection and topical antibiotics. *Arch Surg* 1977; 112: 1240
 44. Dixon J M, Armstrong C P, Duffy S W et al: A randomized prospective trial comparing the value of intravenous and preincisional cefamandole in reducing postoperative sepsis after operations upon the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 303
 45. Wilson R E, Dean E R, Harley J W: Acute nonperforating appendicitis. Efficacy of brief antibiotic prophylaxis. *Arch Surg* 1983; 118: 651
 46. Drusano G L, Warren J W, Saah A J et al: A prospective randomized controlled trial of cefoxitin versus clindamycin-aminoglycoside in mixed anaerobic aerobic infectious. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 715
 47. Jones R N, Wojeski W, Bakker J et al: Antibiotic prophylaxis of 1036 patients undergoing elective surgical procedures: a prospective, randomized comparative trial of cefazolin, cefoxitin and cefotaxime in a prepaid medical practice. *Am J Surg* 1987; 153: 341
 48. Nichols R L: Infection control guidelines. *Audio-Digest Surgery* 1989 Jan 11; 36 (1) *Audio-Digest Foundation*, 1989
 49. Pottmeyer E, Vasar J, Holcroft J W: Coagulation, inflammation and response to injury. *Crit Care Clin* 1986; 2: 683
 50. Johnston R B Jr: Current concepts: Immunology, monocytes and macrophages. *N Engl J Med* 1988; 318: 747
 51. Reynolds J V, Daly J M, Zhang S et al: Immunomodulatory mechanisms of arginine. *Surgery* 1988; 104: 142
 52. Michie H R, Monogue K R, Spriggs D R et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481
 53. Ziegler E J: Tumor necrosis factor in humans. *N Engl J Med* 1988; 318: 1533
 54. Mathison J C, Wolfson E, Vlevitch R J: Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 1988; 81: 1925
 55. eutler B, Cerami A: Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316: 379, 1987
 56. Dinarello C A: Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 51
 57. Caput D, Beutler B, Hartog K et al: Identification of common nucleotide sequence in the 3' untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1670
 58. Weissmann G, Smolen J E, Korchak M: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 1980; 303: 27
 59. Weissmann G, Smolen J E, Korchak M: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 1980; 303: 27

59. Jacobs R F, Tabor D R: Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Crit Care Clin* 1989; 5: 9
60. Weksler B B, Goldstein I M: Prostaglandins: Interaction with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. *Am J Med* 1980; 68: 419
61. Saba T M: Organ failure with sepsis after trauma and burn: support of the recirculoendothelial host defense system. In: *Perspectives on Sepsis and Septic Shock*. Edited by W J Sibbald and C L Sprung. Society of Critical Care Medicine. Fullerton, 1986
62. Saba T R, Blumenstock F A, Shah D M et al: Reversal of fibronectin and opsonic deficiency. A controlled study. *Ann Surg* 1984; 199: 87
63. Pinsky M R, Matuschak G M: Multiple systems organ failure: Failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; 5: 199
64. Hynes R O, Yamada K M: Fibronectins: Multifunctional modular glycoproteins. *J Cell Biol* 1982; 95: 369
65. Patiño J F: Fibronectina: Razón de la terapia con glicoproteína opsonica en el paciente en estado crítico. Revisión de la literatura. *Acta Méd Colomb* 1983; 8: 318
66. Jaramillo O, Arboleda M N de, Matiz E: Fibronectina: respuesta clínica a su corrección en pacientes traumatizados y sépticos. *Act Méd Colomb* 1986; 11: 206
67. Stevens L E, Clemmer T P, Laub R M et al: Fibronectin in severe sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 222
68. Dunn L D: Immunotherapeutic advances in the treatment of gram negative bacterial sepsis. *World J Surg* 1987; 11: 233
69. Dunn D L, Bogard W C Jr, Cerra F B: Enhanced survival during murine gram-negative bacterial sepsis by use of a murine monoclonal antibody. *Arch Surg* 1985; 120: 50
70. Knighton D R, Halliday B, Hunt T K: Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg* 1984; 119: 199
71. Knighton D R, Fiegel V D, Halverson T et al: Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on bacterial clearance. *Am J Surg* 1990; 125: 97
72. Page C P: The surgeon and gut maintenance. *Am J Surg* 1989; 158:485
73. Souba W W, Smith R J, Wilmore D W: Glutamine metabolism by the intestinal tract. *J P E N* 1985; 9: 608
74. Wilmore D W: Are the metabolic alterations associated with critical illness related to the hormonal environment? *Clin Nutr* 1986; 5: 9
75. Jiang Z M, He G Z, Zhang S Y et al: Low-dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuated the proin-catabolic response after major operation. *Ann Surg* 1989; 210: 513
76. Clark L C Jr: Theoretical and practical considerations of fluorocarbon emulsions in the treatment of shock. En: *Pathophysiology of shock, Anoxia, and Ischemia*. Edited by R. A. Cowley and B. J. Trump. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982
77. Beutler B: Cachectin in tissue injury, shock and related states. *Crit Care Clin* 1989; 5: 353
78. Cerra F B: Immune system modulation: Nutrition and pharmacologic approaches (Editorial). *Crit Care Med* 1990; 18 (2, Suppl): 885
79. Cerra F B (Editor): Immune System Modulation. Symposium on Nutritional and Pharmacologic Approaches. *Crit Care Med* 1990; 18 (2, Suppl): 585-5164
80. Thomas L P: The lives of a Cell. Notes of a Biology Watcher. The Viking Press. New York, 1974

HAGA MAS VENTAS POR CORREO, UTILIZANDO EL "SERVICIO DE REEMBOLSO C.O.D." DE ADPOSTAL



Es un servicio que le permite estar en varias ciudades a un mismo tiempo entregando y cobrando a la vez su mercancía! Parece increíble, verdad? Usted hace el envío de sus productos, y en el momento mismo en que su cliente los retira de nuestras oficinas, le giramos su dinero! Además es rápido y seguro!

CORREO DE COLOMBIA
llega seguro y a tiempo!
MAYOR INFORMACION: TELS.2415531 Y 2826842