Inmunidad del Paciente Crítico

DR ALEJANDRO AFANI S.
DRA. CECILIA SEPULVEDA C.

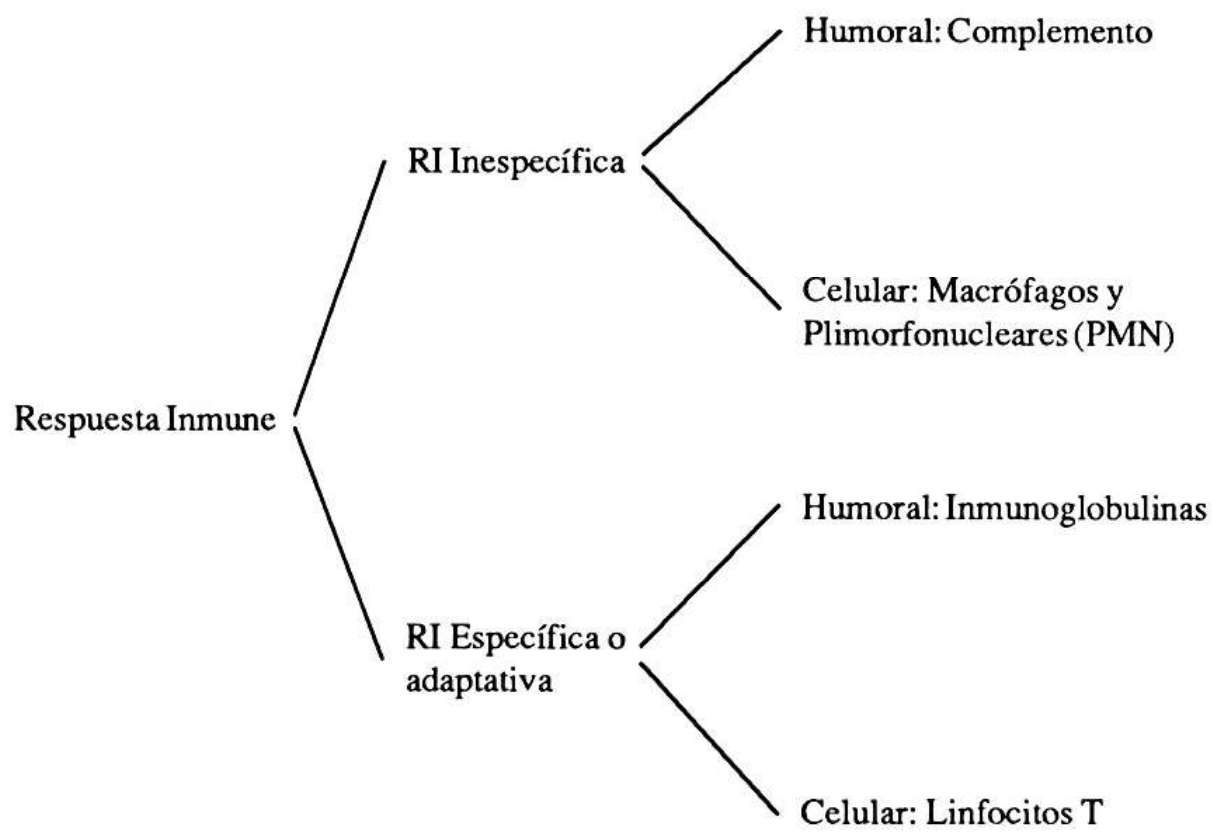
En la actualidad es ampliamente sabido que cualquier alteración del sistema inmune determina una mayor susceptibilidad a las infecciones, y por otro lado, que éstas contribuyen a un mayor deterioro inmunológico (1), constituyéndose así un círculo vicioso. Se suman otras condiciones en el paciente crítico especialmente, tales como edad avanzada, desnutrición calórico-proteica, neoplasias, quimioterapia y terapia esteroidal, además de la alteración de las barreras mecánicas y procedimientos invasivos que, con frecuencia, se realizan en unidades de tratamiento intensivo (UTI).

Resulta así de gran importancia en clínica, efectuar una evaluación, diagnóstico y manejo precoz en caso de sospecha de inmunodeficiencia, de forma tal de reducir la alta morbi-mortalidad que estos pacientes presentan (1, 2). Así es como, al optimizar algunas condiciones, fundamentalmente nutricionales, mejora el estado inmunológico, por ende menor incidencia de infecciones y mejores espectativas de sobrevida de estos enfermos (3).

Antes de revisar la evaluación inmunológica posible de realizar al paciente crítico, conviene recordar brevemente ciertos aspectos de la respuesta inmune normal y algunas condiciones que la alteran, especialmente el shock séptico y sus complicaciones.

Respuesta inmune (RI) normal: El sistema inmunológico, al igual que el resto de los sistemas de la economía, se halla en un estado de equilibrio dinámico, controlando el ingreso de microorganismos al huésped; una alteración a cualquier nivel de este sistema, determina un estado de inmunodeficiencia.

La respuesta inmune se clasifica como sigue:



La RI inespecífica, constituye un primer nivel de defensa, en que su acción es siempre la misma, independiente del antígeno (Ag) que le dió origen, sin dejar memoria inmunológica. Además determina una amplificación de la RI específica.

El sistema del complemento está constituído por más de 20 proteínas, que se activan enzimáticamente en cascada, fragmentándose y amplificando la respuesta. El Complemento puede producir destrucción directa, a través del complejo de ataque de membrana (MAC), en que se produce lisis celular por alteración en la permeabilidad de la membrana celular. Por otro lado, existe una acción indirecta, a través de la liberación de anafilotoxinas (C4a, C2a, C3a, C5a), actividad quimiotáctica (C5a, C3a), leucocitosis polimorfos nucleares (PMN) (C3a), opsonización (C3b, iC3b), etc. (2,4). La activación del complemento por la vía clásica, se hace a través de los complejos antígeno-anticuerpo, por la fracción Fc de las inmunoglobulinas, especialmente IgM, IgG_1, e IgG_3. La vía alterna, menos efectiva que la anterior, requiere para su activación polisacáridos, lipopolisacáridos, o ácido teicoico, presentes en las paredes bacterianas.

La acción del complemento y la fagocitosis, constituyen procesos inespecíficos, que pueden ser por tanto dirigidos contra el propio huésped; es así como cumplen un rol fundamental en la patogenia del shock séptico y síndrome de "distress" respiratorio del adulto (SDRA), en conjunto con otros mediadores, como se verá más adelante.

Por lo general, esta primera línea de acción no es suficiente para controlar el proceso infeccioso. Se requiere de una inmunidad específica al Ag que originó la respuesta adaptativa y que posee memoria inmunológica. Este segundo nivel de acción está a cargo de linfocitos B(LB), que producen inmunoglobulinas (Igs), y linfocitos T(LT), con sus sub-poblaciones efectoras.

Las células presentadoras de antígeno (CPA), habitualmente macrófagos, en diferentes localizaciones, están encargadas de fagocitosis, procesamiento y presentación del Ag al linfocito T helper (LTh), que posee el marcador CD4 en su membrana celular. Las CPA liberan importantes mediadores, como interleukina 1(IL-1), que es necesaria para la activación del LTh; interleukina 6(IL-6) y algunos factores de crecimiento, tales como GM-CSF, G-CSF y M-CSF, que intervienen en la hemopoyesis a nivel de la médula ósea (5,6); además, liberan el TNF (tumor necrosis factor), cuya función deletérea se comentará más adelante, en la patogenia de la sepsis. La IL-1, entre otras funciones, posee un efecto pirogénico, aumenta la síntesis de proteínas de fase aguda, aumenta la producción de linfokinas y aumenta la expresión de receptores de interleukina 2 (IL-2) (5).

El LTh activado, libera una serie de mediadores, factores de crecimiento e interleukinas que, genéricamente han recibido el nombre de citokinas y su función principal es la modulación y amplificación de la respuesta inmune. La IL-2 cumple un importante rol en la activación de las sub-poblaciones efectoras de LT, y activación de LB para la producción de Igs.

El linfocito T citotóxico (LTc), que tiene marcador CD8 de membrana, es el pilar de la inmunidad celular, y produce citotoxicidad directa, al igual que las células "nk" (natural killer), que son células linfoides, que no tienen marcadores de membrana T ni B. En esta categoría se incluyen también las células "K" (killer), que producen citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC).

Esta intrincada red de elementos celulares y humorales, interactúa permanentemente en la eliminación de antígenos extraños. Una alteración a cualquier nivel (complemento, fagocitosis, inmunoglobulinas, linfocitos T, etc.), determina mayor o menor grado de inmunodeficiencia, que clínicamente se expresa por infecciones a repetición.

Condiciones del Huésped que Alteran la Inmunidad.

1. Nutricional: La desnutrición calórico-proteica constituye la causa más frecuente de inmunodeficiencia, siendo la respuesta inmune mediada por células, la más afectada (7). La proporción y recuento absoluto de linfocitos se hallan deprimidos, con un número de LT disminuido, reconocidos por test de Rosetas. Además se determina una hipersensibilidad retardada disminuida.

El sistema del complemento, la función opsónica del plasma y la capacidad bactericida de PMN, también están reducidos. Asimismo, en las secreciones está disminuida la lisozima y la IgA secretora. (8).

La depresión de la función LT, también se ha documentado en deficiencias de oligoelementos, como cobre y zinc, además de ciertas vitaminas tales como tiamina, folato, piridoxina, vitamina A y vitamina E (2,7,8). La correción de las deficiencias nutricionales determina una mejoría de la función inmunológica.

Por otro lado, la hiperlipedemia, que es frecuente en la obesidad mórbida, puede alterar la respuesta inmune. Los elevados niveles de colesterol sérico y lipoproteínas de baja densidad (LDL), pueden inhibir la respuesta de linfocitos T a mitógenos y la fagocitosis por PMN (8).

Otro hecho importante es que el alcohol reduce apreciablemente la inmunidad celular, lo que explica la alta prevalencia de tuberculosis en sujetos alcohólicos. La inmunidad antiviral requiere de las células nk, y citotoxicidad mediada por anticuerpos, que también son suprimidos por el alcohol. (9).

2. Edad avanzada: Se ha demostrado que las edades extremas de la vida se asocian a una mayor incidencia de infecciones, por presentar entre otras alteraciones, una depresión del sistema inmune, fundamentalmente a expensas de la inmunidad celular.

En la edad avanzada, múltiples son los factores responsables de una inmunidad celular alterada, como la

involución tímica, niveles reducidos de hormonas tímicas y un aumento de LT inmaduros (1). Los cambios más importantes que presentan son una disminución en la respuesta proliferativa de LT a Ag y ciertos mitógenos; disminución de la producción y respuesta a IL-2; disminución de las actividades funcionales de los fagocitos monucleares; alteración cuantitativa, y/o cualitativa de LTc y células nk; Sin embargo estas últimas pueden no alterarse. la fagocitosis y actividad bactericida de PMN, también se hallan deprimidas. (7, 10, 11).

En cuanto a la inmunidad humoral, la concentración total de los Igs permanece constante, registrándose cambios en la distribución sérica de éstas con la edad. Los niveles del complemento y su actividad funcional, no presentan cambios (1).

3.- Agentes farmacológicos y radiación: Las drogas citotóxicas y corticoesteroides, inducen un profundo deterioro inmunológico. Así por ejemplo, entre las más usadas, la ciclofosfamida y el metotrexato alteran la inmunidad celular, inhibiendo la proliferación de LT y la producción de linfokinas (12).

La administración de corticoides produce una linfopenia por redistribución de linfocitos, disminuye la respuesta de hipersensibilidad retardada, inhibe la producción de citokinas por linfocitos y células mononucleares, y bloquea su efecto periférico; Además causa monocitopenia, y disminución de la actividad bactericida y fungicida de monocitos "in vitro", etc. El uso prolongado de corticoides resulta en una elevada susceptibilidad a las infecciones, como también en un alto riesgo de reactivación de infecciones latentes. (13).

Otro agente inmunosupresor, usado en pacientes transplantados, es la closporina A, que altera los LT helper, subpoblaciones efectoras, y células nk; reduce la respuesta de LT a aloantígenos y ciertos mitógenos, e inhibe la síntesis y respuesta de algunas citokinas (IL-2, IL-3, IFN-B). Además posee escasa mielotoxicidad. (14).

Ciertos agentes antimicrobianos provocan alteraciones en la inmunidad celular, más aún considerando esquemas poli-asociados por períodos prolongados.(2)

La radioterapia también condiciona alta incidencia de infecciones, ya que se afectan todas las poblaciones de células linfoides, con la consecuente supresión de la respuesta inmune.

4.- Neoplasias: Los pacientes imnunocomprometidos están predispuestos a desarrollar ciertas neoplasias, particularmente linforreticulares (15), y a su vez , la presencia de neoplasia ocasiona inmunodeficiencia, afectando tanto la respuesta inmune humoral como celular.

Los pacientes con linfoma por ejemplo, presentan linfopenia, actividad de células nk disminuidas, hipersensibilidad retardada deprimida, proliferación de LT a Ag y mitógenos disminuida, además la función monocítica suele estar deprimida en estos pacientes.

5.- Infecciones: Si bien las infecciones constituyen la expresión clínica más frecuente frente a un cuadro de inmunodeficiencia, la presencia de algunos gérmenes determina alteraciones en la inmunidad celular, principalmente (16) como se indica en la tabla 1.

TABLA 1

Virus	**Infecciones Bacterianas**
HIV (human inmunodeficiency virus)	Tuberculosis
Influenza	Sífilis
Citomegalovirus	Fiebre Tifoidea
Hepatitis B	Infección estreptocócica
Virus Epstein Barr	Brucelosis
Virus Sarampión	Neumonia bacteriana
Micosis	**Otros**
Coccidioidomicosis	Toxoplasma
Histoplasmosis	Malaria
Blastomycosis	Leishmaniasis

La infección por virus HIV constituye en la actualidad, una importante causa de inmunodeficiencia, afectando predominantemente a los LT helper (LTCD4), lo que induce una severa alteración en la regulación de la respuesta inmune. Se presenta linfopenia principalmente a expensas de LTCD4 e inversión del índice CD4/CD8, disminución en la respuesta proliferativa de LT a Ag y mitógenos, función de células nk alterada, disminución en la producción y respuesta a IL-2, inhibición de la quimiotaxis y fagocitosis, hipergammaglobulinemia por activación policlonal de células B, complejos inmunes circulantes y presencia de ciertos autoanticuerpos entre otros, como hallazgos más destacados (2, 17).

6.- otros: Existen también otras condiciones, que alteran en cierta medida la inmunidad, a expensas principalmente de la inmunidad celular: diabetes mellitus, uremia, gran cirugía y anestesia, quemaduras extensas, sarcoidosis y enfermedades por autoinmunidad (2). El stress y agentes adrenérgicos, también pueden inducir inmunodeficiencia, ya que el aumento de AMP cíclico puede alterar algunos aspectos de la respuesta inmune (18).

Shock Septico y Sistema Inmune

El estado de shock séptico, sus complicaciones y manifestaciones clínicas, son el resultado de la presencia de microorganismos y sus productos en el torrente sanguíneo o tejidos, llevando una falla multisistémica, con una alta mortalidad (50-70%) (19).

Este síndrome clínico resulta en marcadas alteraciones metabólicas, deterioro cardiovascular con depresión de la función miocárdica, síndrome de **distress** respirato-

rio del adulto, coagulación intravascular diseminada (CID), falla renal, insuficiencia hepática, etc. El grado de compromiso es variable, dependiendo de la severidad del cuadro.

En la potogénesis del shock séptico intervienen, directa o indirectamente, una serie de mediadores liberados (20, 21).

- Anafilotoxinas derivadas del complemento (C5a, C3a).
- Eicosanoides (protaglandinas, leucotrienos y tromboxano).
- Factor activador de plaquetas (PAF)
- Factor de necrosis tumoral (TNEα).
- Endotoxinas (Lipopolisacáridos).
- Sustancia depresora del miocardio (MDS).
- β- endorfinas.
- IL-1, IL-2 y otras linfokinas o monokinas.
- Histamina, quininas, etc.

El SDRA es una forma progresiva y severa de disfunción pulmonar, determinada por la injuria al endotelio pulmonar, resultando en extravasación al espacio intersticial; este daño andotelial está asociado a la actividad de la vía alterna del complemento. Las principales anafilotoxinas responsables con C3a y C5a, estimulando la degranulación de mastocitos, contracción de la musculatura lisa, e incrementando la permeabilidad vascular. Los pacientes con SDRA tienen niveles séricos significativamente altos de C3a y C5a. (22.23).

Una serie de sustancias bacterianas se conocen como potentes mediadores exógenos de sepsis; el lípido-A de los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram (-), llamado endotoxina y los péptidoglicanos de bacterias Gram (+), son capaces de reproducir la mayoría de las manifestaciones de la sepsis cuando son inyectados en forma experimental. (19). El mecanismo fisiopatológico aún no está bien establecido, sin embargo en la actualidad se sabe el importante rol que desempeñan algunas citokinas o monokinas, liberadas por macrófagos activados, tales como IL-1 y muy especialmente el factor de necrosis tumoral (TNF) (24).

TNFα: El TNF comprende 2 polipéptidos, el TFNα o caquectina producido por los monocitos y el TNFβ o linfotoxina, producido por LT, ambos con propiedades biológicas diferentes, siendo el TNFα el que tiene una gran relevancia en la modulación de la respuesta inmune y patogenia de la sepsis (25, 29).

El TFNα es también producido en menor proporción pot LT y células nk. Entre sus propiedades biológicas destacan (29).

1) Propiedades citolíticas sobre células tumorales o líneas celulares transformadas, induciendo necrosis hemorrágica de ciertos tumores.

2) Propiedades antivirales y antiparasitarias ; se ha comunicado un efecto sinérgico de la combinación INFα y TNF , en disminuir la susceptibilidad a la infección por virus HIV, lisis de células afectadas y reducir la producción viral por estas células.

3) Propiedades metabólicas; inhibe la síntesis de la lipasa lipoproteica y otras enzimas de la lipogénesis. Estimula la glucogenolisis muscular, con producción de lactato. También tiene una actividad estimuladora de osteoclastos con la consecuente resorción ósea.

4) Propiedades en la inflamación inespecífica; el TFNα es un pirógeno endógeno por acción directa hipotalámica, y por inducción de liberación de IL-1 y prostaglandina E2 (PGE_2); además, induce la síntesis de proteínas de fase aguda y estimula la actividad de PMN.

5) Propiedades inmunorreguladoras; interviniendo en el crecimiento y diferenciación de células inmunocompetentes, ya sea por efecto directo, o a través de la producción de otras linfokinas. Tiene un importante rol en aumentar la expresión de antígenos de histocompatibilidad.

El TFNα parece estar implicado en la fisiopatología de las características clínicas y en el curso de las infecciones graves o neoplasias. Su administración experimental en altas dosis reproduce el síndrome clínico de shock séptico, con hipotensión y shock, hipotermia, acidosis metabólica, SDRA, necrosis tubular aguda, etc. Sin embargo, este cuadro puede ser prevenido con la administración de anticuerpos monoclonales anti-TNF, cuya utilidad en clínica no ha sido aún precisada (25,28. 29).

Evaluación Inmunológica de Laboratorio

Si bien en la actualidad se dispone de varios exámenes sofisticados de laboratorio inmunológico, en una etapa inicial de estudio de las inmunodeficiencias, son útiles exámenes simples como el hemograma con recuento total y diferencial de leucocitos, la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas, y la medición del complemento hemolítico. Estos son suficientes para detectar neutropenia, linfopenia, hipogammaglobulinemia o deficiencias del complemento, como para justificar un estudio más avanzado. El estudio depende del tipo de infección predominante, y del cuadro de base; así, dependiendo de la naturaleza del Ag, será el mecanismo inmunitario que principalmente interviene. En las infecciones bacterianas la destrucción del agente es a expensas, fundamentalmente, de la respuesta inmune humoral; y en las infecciones por agentes virales, hongos y parásitos intracelulares, de la respuesta inmune celular.

Respuesta Inmune Humoral

I. Estudio de las deficiencias de anticuerpos.

1.- Electroferesis de proteínas: no es una técnica satisfactoria para la medición de inmunoglobulinas; tiene utilidad para controlar los niveles séricos de albúmina y evaluación de paraproteínas.

2.- Cuantificación de inmunoglobulinas: se investigan principalmente IgG, IgA e IgM; el método de cuan-

tificación más utilizado es la inmunodifusión radial (IDR). Sin embargo, actualmente ya está en uso la Nefelometría, que es una técnica mucho más rápida y precisa.

Las concentraciones séricas de las Igs pueden variar con la edad, sexo, factores ambientales y genéticos, etc.

Valores normales en el adulto: (IDR)	IgG	700-1700 mg/dl.
	IgA	70-350 mg/dl.
	IgM	70-310 mg/dl.

Los Igs pueden medirse también en otros fluidos, como la IgA secretora en saliva, y la IgG en líquido cefalorraquídeo. Las subclases de IgG pueden ser determinadas por métodos de enzimoinmunoensayo (ELISA), e inmunorradiométrico (IRMA). La IgE total también puede determinarse por radioinmunoensayo (RIA) o ELISA.

Además, es posible realizar una evaluación funcional de las Igs a través de isohemaglutininas (IgM), y Ac antitoxoide diftérico (IgG).

3.- Cuantificación de LB: pueden cuantificarse en sangre periférica o tejidos linfoides, a través de la identificación de los Igs de superficie, por técnica de inmunofluorescencia directa habitualmente. valor normal LB: 5-15%.

Existen también estudios funcionales de LB, los que al ser cultivados en presencia de activadores policlonales, sintetizan y secretan Igs, que pueden determinarse por técnicas de RIA o ELISA. Este exámen en la práctica no es de mucha utilidad.

II. Estudio de las Deficiencias del Complemento.

Para este estudio, se pueden efectuar mediciones funcionales y cuantitativas. Evalúa la actividad funcional de la vía clásica y secuencia terminal (MAC), por el test del complemento hemolítico total; existe el complemento hemolítico 100 (CH 100), y el complemento hemolítico 50 (CH 50). Este último refleja la cantidad de suero que se requiere para lisar el 50% de una suspensión de glóbulos rojos de cordero (GRC) sensibilizado con Ac anti-GRC (Valor normal CH 50: 100-200 U/ml.).

La deficiencia de uno o más componentes del complemento, puede ser congénita o adquirida reflejándose por la ausencia o disminución del CH 50.

La cuantificación de los componentes C3, C4, y B, se hace por IDR o nefelometría, y permite discriminar entre activación del complemento por vía alterna, vía clásica, o ambas. Valores normales: C3: 70-180 mg/dl; C4: 14-70 mg/dl (IDR).

También se pueden determinar las anafilotoxinas C3a y C5a, y otros componentes del complemento, por técnicas más sofisticadas.

Normalmente la hipocomplementemia adquirida, se presenta en el paciente crítico debido a una disminución en la síntesis, producto de una desnutrición severa o insuficiencia hepática grave; o bien a un aumento en el consumo, como se observa en enfermedades autoinmunes como el LES activo, en el shock séptico, endocarditis infecciosa, pancreatitis aguda, quemaduras extensas, etc.

Respuesta Inmune Celular.

I. Estudio de las Deficiencias Celulares.

1.- Recuento de linfocitos: se obtiene del recuento total y diferencial de los glóbulos blancos. Linfopenia≤ 1500/mm3; sólo si estos valores son persistentemente bajos, refleja una disminución de la inmunidad celular.

2.- Cuantificación de LT: Entre el 65%-75% de los linfocitos circulantes son LT: las técnicas más usadas son la de Rosetas E y la que utiliza Ac monoclonales; esta última permite además, identificar las subpoblaciones de LT; así los CD4 corresponden a LT con función predominante helper/inductora, y los CD8 a los LT con función predominantemente supresora/citotóxica, para lo cual, en general se utiliza una inmunofluorescencia indirecta.

Es importante señalar que la técnica de Ac monoclonales presenta ciertas dificultades, ya que considera el uso de células vivas, y por ende la necesidad de una adecuada coordinación con el laboratorio.

Los valores normales para estos parámetros son:

Linfocitos totales	CD3 (+)	: 60 ± 4%
Linfocitos	CD4 (+)	: 39 ± 3%
Linfocitos	CD8 (+)	: 23 ± 2%
Relación	CD4/CD8	: 1,74 % ± 0,2

En la actualidad estas determinaciones son de vital importancia en el seguimiento de pacientes con infección por el HIV en los que en una etapa avanzada, se encuentra marcada linfopenia, a expensas de una depleción de los LTCD4, como ya se señaló. Asimismo es fundamental monitorizar el recuento de LTCD4 en estos pacientes para correlacionar progresión de la enfermedad clínica.

3.- Test intradérmicos de hipersensibilidad retardada: constituyen una evaluación funcional "in vivo" de la inmunidad celular. Se efectúan inyectando por vía intradérmica 0,1 ml de diferentes Ag en la cara ventral del antebrazo; es positiva una reacción de 5 o más mm de induración, después de 48-72 horas. Los antígenos más usados son:

- PPD 2 UI. Si es negativo se puede repetir con 5UI.
- Candidina 1/100.
- Tricofitina 1/20.

Actualmente se dispone del Multitest CMI, para evaluación de 7 Ag diferentes. Casi todos los adultos y niños mayores de 10 años, en nuestra población tienen respuestas positivas con 3 o más Ag a las 48 hrs. de realizado el test. La anergía cutánea a la mayoría de los Ag, se observa en pacientes con SIDA, otras inmunodeficiencias secundarias, además de otras condiciones como el trauma, la cirugía mayor, la anestesia general, las quemaduras

extensas y las hemorragias profusas.

4.- Transformación blástica: es una evaluación funcional "in vitro" de la inmunidad celular. La transformación blástica de los linfocitos (proliferación y síntesis de DNA), se produce al ser estimulados con Ag, mitógenos o células alogénicas. Los mitógenos más usados son la fitohemaglutinina y la concavalina A; en tanto que los Ag más usados son el PPD, candidina, estreptoquinasa/estreptodornasa, tétanos y difteria. Este examen se encuentra restringido para casos muy especiales.

II. Estudio de las Deficiencias de los Fagocitos.

En el estudio inicial, el recuento absoluto y relativo de los PMN y monocitos es de gran utilidad, permitiendo destacar defectos de producción de la médula ósea y destrucción periférica. La tinción de Wright puede revelar alteraciones morfológicas, como ausencia de gránulos o gránulos gigantes; la tinción de peroxidasa permite diagnosticar una deficiencia de mieloperoxidasa.

La función fagocítica consta de diferentes etapas, las que pueden evaluarse funcionalmente:

• Quimiotaxis: El método de la cámara de Boyden y de la quimiotaxis en agarosa, se utilizan in vitro y posee limitaciones al igual que otras técnicas anteriormente señaladas.

• Ingestión: se puede evaluar por la ingestión de diversas partículas; bacterias, levaduras, látex, lípidos; el método más usado es el recuento directo al microscopio de luz.

• Destrucción: la actividad lítica contra bacterias, hongos y virus, también puede ser cuantificada al mezclar los fagocitos con un número conocido de gérmenes y luego obtener el recuento de colonias de los microorganismos viables. Además, es factible medir la generación de radicales libres o digestión enzimática.

Tratamiento

Como inicialmente se señaló, el paciente crítico hospitalizado en UTI, está sometido a múltiples factores, que determinan mayor o menor grado de inmunodeficiencia y cuya reversibilidad va a depender en gran medida de la severidad del cuadro, patologías asociadas, condiciones del huésped que alteran la inmunidad, y de una adecuada evaluación y manejo precoz. Las medidas terapéuticas para optimizar el funcionamiento inmunológico, deben estar orientadas a corregir los siguientes aspectos:

1. Tratamiento inmediato de la patología o causa primaria, cuando es susceptible de ser corregida.

2. Adecuado seguimiento bacteriológico, con oportuna antibióticoterapia de acuerdo a la sensibilidad bacteriana. Debe efectuarse además, profilaxis antimicrobiana en pacientes con granulocitopenia febril y en inmunodeficiencia celular severa (2). En pacientes con evolución febril prolongada y severo compromiso de la inmunidad celular, pese a esquemas antibióticos agresivos, se debe sospechar y orientar el estudio a descartar otra etiología como TBC, Pneumocystis carinii, e infección micótica más probablemente (2,30).

3. Terapia de reemplazo: el plasma fresco congelado, entre otras cosas, proporciona fibronectina (proteína con capacidad adhesiva y opsónica), inmunoglubulinas y complemento.

Se debe aportar gamaglobulina, en general si la IgG< 250 mg/dl. Se utiliza por vía endovenosa una dosis de 200 a 500 mg/Kg de peso, pudiendo no requerir dosis de mantención (31). El seguimiento del tratamiento, se basa en se efectividad clínica y en los niveles séricos de IgG.

4. El apoyo nutricional intensivo constituye un pilar importante en el manejo del paciente crítico, que habitualmente se hace a través de nutrición parenteral, para lograr un adecuado aporte calórico-protéico, folatos, piridoxina, fierro y zinc, además de otros oligoelementos.

es necesario considerar que estos enfermos presentan en general, un estado variable de hipercatabolismo.

Estudios recientes demuestan, que el aminoácido arginina, tiene un rol importante en la inmunidad celular, en particular en la función de células T; así su suplemento, sería de utilidad en mejorar la función inmunológica (3).

5. El uso de inmunomoduladores aún se encuenta restringido en clínica (32). Probablemente la terapia futura de la sepsis, además de un esquema antibiótico apropiado, incluirá el uso precoz de anticuerpos monoclonales anti-TNF y anti-LPS, como también la administración de inhibidores de ciclooxigenasa; en un futuro más lejano, la modulación activa de la expresión genética del TNF, podría ser la terapia de elección para la sepsis. (28).

En este artículo, no se incluyen las formas de tratamiento de las inmunodeficiencias celulares primarias como el transplante de médula ósea, transplante de timo, administración de hormonas tímicas o factor de transferencia, entre otros.

Referencias

1. *Saltzman RL, Peterson PK. Inmunodeficiency of the elderly. Rev. Infect. Dis. 1987; 9: 1127 - 1139.*
2. *Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3a Ed. John Wiley and Sons. New York, 1990.*
3. *Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, et al. Effect of dietary protein and aminoacids on inmune function. Crit Care Med. 1990; 18: 586s—593s.*
4. *Muller - Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. Ann Rev. Biochem 1988; 57: 321-347.*
5. *Malkovsky M, Sondel PM, Strober W, et al. The interleukins in acquired disease. Clin. Exp. Inmunol. 1988; 74: 151-161.*

6. Groopman JE, Molina JM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 1449-1459.
7. Good RA, Lorenz E. Nutrition inmunity aging and cancer. Nutrition Reviews. 1988; 46: 62-67.
8. Chandra RK. Inmunodeficiency in undernutrition and overnutrition. Nutrition Reviews. 1987; 39: 221-231
9. Dunne FJ. Alcohol and the inmune system. Brit. Med. J. 1989; 298: 543-544.
10. Gardner ID. The effect of aging on susceptibility to infection. Rev. Infect Dis. 1980; 2: 801-810.
11. White CJ, Gallin JI. Phagocyte defects. Clin. Inmunol Inmunopathol. 1986; 40: 50-61.
12. Bodey GP, Hersh EM, Valdivieso M, et al. Effects of citotoxic and immunosupressive agents on the immune system. Postgrad Med. 1975; 58: 67-75.
13. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: Mechanism of action and clinical considerations (NIH conference) Ann. Int. Med. 1976; 84: 304-310.
14. Britton S., Palacios R. Cyclosporin A: Usefulness, risks and mechanism of action. Inmunol Rev. 1982; 65: 5-12.
15. Penn I. Tumors of the inmunocompromised patient. Ann Rev. Med. 1988; 39: 63-73.
16. Mc Chesney MB, Oldstone MB. Virus- induced inmunosupression: Infections with measles virus and human inmunodeficiency virus. Adv. Immunol 1989; 45: 335-380.
17. Levy JA. Human immunodeficiency viruse and the pathogenesis of AIDS. JAMA 1989; 261: 2997-3006.
18. Koff vc, Dunegan MA. Neuroendocrine hormones supress macropahge-mediate Lysis of herpes simplex virus-infected cells. J. Immunol. 1986; 136: 705-709.
19. Harris RL. Musher DM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. Arch. Intern. Med. 1987; 147: 1895-1906.
20. Mizock B. Septic shock. A metabolic perspective. Arch. Intern. Med. 1984; 144: 579-585.
21. Cunnion RE, Parrillo JE. Myocardial disfunction in sepsis. Recent insights. Chest 1989; 95: 941-945.
22. Matushack GM, Rinaldo JE. Organ interactions in the adult respiratory distress syndrome during sepsis. Role of the liver in host defense. Chest. 1988; 94: 400-406.
23. Weigelt JA, Chenoweth DE, Borman KR, et al. Complement and the severity of pulmonary failure. J. Trauma. 1988; 28: 1013-1019.
24. Jacobs RF, Tabor DR. Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. Crit. Care Clin. 1989; 5: 9-25.
25. Blay JY, Chouaib S. Facteur de nécrose tumorale alpha (cachectine). Propietés biologiques et role en physiophatologie. Presse Med. 1989; 18: 975-979.
26. Old LJ. Tumor Necrosis Factor. Sci. Am. Oct. 1985: 41-49.
27. Beutler B. Cachectin in tissue injury, shock, and related states. Crit. Care Clin. 1989; 5: 353-367.
28. Simpson SQ, Casey LC. Role of tumor necrosis factor in sepsis and acute lung injury. Crit. Care Clin. 1989; 5: 27-47.
29. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin TNF-A primary mediator of the host response. Ann Rev. Immunol. 1989; 7: 625-655.
30. Abrahm J. Management of the immunocompromised host. Med. Clin. North Am. 1984; 68: 617-637.
31. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglubulins. 1990; 112: 278-292.
32. Fauci AS, Rosenberg SA, Sherwin SA, et al. Immunomodulators in clinical medicine. Ann. Int. Med. 1987; 106: 421-433.

A LOS MEDICOS EGRESADOS DE LA ESCUELA DE POSTGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE

Se informa a los médicos que no han rendido el exámen final de especialista que se ha fijado los siguientes plazos para cumplir ese requisito:

1.- Años 1992 y 1993 para los egresados desde 1983 a la fecha. (Blanqueo de la situación).

2.- Hasta dos años despues de terminado el programa para los médicos que egresen a partir de 1992. (D.U. 00966).

LA DIRECCION