

UNIVERSIDAD LITERARIA DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

EFECTO DE LA AGRESION QUIRURGICA SOBRE LAS
INMUNOGLOBULINAS (G, A, M) Y SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Estudio que presenta para aspirar al
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA
el Licenciado Alejandro Espí Macías.

Valencia, Febrero 1984

UMI Number: U607440

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607440

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346



Avda. Blasco Ibáñez, 17
Tel. 369 04 00 Ext. 128
VALENCIA-10
ESPAÑA

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA
PROF. J. GARCIA DE LOMAS

D. CARLOS CARBONELL ANTOLI, Catedrático de Cirugia y
D. JUAN GARCIA DE LOMAS BARRIONUEVO, Catedrático de
Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medi-
cina de Valencia,

CERTIFICAN,

Que la tesis Doctoral presentada por D. ALEJANDRO ES-
PI MACIAS, titulada "Efecto de la agresión quirúrgica
sobre las inmunoglobulinas (G,A,M) y sistema del com-
plemento", ha sido realizada bajo nuestra dirección y
consideramos puede ser presentada para su lectura y -
defensa.

Y para que así conste, firmamos el presente
certificado en Valencia a quince de Febrero de mil no
vecientos ochenta y cuatro.

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
Cátedra Prof. C. CARBONELL ANTOLI



TITULO DE LA TESIS: EFECTO DE LA AGRESION QUIRURGICA
SOBRE LAS INMUNOGLOBULINAS (G, A, M) Y SISTEMA DEL
COMPLEMENTO

AUTOR: ALEJANDRO ESPI MACIAS

DIRECTOR: PROF.D.CARLOS CARBONELL ANTOLI
PROF.D.JUAN GARCIA DE LOMAS BARRIONUEVO

TRIBUNAL: Prof.Dr.D. CARLOS CARBONELL ANTOLI
Prof.Dr.D. FCO. JAVIER GARCIA-CONDE BRU
Prof.Dr.D. JUAN GARCIA DE LOMAS BARRIONUEVO
Prof.Dr.D. PASCUAL PARRILLA PARICIO
Prof.Dr.D. JOSE MIGUEL NOGUEIRA COITO

FECHA DE LECTURA: 16 de ABRIL de 1984

CALIFICACION OBTENIDA: SOBRESALIENTE CUM LAUDE



A MI PADRE

A INMA

Quiero manifestar mi agradecimiento más sincero a los Profesores D. Carlos Carbonell Antolí y D. Juan García de Lomas Barrionuevo. Sus consejos y constantes estímulos han hecho posible la realización de este trabajo. Su vocación universitaria y su afán investigador son ejemplo permanente para los que a su lado nos formamos.

Al Dr. Nogueira, por sus valiosas orientaciones en los aspectos metodológicos de este estudio, y a la Dra. Mir, por su desinteresada colaboración en el trabajo de laboratorio. A la Cátedra de Microbiología y Parasitología en general, por su amable acogida.

Al Dr. Serra y al Prof. Montes por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico de los resultados.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía por su amistad y cooperación.

Mención especial merece el personal A.T.S. que gentilmente colaboró en la recogida de muestras para el presente trabajo.

"Muchos cirujanos... piensan que la erradicación de la infección se puede conseguir controlando el medio ambiente y manipulando cuidadosamente los tejidos. Menos han comprendido... que la defensa del huésped puede ser también importante..."

MacLean et al. 1975

I N D I C E

1.- INTRODUCCION

1.1.- <u>EL PROBLEMA DE LA INFECCION QUIRURGICA</u>	2
1.1.1.- Recuerdo histórico	2
1.1.2.- Actualidad de la infección quirúrgica	6
1.2.- <u>SISTEMAS DE DEFENSA</u>	13
1.2.1.- Mecanismos inespecíficos de defensa	14
1.2.1.1.- Barreras físicas	14
1.2.1.2.- Mecanismos generales inespecíficos	15
1.2.1.3.- Respuesta celular de tipo inespecífico	16
1.2.2.- Mecanismos específicos de defensa	17
1.2.2.1.- Respuesta humoral	18
1.2.2.1.1.- La célula B	18
1.2.2.1.2.- Inmunoglobulinas	19
1.2.2.2.- Respuesta celular: La célula T	23
1.3.- <u>SISTEMA DEL COMPLEMENTO</u>	25
1.3.1.- Generalidades	25
1.3.2.- Mecanismo de acción	27
1.3.2.1.- Vía clásica de activación de C3	27
1.3.2.2.- Vía alterna de activación de C3	33
1.3.2.3.- Secuencia terminal de activación	

C5-C9 o unidad de ataque a la membrana	37
1.3.3.- Papel biológico del complemento	40
1.3.4.- Filogenia, ontogenia y síntesis del complemento	43
1.4.- <u>INTEGRACION FUNCIONAL DE LOS SISTEMAS DE DEFENSA</u>	44
1.5.- <u>RESPUESTA INMUNITARIA A LA AGRESION QUIRURGICA</u>	50
1.5.1.- Alteraciones de la defensa del huésped imbricadas en el paciente quirúrgico	50
1.5.1.1.- Edad	50
1.5.1.2.- Estado nutricional	52
1.5.1.3.- Neoplasia	55
1.5.1.3.1.- Inmunoglobulinas	56
1.5.1.3.2.- Sistema de complemento	57
1.5.1.3.2.- Inmunocomplejos	59
1.5.2.- Alteraciones inmunitarias humorales inducidas por el traumatismo	60
1.5.2.1.- Aspectos experimentales	60
1.5.2.2.- Aspectos clínicos	62
1.5.3.- Alteraciones inmunitarias subsecuentes al acto quirúrgico	66
1.5.3.1.- Trastorno celular postagresivo	67
1.5.3.2.- Papel de la anestesia	68
1.5.3.3.- Alteraciones inmunitarias humorales tras la intervención quirúrgica	70
1.5.3.3.1.- Repercusión sobre las inmunoglobulinas	71
1.5.3.3.2.- Respuesta del sistema del complemento	74
1.5.3.3.3.- Respuesta humoral de anticuerpos frente al reto antigénico	76

2.- HIPOTESIS DE TRABAJO

3.- MATERIAL Y METODO

3.1.- <u>MATERIAL</u>	83
3.1.1.- Pacientes estudiados	83
3.1.2.- Grupos de pacientes	84
3.1.2.1.- Naturaleza del proceso patológico	84
3.1.2.2.- Edad	88
3.1.2.3.- Estado nutricional	88
3.1.2.3.1.- Masa magra corporal	88
3.1.2.3.2.- Transferrina	93
3.1.2.4.- Duración de la intervención quirúrgica	102
3.1.2.5.- Fluidoterapia	102
3.1.2.6.- Infección postoperatoria	109
3.1.3.- Obtención y conservación de las muestras	109
3.2.- <u>ESTUDIO CUALITATIVO-FUNCIONAL DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO: DOSIS HEMOLITICA 50 (CH₅₀)</u>	114
3.2.1.- Fundamento	115
3.2.2.- Realización de la prueba	116
3.2.2.1.- Hematíes de carnero	116
3.2.2.1.1.- Obtención y conservación	116
3.2.2.1.2.- Compactación	118
3.2.2.1.3.- Sensibilización	119
3.2.2.2.- Complemento	122
3.2.2.3.- Reacción hemolítica	124
3.2.2.4.- Lectura de resultados	126
3.3.- <u>CUANTIFICACION DE LOS FACTORES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO C1q, C4, C3A, C3c y C9</u>	129
3.3.1.- Fundamento	130

3.3.2.- Realización general de la prueba	131
3.3.2.1.- Gel	131
3.3.2.2.- Tratamiento del antígeno	135
3.3.2.3.- Fuente de electroforesis	138
3.3.2.4.- Cámara de electroforesis	140
3.3.2.5.- Colocación de muestras	143
3.3.2.6.- Migración electroforética	145
3.3.2.7.- Tratamiento posterior de la placa de gel	149
3.3.2.8.- Lectura de resultados	153
3.3.3.- Particularidades de cada uno de los com- ponentes del complemento analizados	155
3.3.3.1.- Cuantificación de C1q	155
3.3.3.2.- Cuantificación de C4	156
3.3.3.3.- Cuantificación de C3 activador	157
3.3.3.4.- Cuantificación de C3c	157
3.3.3.5.- Cuantificación de C9	158
 3.4.- <u>CUANTIFICACION DE INMUNOGLOBULINAS</u>	 158
3.4.1.- Fundamento	158
3.4.2.- Realización de la prueba	159
3.4.2.1.- Gel con antisuero	159
3.4.2.1.1.- Preparación del gel	159
3.4.2.1.2.- Dilución del antisuero	161
3.4.2.1.3.- Incorporación del antisuero al gel y preparación de placas	162
3.4.2.2.- Colocación de muestras	162
3.4.2.3.- Difusión de muestras	163
3.4.2.4.- Tratamiento de las placas para la cuantificación	165
3.4.2.5.- Lectura de resultados	167
 3.5.- <u>METODO ESTADISTICO</u>	 169

4.- RESULTADOS

4.1.- <u>ESTUDIO DE LA CORRELACION ENTRE LOS IN- CREMENTOS RELATIVOS PORCENTUALES DE SUE- RO Y PLASMA</u>	172
4.2.- <u>EVOLUCION POSTOPERATORIA DE LAS PROTEINAS SERICAS TOTALES</u>	172
4.3.- <u>EVOLUCION POSTOPERATORIA DE LOS NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINAS Y DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO</u>	174
4.3.1.- Naturaleza del proceso patológico	174
4.3.1.1.- Inmunoglobulinas	174
4.3.1.1.1.- Inmunoglobulina G	174
4.3.1.1.2.- Inmunoglobulina A	176
4.3.1.1.3.- Inmunoglobulina M	178
4.3.1.2.- Sistema del complemento	182
4.3.1.2.1.- Dosis hemolítica 50: CH ₅₀	182
4.3.1.2.2.- C3c	183
4.3.1.2.3.- C4	185
4.3.1.2.4.- C1q	189
4.3.1.2.5.- C3 activador	189
4.3.1.2.6.- C9	190
4.3.2.- Edad	198
4.3.2.1.- Inmunoglobulinas	200
4.3.2.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos	200
4.3.2.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos	200
4.3.2.2.- Sistema del complemento	205
4.3.2.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos	205
4.3.2.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos	207

4.3.3.- Estado de nutrición	216
4.3.3.1.- Masa magra corporal	216
4.3.3.1.1.- Inmunoglobulinas	216
4.3.3.1.1.1.- Pacientes interveni- dos por procesos no neoplásicos	216
4.3.3.1.1.2.- Pacientes interveni- dos por procesos neoplásicos	216
4.3.3.1.2.- Sistema del complemento	218
4.3.3.1.2.1.- Pacientes interveni- dos por procesos no neoplásicos	218
4.3.3.1.2.2.- Pacientes interveni- dos por procesos neoplásicos	226
4.3.3.2.- Transferrina sérica	230
4.3.3.2.1.- Inmunoglobulinas	230
4.3.3.2.1.1.- Pacientes interveni- dos por procesos no neoplásicos	230
4.3.3.2.1.2.- Pacientes interveni- dos por procesos neoplásicos	232
4.3.3.2.2.- Sistema del complemento	232
4.3.3.2.2.1.- Pacientes interveni- dos por procesos no neoplásicos	232
4.3.3.2.2.2.- Pacientes interveni- dos por procesos neoplásicos	232
4.3.4.- Duración de la intervención quirúrgica	242
4.3.4.1.- Inmunoglobulinas	244
4.3.4.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos	244
4.3.4.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos	244
4.3.4.2.- Sistema del complemento	246
4.3.4.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos	246

4.3.4.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos	253
4.3.5.- Fluidoterapia en pacientes neoplásicos	259
4.3.5.1.- Inmunoglobulinas	259
4.3.5.2.- Sistema del complemento	261
4.3.6.- Infección postoperatoria	267
4.3.6.1.- Inmunoglobulinas	267
4.3.6.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos	267
4.3.6.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos	267
4.3.6.2.- Sistema del complemento	269
4.3.6.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos	269
4.3.6.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos	277
4.4.- <u>ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DEL PROCESO PATOLOGICO EN LOS NIVELES SERICOS PREOPERATORIOS</u>	282
4.4.1.- Inmunoglobulinas	282
4.4.2.- Sistema del complemento	283

5.- DISCUSION

6.- CONCLUSIONES

7.- BIBLIOGRAFIA

REVISTAS

LIBROS

1.- I N T R O D U C C I O N

1.1.- EL PROBLEMA DE LA INFECCION QUIRURGICA

1.1.1.- Recuerdo histórico

El hombre como ser racional se caracteriza por la adopción de posturas activas ante los problemas que le afectan. Uno de ellos, quizá de los fundamentales que le han surgido como ser viviente, es la enfermedad y la muerte. Es por ello que la historia de la Medicina se remonta a los albores de la humanidad, y con ella la de la Cirugía, rama primordial del saber médico, que nace con la propia esencia de la Medicina y se desarrolla de manera sinérgica y paralela a ella hasta los tiempos modernos en que se constituye en la modalidad científica que hoy conocemos.

Es fácil presumir que los primeros actos médicos estuvieran inmersos dentro de lo que hoy denominamos entidades quirúrgicas (traumatismos, infecciones, etc...), procesos probablemente frecuentes entre los pueblos primitivos. Uno de los primeros documentos médicos conocido, el papiro de Edwin Smith (1600 a.J.C.) correspondiente al antiguo Egipto, abunda en el problema de las heridas, estableciendo una primitiva clasificación de ellas (BRIEGER, 1974). El progreso de la Cirugía desde aquellos primeros intentos hasta la actualidad ha sido indudablemente monumental, sin embargo debe reconocerse que persisten todavía multitud de situaciones y entidades médicas pendientes de un mejor conocimiento y progreso. Una de ellas, permanente constante a lo largo de la historia de la Cirugía y que todavía hoy da lugar a un sinnúmero de publicaciones y teorías, es la infección quirúrgica.

La problemática de la infección quirúrgica no llegó a adquirir su auténtica dimensión científica hasta la segunda mitad del siglo XIX, de manera subsiguiente al nacimiento de la Microbiología como ciencia. Hasta entonces se había movido en el campo del más puro empirismo provocando en múltiples ocasiones las controversias más dispares. La Cirugía moderna, cimentada sobre el estudio anatómico, cuyo interés resurgió a lo largo del siglo XIV, culminó con la obra de Vesalio en el siglo XVI. Ya de esta época tenemos testimonio de los diferentes criterios a que antes aludíamos acerca del problema de la infección, y así a finales de la Edad Media Guy de Chaüliac, cirujano de Montpellier, recomendaba en sus textos la supuración de las heridas para lograr la curación, mientras que Theodoric y Henri de Mondeville, con acertado criterio, insistieron en la conveniencia de mantenerlas limpias para el mismo fin (BRIEGER, 1974).

Posteriormente a lo largo del Renacimiento y la Epoca Moderna, a pesar de los espectaculares logros que en el campo de la técnica se alcanzaron, se avanzó muy poco en el tema de la infección, siendo buena prueba de ello el mantenimiento de la teoría del *pus laudable* que todavía a mediados del siglo XIX se mantenía con plena vigencia. Es en esta época cuando aparecen ideas renovadoras en la lucha contra la infección quirúrgica, lo cual supone junto con la aparición de la anestesia y la hemostasia el verdadero punto de arranque de la Cirugía actual. Por aquel entonces era norma en las salas quirúrgicas una gran mortalidad, siendo la causa de muerte más frecuente la infección en sus diferentes manifestaciones. Malgaigne publicó a mediados del siglo XIX una estadística de cinco años recogida de hospitales parisinos en la cual la mortalidad quirúrgica alcanzaba el 54%, mientras que Pirogoff, en Rusia, informaba en un estudio similar de dos años de un porcentaje de mortalidad del 39.75% (PESET, 1974).

La teoría del contagio miasmático, que contaba con unos doscientos años de antigüedad, fué generalizándose y en base a ella se comenzó a tomar una serie de primitivas medidas por parte de algunos tocólogos que por entonces se enfrentaban al grave problema de la infección puerperal. White, tocólogo inglés, inicia a finales del siglo XVIII la lucha contra las fiebres puerperales aplicando las teorías de la higiene y preconiza la limpieza escrupulosa de las parturientas. Holmes, en Norteamérica, intuyendo la contagiosidad de la fiebre puerperal, aconsejó que todo médi

co que atendiera casos obstétricos se abstuviera de participar en autopsias de enfermas fallecidas por esta causa, o al menos se abstuviera durante 24 horas, lavándose a fondo y no empleando la misma vestimenta. En Viena, Böer aceptó las medidas propuestas por Holmes, logrando en su clínica un descenso de la mortalidad por infección puerperal hasta cifras del 0.9% (USANDIZAGA SORALUCE, 1974).

A mediados del siglo XIX aparece en Viena la figura del húngaro Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), ocupándose en el estudio anatomopatológico de mujeres fallecidas por infección puerperal. Durante un periodo de cinco años Semmelweis estudió la mortalidad por esta causa en dos clínicas obstétricas, observando una mortalidad casi tres veces mayor en aquélla en la que hacían sus prácticas los estudiantes de medicina, y concluyendo que tal diferencia era significativa. Sospechó que ello se debería a la transmisión por parte de los alumnos de algún material infectivo desde la sala de autopsias a las parturientas, a través de la mano empleada para la exploración. La medida inmediata fué que todos los estudiantes se lavasen y cepillasen las manos exhaustivamente con hipoclorito cálcico tras la autopsia y previamente a la exploración de la parturienta. De esta manera pensaba que se eliminarían de las manos los residuos cadavéricos infectivos, y llegó a afirmar que las fiebres puerperales se debían a la transmisión por el explorador de partículas pútridas procedentes del cadáver (PESET, 1974).

El gran avance en el campo de la infección quirúrgica aparece con los estudios de Lister, a partir de los cuales se establecen los cimientos del concepto actual de infección en Cirugía. Joseph L. Lister (1827-1912) nació en Essex (Inglaterra), graduándose en Medicina en 1852. Estudió Cirugía en Edimburgo con Syme, ocupando la cátedra de Glasgow en 1860 donde llevó a cabo sus estudios sobre la infección de las heridas quirúrgicas. PESET (1974) señala el hecho de que este autor no tuvo noticia de la obra de Semmelweis antes de dar a conocer sus experiencias. BRIEGER (1974) opina que el mayor logro de Lister fue la plena realización y comprensión de los trabajos de Pasteur. Efectivamente, en los años que precedieron a las conclusiones de aquél, el gran científico francés había elaborado su teoría de los microorganismos para las enfermedades infecciosas, demostrando que la fermentación y la putrefacción se debían a microorganismos vivos capaces de reproducirse y procedentes del medio ambiente. Como

conclusión de ello las sustancias putrescibles podrían ser preservadas con el simple hecho de evitar su contaminación por microorganismos. Lister, aplicando estas teorías, intentó luchar contra la putrefacción de los tejidos traumatizados en heridas e intervenciones quirúrgicas, sentando así las primeras bases de la antisepsia y utilizando como antiséptico el ácido fénico cuya capacidad de impedir la putrefacción y evitar el desarrollo de microorganismos había sido demostrada anteriormente (PESET, 1974). En 1867 aparecen en la publicación inglesa "The Lancet" dos trabajos: **"On a new method of treating compound fracture, abscess, etc. with observations on the conditions of suppuration"** y **"On the antiseptic principle in the practice of surgery"**, en los cuales da a conocer sus primeras conclusiones acerca del problema. El propio Lister continuó trabajando a lo largo de su vida en el perfeccionamiento y propagación de su teoría. De esta manera se favoreció en gran medida el avance de la técnica quirúrgica al lograr resultados espectaculares en el tratamiento de heridas graves, fracturas abiertas e infecciones, lo cual permitiría más tarde abordajes quirúrgicos hasta entonces inimaginables.

Koch, unos años después demostró el origen microbiano de las infecciones tanto quirúrgicas como de heridas accidentales, instaurando inmediatamente el concepto de prevención y sentando los pilares de la asepsia (PESET, 1974).

Las posteriores aportaciones que a lo largo de estos años se han ido haciendo en la lucha contra la infección quirúrgica no han hecho sino enriquecer el arsenal y los medios del cirujano en tan interesante campo del saber quirúrgico. La asepsia, plenamente impulsada por profesores tan notables como Bergmann, Halsted y Mickulicz, la aparición de nuevas sustancias antisépticas y por último el descubrimiento de las sulfamidas y los antibióticos han posibilitado en gran medida el alcance de cotas tan elevadas como insospechadas tan solo hace cien años en el desarrollo de la técnica quirúrgica actual.

La infección postoperatoria, durante siglos erigida en verdadera lacra de las salas de cirugía, ha adquirido en nuestros tiempos otra dimensión. Conocemos casi a la perfección su etiología, habiendo conseguido desentrañar aspectos importantes de su mecanismo patogénico, y contamos con algunos medios para prevenirla y atajarla. Sin embargo el problema persiste, y aún con todo constituye hoy en día una de las causas más frecuentes, sino la que más, de morbilidad postoperatoria.

1.1.2.- Actualidad de la infección quirúrgica

La infección continúa siendo hoy día una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en las salas de Cirugía. Es un hecho innegable, a pesar de los logros alcanzados en el campo de la terapéutica y de la medicina preventiva, la prevalencia de la patología infecciosa a nivel del hospital general. Ello ha dado lugar al acuñamiento de un nuevo término que resume toda esta problemática y ocupa un lugar preeminente en la política de un hospital: Se trata del concepto de infección hospitalaria.

Este nuevo término, entendido en toda su amplitud bien como infección cruzada o bien como superinfección, comienza a barajarse en los años posteriores a la segunda guerra mundial. Actualmente, debido en parte a la agresividad de las nuevas técnicas hospitalarias y en parte también al uso frecuente de terapéuticas inmunodepresoras, se detecta un índice creciente de infección nosocomial, con la particularidad de la aparición como agentes etiológicos en multitud de ocasiones de microorganismos oportunistas, cuya capacidad patógena era apenas conocida hace tan solo unos años (GARAU et al., 1978). El microorganismo causal de gran parte de la patología infecciosa en la era preantibiótica fue fundamentalmente el estreptococo, remitiendo posteriormente su preponderancia hacia la década de los cincuenta y apareciendo como agente primordial de aquella época el estafilococo dorado, el cual perdió así mismo su papel protagonista a raíz de la utilización de la penicilina. Debemos señalar el hecho de que ya en estos primeros años de la era antibiótica, se detectó la existencia de cepas de estafilococo resistentes a la penicilina. Una vez resuelto en mayor o menor grado el problema del estafilococo, comenzó a ponerse en evidencia, prácticamente hacia los años sesenta, la aparición de infecciones debidas a Gram negativos, entre los cuales *Escherichia coli*, en tiempos anteriores bien conocido como saprofito, se convirtió en el gran responsable de un buen número de infecciones quirúrgicas, y todavía hoy continúa en multitud de ocasiones evidenciándose su participación como agente causal en las infecciones postoperatorias. Es indudable que no hemos conseguido aún vencer la preponderancia del Gram negativo a nivel hospitalario, pero más alarmante es el hecho de la entrada en el espectro etiológico de nuevos microorganismos patógenos, tales como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*, e incluso de los hongos, estos últimos de frecuente aparición en pacientes

inmunodeprimidos (GARCIA DIAZ, 1977; HENKEL, 1979). GARAU et al. han estudiado en 1978 756 casos de bacteriemias documentadas en la C.S. "Príncipes de España" de Barcelona durante el año 1977, habiendo hallado como agentes etiológicos ocho tipos diferentes de microorganismos Gram positivos y catorce Gram negativos. En 24 casos se detectó la existencia de sepsis polimicrobianas y en 11 más no se especifica el tipo de agente. De los diferentes tipos de microorganismos encontrados, el 100% de los casos de bacteriemias por *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii* fué de origen nosocomial, mientras que no hubo ningún caso de origen hospitalario en las detectadas por *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis* y *Brucella melitensis*.

Recientemente han cobrado importancia otro tipo de microorganismos: Los anaerobios. La infección anaerobia, bien conocida clásicamente en los esporulados del género *Clostridium*, se ha visto ampliamente superada con la aparición de los microorganismos no esporulados, los cuales mantenían hasta hace poco su papel saprofito y en estudios recientes se han revelado como agentes etiológicos de una gran cantidad de infecciones (FELNER y DOWELL, 1971; GORBACH y BARTLETT, 1974a; GORBACH y BARTLETT, 1974b; ENGLAND y ROSENBLATT, 1977; CHAMPAULT et al., 1978). Es preciso insistir en el carácter anaerobio de un gran porcentaje de la flora intestinal normal y por otra parte en su característica saprofitica, la cual se pierde ante diversos factores favorecedores dando lugar a la infección oportunista (GARCIA RODRIGUEZ et al., 1978).

Diversos aspectos de la infección nosocomial han sido estudiados durante estos últimos años por un gran número de autores, lo cual constituye el exponente más fidedigno de la problemática social que el tema encierra. La epidemiología, la patogenia y prevención, y la incidencia socio-económica de esta entidad es motivo de numerosas publicaciones en revistas especializadas. Es prácticamente desde hace unos veinte años cuando se comienza a apreciar la importancia que el problema conlleva a nivel de un aumento en los costos hospitalarios, a través del alargamiento en las estancias y del encarecimiento de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En 1971, el CDC (Center for Disease Control) estadounidense estimó que un 5% de los enfermos hospitalizados desarrollaron una infección hospitalaria, suponiendo un costo adicional por enfermo de 250 dólares. Estudios posteriores fueron con-

firmando la impresión de un agravamiento progresivo de la cuestión. De este modo, el director del CDC informó en el año 1976 que entre un millón a millón y medio de enfermos ingresados en los hospitales estadounidenses alargarían su estancia en una semana cada año, lo cual vendría a suponer un sobregasto de unos mil millones de dólares anuales (POLAKAVETZ et al., 1978). En nuestro medio, se ha calculado hace ya cinco años que la aparición de una infección postoperatoria supondría un aumento en los gastos hospitalarios por enfermo y día de aproximadamente un 15% (GARCIA DIAZ, 1977).

GROSS et al. (1980) han estudiado la evolución hospitalaria de 200 pacientes fallecidos en dos hospitales estadounidenses para valorar la importancia de las infecciones nosocomiales como causa directa o contribuyente de muerte en esos enfermos, encontrando un patrón epidemiológico similar en ambos a pesar de que la asistencia se realiza a distintos tipos de enfermos. En total han relatado 88 casos de infección hospitalaria en 63 pacientes, concluyendo que la infección respiratoria de vías bajas constituyó el proceso predominante en aquellos enfermos, cuyo fallecimiento estuvo directamente causado por la infección o bien favorecido por ella. DASCHNER (1979) en Alemania, ha analizado prospectivamente 25.000 pacientes, de los cuales 2.563 eran quirúrgicos y 611 correspondientes a una unidad de reanimación. El índice porcentual de infección fue del 4.4% en los quirúrgicos, cifra que ascendió a un 29% en los del segundo grupo, en los cuales debe tenerse en cuenta su extrema predisposición a contraer procesos de naturaleza infectiva. Este mismo autor ha revisado un millar de protocolos de necropsia, al objeto de dilucidar la existencia de infecciones hospitalarias, y estudiar si ésta, bien directa o indirectamente, condujo al fallecimiento del portador. La conclusión fue que en un 7.4% de las autopsias revisadas la causa directa del fallecimiento fue la infección nosocomial, mientras que en un 6.3% de los casos constituyó un factor contribuyente importante. Como hallazgos más notables refiere la neumonía, la septicemia, la peritonitis, la meningitis y la hepatitis B. Otra de las conclusiones de sobresaliente interés fue el hecho de que gran cantidad de las infecciones estudiadas, que contribuyeron o causaron la muerte del paciente, fueron adquiridas en las salas de Cirugía (DASCHNER et al., 1978).

En lo referente a la epidemiología del proceso, se ha distinguido dos tipos fundamentales de infección nosocomial. Por

una parte, la infección cruzada, propia del sujeto que a la entrada no padece proceso alguno de carácter infeccioso y que lo adquiere a través de su estancia en el hospital; y por otra la super infección hospitalaria, dentro de la cual se engloba a aquellos sujetos que ya padecían algún tipo de proceso infeccioso en su ingreso, el cual se manifiesta de manera florida durante la estancia en el hospital (GARCIA DIAZ, 1977). Por lo que respecta a este segundo grupo, debe distinguirse a su vez las infecciones de tipo exógeno (infecciones contagiosas clásicas) y las de tipo endógeno (infecciones urinarias y biliares, peritonitis difusas y focales, etc...), siendo estas últimas las que se detectan de manera particularmente frecuente en las salas quirúrgicas (GARAU et al., 1978).

Uno de los temas primordiales dentro del campo de la infección hospitalaria lo constituye la infección quirúrgica. El alto grado de avance en la técnica, la amplia difusión de las maniobras invasivas y la elevada presión asistencial de los tiempos actuales, que conduce al quirófano a un mayor número de enfermos con patologías en muchos casos importantes, condiciona una prevalencia todavía muy elevada de infecciones postquirúrgicas. Se trata de un tema complejo de múltiples variantes interrelacionadas, algunas de ellas bien conocidas y otras en fase de una mejor interpretación.

En cuanto a la frecuencia del problema, se considera que un índice de infección inferior a un 4% en las salas quirúrgicas es lo deseable, mientras que porcentajes superiores a un 10-12% rebasan ya el límite de lo permisible, existiendo un consenso unánime en que ello es motivo de clausura temporal de esas áreas (GARCIA DIAZ, 1977). De cualquier forma, estas cifras están en función de varios factores. En un estudio prospectivo de 481.184 pacientes quirúrgicos llevado a cabo por el CDC estadounidense en 1976 se encontró una frecuencia media de infección nosocomial de un 5%, oscilando este valor dentro de los distintos departamentos quirúrgicos entre un 2 y un 22%, dependiendo del tipo de asistencia realizada en los diferentes servicios (DASCHNER, 1979). DAVIES y COTTINGHAM (1979) han estudiado recientemente el problema infeccioso en enfermos sometidos a cirugía ortopédica encontrando un 8.4% de complicaciones de este tipo sobre un total de 345 enfermos, con la particularidad de que en la mayoría de los casos se trató de infecciones urinarias. Comparando el grupo infectado con uno de control, encontraron una notable prolongación de la

estancia hospitalaria en el primero, aparte de un importante aumento de la carga económica. KLUGE (1979), sin embargo, analizando la curación de heridas ortopédicas en un periodo de diez años, ha encontrado un índice de infección manifiesta tan solo en un 1.4% de casos, lo cual sitúa el problema en su justa medida.

Atendiendo al campo de la cirugía general, DAVIDSON et al. (1971a) han estudiado los factores etiopatogénicos implicados en la infección de una herida operatoria, sometiendo a análisis mil casos y concluyendo que de los varios determinantes hallados, tan solo cinco factores resultan altamente significativos en el desarrollo de la infección: Las intervenciones potencialmente sucias, la existencia de contaminación bacteriana de la herida al final de la intervención, el medio ambiente de las salas (se ha observado mayor índice de infección en las grandes salas tipo "Florence Nightingale"), la edad del enfermo y la duración de la operación. Insistiendo en el análisis de estos cinco factores, encontraron como fundamental el segundo de ellos. La contaminación bacteriana peroperatoria se siguió de un elevado porcentaje de infecciones de la herida en los días subsiguientes. Es indudable que la presencia o no de esta contaminación a lo largo del acto quirúrgico, en una progresiva gradación de valores hace variar de forma significativa la frecuencia de infecciones en los diferentes estudios. De este modo, RENVALL et al. (1980) han encontrado una incidencia de infecciones postoperatorias siete veces más elevada en heridas contaminadas que en heridas limpias. CRUSE y FOORD estudiaron en 1973, 23.649 heridas quirúrgicas, y fruto de ello fue el establecimiento por el U.S. National Research Council de varias definiciones acerca del carácter potencialmente infectivo de las intervenciones, clasificándolas en limpias, limpias-contaminadas, contaminadas y sucias. La tasa de infección postoperatoria encontrada por estos autores varió con el tipo de intervención realizada de la siguiente manera: En operaciones limpias fue del 1.8%, en limpias-contaminadas del 8.9%, en contaminadas del 21.5% y en las sucias del 38.3%, resultados de una alta significación estadística. En un estudio más reciente JONES y McCARTHY (1978) han analizado 13.123 casos de cirugía limpia exclusivamente, habiendo hallado un porcentaje de infección postoperatoria tras extremar las medidas asépticas del 2.06%, lo cual concuerda en gran medida con el resultado anterior. FERREIRA MONTERO et al. (1975) han realizado en nuestro medio un estudio de similares características sobre 512 casos, encontrando un porcentaje global de infecciones del 16.2%,

cifra que si bien puede parecer excesiva, debe tenerse en cuenta la elevada cantidad de cirugía de urgencia y cirugía contaminada incluida. Desglosando su casuística por grupos de edad y también siguiendo los criterios anteriormente expuestos, han hallado índices progresivamente crecientes de infección dependiendo del carácter limpio o contaminado de la intervención. Resultados concordantes en este punto hemos encontrado en estudios de SMITH et al. (1974), BRÖTE et al. (1976) y RENVALL et al. (1980). TOVAR et al. (1980) han estudiado estos factores en la cirugía pediátrica con un resultado totalmente superponible a lo observado en el adulto. Otro de los factores bien conocidos como predisponente a la infección postoperatoria es la avanzada edad y la existencia de trastornos médicos asociados (DAVIDSON et al., 1971a; FERREIRA MONTERO et al., 1975; RENVALL, et al., 1980). SCHECKLER (1978) ha estudiado la infección hospitalaria en un periodo de cinco años a través de 78.057 enfermos, encontrando una incidencia 13.2 veces superior en los pacientes con una patología subyacente fatal, y 3.4 veces superior en aquéllos con algún tipo de patología, con respecto a los casos carentes de otro proceso patológico de base. DAVIDSON et al. (1971a), CRUSE y FOORD (1973) y KOSLOWSKI (1979) han demostrado que la prolongación preoperatoria de las estancias hospitalarias aumenta de modo progresivo el índice de infecciones postoperatorias, estableciendo la hipótesis de que ello tendría lugar a través de la adquisición de microorganismos patógenos hospitalarios. Estos mismos autores y además DOIG y WILKINSON (1976) y RENVALL et al. (1980) han comprobado también un aumento en las infecciones postoperatorias asociado a la prolongación en la duración de las intervenciones. La ortodoxia y la meticulosidad en la técnica quirúrgica es otro de los factores bien conocidos en la prevención de esta complicación (CONDIE y FERGUSON, 1961; KOSLOWSKI, 1979).

El elemento más significativo en el desarrollo de infecciones postoperatorias es por tanto la contaminación bacteriana durante el acto operatorio. BRÖTE (1976) y RENVALL et al. (1980) han estudiado la etiología de la infección de la herida quirúrgica, encontrando como microorganismo predominante tras la cirugía limpia *Staphylococcus aureus*, mientras que tras la cirugía contaminada se ha detectado en un gran número de casos la presencia de *Escherichia coli*. Tales resultados han sido atribuidos al diferente origen de la fuente contaminante. Así, en cirugía limpia la infección sería primordialmente exógena, mientras que en la cirugía

contaminada lo sería fundamentalmente endógena (TOVAR et al., 1980). Consecuencia directa de ello ha sido el intento de llevar a cabo una prevención de la infección en los casos de cirugía potencialmente contaminada, por medio de la administración preoperatoria de antibióticos. Intervenciones quirúrgicas que conlleven apertura del aparato digestivo, urinario o respiratorio se consideran dentro del espectro de las contaminadas, variando su gradación en función del tipo de proceso patológico subyacente (CRUSE y FOORD, 1973). GATEHOUSE et al. (1978) han estudiado preoperatoriamente la flora de los aspirados gástricos en sujetos sanos, y en portadores de úlcera duodenal, úlcera gástrica y carcinoma gástrico, observando un progresivo aumento en el recuento de colonias por este orden, lo cual concuerda con el grado de alteración del pH gástrico, y habiendo comprobado la presencia de sepsis de tipo endógeno únicamente en aquellos enfermos cuyo recuento total de microorganismos fue superior a los cinco millones por mililitro de aspirado.

Potencialmente más sucia es la cirugía que actúa sobre el intestino grueso. Varios autores (EVERETT et al., 1969; DAVIDSON et al., 1971b; JACKSON et al., 1971; BURTON, 1973) han revisado el problema infeccioso en enfermos sometidos a cirugía de colon, encontrando una incidencia excesivamente alta con respecto a este punto en este tipo de cirugía. ALTEMEIER et al. (1968), CLARKE et al. (1977), FEATHERS et al. (1977) y FIDDIAN (1978) han demostrado concluyentemente la utilidad de la antibioterapia preoperatoria en cirugía colorrectal al obtener una incidencia de sepsis postoperatorias significativamente disminuída con el empleo del método. Esta práctica ha dado lugar a resultados satisfactorios en otro tipo de cirugía, como han demostrado los estudios de STONE et al. (1976) en cirugía digestiva, los de GORBACH (1975) en el campo de la cirugía ginecológica y los de WILSON et al. (1975) en la cirugía ortopédica.

Un punto de notable actualidad en las infecciones quirúrgicas lo constituye la infección por anaerobios. Microorganismos hasta hace poco etiquetados de saprofitos y con gran sensibilidad a los antibióticos, se han revelado en esta última década como agentes notablemente virulentos capaces de originar una patología importante dentro del ámbito hospitalario (GARCIA RODRIGUEZ et al., 1978). ALTEMEIER en 1938 ya llamó la atención sobre el pus maloliente que se origina en este tipo de infecciones, característica clínica notable de la infección anaerobia y que contrasta con

la ausencia de olor de la infección por *Escherichia coli*. LOVESIO y MOLTENI (1980) coincidiendo con otros autores (FELNER y DOWELL, 1971; GORBACH y BARTLETT, 1974a; GORBACH y BARTLETT, 1974b; ENGLAND y ROSENBLATT, 1977) han observado el actual incremento de este tipo de procesos con especial incidencia en el área de la cirugía abdominal, tanto digestiva como ginecológica. Hoy día se acepta que la causa más importante de infección intraabdominal postquirúrgica es el anaerobio no esporulado. LEIGH et al. (1974), y LEIGH (1975) sostienen la tesis de que resultados discordantes se deben a errores en los métodos de cultivo e identificación. GORBACH y BARTLETT (1974b) han señalado un porcentaje del 90-96% de incidencia de anaerobios en infecciones intraabdominales en pacientes en los que tuvo lugar la apertura del aparato digestivo. De cualquier forma la infección anaerobia no es privativa de la cavidad peritoneal. GALPIN et al. (1976) han descrito un 50% de bacteriemias por anaerobios sobre 16 casos de úlceras por decúbito infectadas con sepsis subsiguiente. TALLY Y GORBACH (1979) inciden en la existencia de ciertos factores predisponentes, cuales son: El compromiso del aporte sanguíneo, la desvitalización de tejidos e incluso la destrucción tisular, y el antecedente de una infección aerobia o viral anterior. Tales circunstancias originarían un medio de bajo potencial de óxido-reducción favorable para el desarrollo del anaerobio.

1.2.- SISTEMAS DE DEFENSA

Una vez puesta la vista sobre la infección, y atendiendo al inmenso número y variedad de agentes capaces de desencadenar este tipo de patología, hay un hecho que llama la atención por sí solo. Sabido es que nuestro entorno vital está profusamente colonizado por microorganismos (bacterias, virus, hongos, protozoos) en contacto directo con el ser humano. Sin embargo el proceso infeccioso viene a desarrollarse en relativamente pocas ocasiones, existiendo una correlación agente-infección escasa. Ello es debido a la existencia a nivel del organismo de un complejo sistema de defensa ante tales agresores. Baste como ejemplo recordar que aproximadamente 10^{14} microorganismos colonizan nuestro aparato gastrointestinal, en comparación con las 10^{13} células que se estima forman el organismo humano (HOWARD, 1980). Este sistema que se encarga de la defensa se le conoce en líneas generales

como sistema inmunitario, habiendo adquirido su interés actual a partir del desarrollo de la Microbiología como ciencia, y constituyéndose como una rama con entidad propia dentro de la Medicina moderna.

Se trata de un complejo mecanismo de individualización del sujeto, cuyo asiento anatómico no se restringe a un órgano o sistema concreto, sino en el que participa la práctica totalidad del organismo. Existen múltiples definiciones de su cualidad, todas ellas ajustadas a su función defensiva: Conjunto de mecanismos adquiridos de manera natural o artificial cuya función es preservar la individualidad del huésped, y que se desencadenan ante sustancias extrañas con la finalidad de eliminarlas o inactivarlas. Así pues podemos considerarlo como un reflejo teleológico de conservación, cuyo brazo aferente sería el agente invasor, el cual originaría una respuesta efectora defensiva, a través de unos mecanismos de reconocimiento con capacidad para identificar lo propio y respetarlo.

Los mecanismos que integran la respuesta defensiva son múltiples y ampliamente dispersos en la economía. No creemos sea éste el lugar para hacer un estudio exhaustivo de ellos, pero sí para repasarlos y entrar en una visión de conjunto del proceso.

1.2.1.- Mecanismos inespecíficos de defensa

1.2.1.1.- Barreras físicas

Dentro de ellas debemos considerar la piel y las mucosas. Se trata del órgano de revestimiento de todo el organismo en contacto con el mundo exterior, donde se da la relación microorganismo-huésped. Sus características histológicas varían dependiendo de la zona donde se halla. Su característica común es la propiedad de impermeabilidad, sin embargo sus mecanismos coadyuvantes son diferentes de una zona a otra.

La piel es un tejido pluriestratificado y queratinizado, cuya sequedad es un mal medio para el crecimiento bacteriano. Por otra parte, la secreción sebácea da lugar a un pH bajo, condiciones en las cuales no sobreviven algunos de los agentes patógenos (HEGGERS, 1979; HOWARD, 1980).

Las mucosas constituyen el órgano de revestimiento de la superficie interna y su estructura histológica varía en función del órgano que tapizan. Poseen también ciertos mecanismos

coadyuvantes como son en la mucosa respiratoria los cilios y la secreción de moco, en la mucosa orofaríngea la secreción salivar, en la gástrica el bajo pH de su contenido, en la intestinal los movimientos peristálticos y en la urinaria el pH bajo de la orina y el efecto de arrastre de la propia orina (HOWARD, 1980).

Independientemente de estos mecanismos puramente físicos, se han descrito otros de diferente tipo, como son:

- La secreción de un factor enzimático conocido como lisozima (muramidasa), con capacidad de atacar los mucopéptidos de la pared de múltiples bacterias (DRUTZ, 1978). Su presencia ha sido detectada muy ampliamente en la piel (HEGGERS, 1979), en las mucosas digestiva y respiratoria de tractos superiores y en la secreción lacrimal (HOWARD, 1980).
- La presencia también ampliamente extendida de **inmunoglobulinas de secreción tipo IgA**, cuyo mecanismo de actuación debe ser incluido en los de tipo específico, y con efectos notables en la protección antiviral y también bacteriana (DRUTZ, 1978).
- Por último debe señalarse el papel que juega la **interferencia bacteriana** en su vertiente de competición por nutrientes, y en la secreción de sustancias inhibidoras del crecimiento de otras especies (bacteriocinas). De esta forma, la flora saprofita que coloniza la superficie se constituye en múltiples ocasiones en un mecanismo más de la defensa antiinfecciosa (HOWARD, 1980).

1.2.1.2.- Mecanismos generales inespecíficos

Dentro de ellos queremos hacer mención rápida de tres circunstancias que condicionan diversos aspectos de la defensa del huésped:

- **La fiebre:** Su papel no está todavía claramente dilucidado pero parece ser que la elevación de la temperatura produce un medio inhóspito al microorganismo favoreciendo los mecanismos de la respuesta inflamatoria (HEGGERS, 1979).
- **El estado nutricional:** Es conocido su papel en la defensa desde hace varios años, al haberse observado la gran relación existente entre desnutrición y procesos infecciosos (PIETSCH y MEAKINS, 1979).

- **El interferón:** Se trata de una proteína de bajo peso molecular que protege a la célula de la infección viral mediante el bloqueo de la replicación del virus. Se sintetiza a nivel de la célula infectada, y su función inmunológica es fundamentalmente profiláctica sobre otras células (DRUTZ, 1978).

1.2.1.3.- Respuesta celular de tipo inespecífico

Esta respuesta entra en juego en el momento en que el microorganismo invasor ha superado los mecanismos físicos anteriormente descritos, constituyendo lo que ya clásicamente se conoce como respuesta inflamatoria. Los mecanismos íntimos del proceso no están todavía aclarados en su extensión absoluta, si bien hechos experimentalmente comprobados demuestran una alta complejidad de la respuesta, en cuya fisiopatología participan integrados prácticamente todos los factores de la defensa.

El hecho primordial de este proceso está representado por la fagocitosis que consiste en la incorporación de partículas extrañas al citoplasma celular, con su posterior destrucción o inactivación. Este proceso, eje principal de la defensa del huésped, ha sido intensamente analizado, observándose como prácticamente la totalidad de los mecanismos inmunitarios vienen a formar parte de él y de alguna manera facilitan su consecución. Dos son las líneas celulares con capacidad fagocítica fundamental: En primer lugar los leucocitos polimorfonucleares, y en segundo las células de la línea monocito-macrófago (HOWARD, 1980).

El leucocito polimorfonuclear es uno de los principales agentes de la defensa antibacteriana y antifúngica, como demuestra el hecho de la incrementada susceptibilidad infecciosa en síndromes granulocitopénicos. Su síntesis tiene lugar a nivel de la médula ósea, donde se aloja la célula pluripotencial capaz de ser estimulada ante la infección y movilizar gran cantidad de células de este tipo a la periferia (ALEXANDER, 1974).

Las células de la línea monocito-macrófago constituyen el segundo grupo de fagocitos, cuya actividad fisiológica ha captado en los últimos años gran interés, habiéndose desentrañado en buena medida su papel dentro de los procesos inmunitarios (EISEMAN, 1977). Dentro de este grupo celular deben distinguirse dos variedades fundamentales. En primer lugar existe un grupo de fagocitos mononucleares circulantes en sangre periférica: Son los

monocitos. Su origen es a partir de precursores de la serie blanca de médula ósea. En segundo lugar tenemos los macrófagos hísticos. Algunos de ellos están dispersos en los tejidos, y otros son fijos, presentando cierto grado de diferenciación funcional (sinusoide hepático, alvéolo pulmonar, glía cerebral, sinusoide esplénico, etc...) (TERRITO y CLINE, 1977). Su origen parecer ser doble: Por una parte se originarían a partir de los monocitos sanguíneos, y por otra a través de la proliferación local de los propios macrófagos (LOPEZ BORRASCA et al., 1978). Su función que clásicamente se interpretó como defensa ante microorganismos capaces de sobrevivir intracelularmente (DRUTZ, 1978) ha sido actualmente desbordada. Se sabe que participan en la captación de antígenos para su procesamiento y posterior presentación a los linfocitos, con el consiguiente incremento de inmunogenicidad de esta sustancia y aumento de la respuesta defensiva (TERRITO y CLINE, 1977; CLINE et al., 1978).

1.2.2.- Mecanismos específicos de defensa

Estos mecanismos se traducen a nivel biológico en dos respuestas de tipo efector tras la agresión del agente extraño. Por una parte presenta una respuesta humoral y por otra una celular. La célula encargada de llevar a efecto estos fenómenos es el linfocito. Hasta unos 25 años atrás no ha sido bien conocida su función, habiéndose considerado durante mucho tiempo como una célula indefinida y mal identificado su funcionalismo biológico. El arranque de los actuales conocimientos se debe a la comprobación de su capacidad de división, habiéndose observado posteriormente la secreción de anticuerpos y sustancias activas que se denominan linfokinas. Unos años más tarde, en 1962, se consigue identificar dos tipos de poblaciones linfocitarias, interrelacionadas pero con función diferente. Las actuales técnicas de laboratorio han permitido la identificación de subpoblaciones dentro de estos dos grandes grupos, con funciones específicas (LOPEZ BORRASCA et al., 1978).

El linfocito, en general, es una célula detectable en sangre periférica y en los órganos linfoides, cuyo precursor se halla en la médula ósea durante la vida postfetal. Tras su división y diferenciación se inicia la emigración hacia los órganos linfoides, proceso a través del cual adquieren su inmunocompetencia.

La maduración se va a llevar a cabo a nivel de los llamados órganos linfoides centrales, representados clásicamente por el timo y la bolsa de Fabricio de las aves. El equivalente de dicha bolsa de Fabricio no ha sido identificado hasta la fecha actual en los mamíferos, postulándose que su localización podría darse a nivel del tubo digestivo, aunque se reconoce a la médula ósea como el órgano generador y madurador de linfocitos B. El timo es un órgano linfoepitelial, a cuyo nivel tiene lugar la maduración de los linfocitos T. Los linfocitos, inmunocompetentes tras su procesamiento en los órganos centrales, van a pasar a los órganos linfoides periféricos en los que se localizan en áreas específicas denominadas áreas T- o B-dependientes (DRUTZ, 1978).

Otra característica de interés del linfocito es el tener establecida una circulación linfática a través del conducto torácico, cuya función primordial es ejercer una continua vigilancia frente a posibles antígenos, y efectuar un reclutamiento de células inmunocompetentes (LOPEZ BORRASCA et al., 1978).

1.2.2.1.- Respuesta humoral

1.2.2.1.1.- La célula B

La respuesta humoral es llevada a cabo por las células B (bursa-dependientes). Hoy se sabe que en esta respuesta participa también la célula T, la cual coopera con la célula B a través de una señal que originará la secreción del anticuerpo (EISEMAN, 1977).

La consecuencia directa de una adecuada estimulación de la célula B va a ser la activación y transformación en una célula con acentuados caracteres juveniles, cuya división da origen a dos: Una de ellas será una célula memoria, mientras que la otra será la célula efectora, el plasmocito, cuya actividad final será la secreción a nivel de su retículo endoplásmico del anticuerpo (LOPEZ BORRASCA et al., 1978).

El mecanismo íntimo por el cual se produce la activación de la célula B es algo no totalmente aclarado hasta la actualidad. No se conoce todavía qué tipo de señal es la que moviliza células B de la médula ósea, pero sí se conocen algunos de los factores estimuladores y de control de la síntesis de anticuerpos. EISEMAN (1977) ha señalado varios factores que deben coincidir en la estimulación de la célula B: En primer lugar la interacción

del antígeno con un receptor de membrana, en segundo lugar una señal de tipo inespecífico bien a través del antígeno directamente o bien a través de una célula T (tipo inductor), y por último la presencia de partículas C3d o C3b del sistema del complemento ligadas a la célula B. El control de la síntesis de anticuerpos se daría a través de un mecanismo de feedback dependiente de la propia tasa de anticuerpo segregado. HAYNES y FAUCI (1977) han observado además actividad supresora de células T sobre la síntesis de inmunoglobulinas, concluyendo con ello la existencia de un mecanismo regulador de tipo celular.

El efecto final de esta sucesión de pasos va a ser la presencia en el plasma del anticuerpo, el cual reaccionará con el antígeno, en presencia del complemento, dando lugar a su inactivación.

1.2.2.1.2.- Inmunoglobulinas

Constituyen las proteínas de secreción de las células B activadas (plasmocitos), es decir los anticuerpos. Su nombre responde al hecho fundamental de su acción biológica: Su participación en los procesos inmunitarios.

Se trata de un grupo heterogéneo de glucoproteínas, constituídas en un 82-96% de polipéptidos y en un 4-18% de hidratos de carbono, que viene a representar el 20% de la fracción proteínica total del plasma (WANG, 1978). GRABAR (1978) y NISONOFF (1977) han señalado en un repaso histórico dos hitos en la investigación de estas proteínas plasmáticas: La atribución de la actividad anticuerpo a la fracción gamma del proteinograma y la demostración de que la molécula de anticuerpo está formada por varias cadenas polipeptídicas. Actualmente el cuadro es mucho más claro, habiendo sido descrita en gran medida la configuración molecular y habiéndose correlacionado satisfactoriamente diversos aspectos de su morfología con la función.

La molécula de inmunoglobulina consta en su unidad básica de cuatro cadenas polipeptídicas: Dos de ellas son las llamadas cadenas H (pesadas) y las otras dos, cadenas L (ligeras). Su peso molecular es aproximadamente de 50.000 a 75.000 para las cadenas H y alrededor de 25.000 para las cadenas L. Todas ellas se hallan unidas mediante enlaces disulfuro (SAN MIGUEL et al., 1978). Dentro de cada cadena polipeptídica existe una región constante en disposición de aminoácidos y otra región varia-

ble que coincide con el grupo aminoterminal, y es la que confiere especificidad a la molécula. Dentro del monómero de la proteína debe considerarse que la configuración y secuencia de aminoácidos en las cadenas H y L es idéntica entre sí (NISONOFF, 1977). Otro hecho de interés es su configuración espacial, pues se ha observado que las cadenas de aminoácidos no se disponen linealmente, sino en las tres dimensiones dando origen a formaciones globulares que se denominan dominios (WANG, 1978).

De gran interés en el conocimiento de la molécula ha sido la observación de la acción de diversas enzimas sobre el monómero de la inmunoglobulina G. Así, se sabe que la papaína produce una rotura molecular cuyo resultado es la obtención de tres fragmentos, dos de ellos iguales y un tercero diferente. A los dos primeros se les ha denominado Fab, debido a que en su extremo aminoterminal (región variable) acontece la unión con el antígeno, mientras que el tercero, fragmento Fc o cristalizabile, no posee capacidad de fijación al antígeno, pero presenta otra propiedad interesante, cual es su capacidad de activar la fracción Clq del complemento (NISONOFF, 1977). La acción de la pepsina, por otra parte, da origen a un fragmento grande F(ab')₂ y a pequeños péptidos. El fragmento F(ab')₂ está constituido por los dos fragmentos Fab y la llamada región bisagra (WANG, 1978) (Fig. 1).

Hasta la fecha actual se ha conseguido identificar cinco grupos de inmunoglobulinas diferentes en función de la porción constante de las cadenas pesadas: Inmunoglobulina G, A, M, D y E. En lo que respecta a las cadenas ligeras sólo se han identificado dos variantes: Cadenas kappa y cadenas lambda (SAN MIGUEL et al., 1978).

Lo descrito corresponde a la estructura del monómero de la inmunoglobulina, sin embargo la detección in vivo se observa en varias circunstancias en forma de polímero. Así, la inmunoglobulina M se presenta en forma de pentámero y la inmunoglobulina A suele encontrarse en forma de dímero y ocasionalmente en forma de trímero (NISONOFF, 1977). La polimerización se efectúa por acción de una cadena polipeptídica de peso molecular aproximado de 15.500 que se ha denominado **cadena J** en atención a su función biológica (SAN MIGUEL et al., 1978).

La acción fundamental de las inmunoglobulinas es la constitución de los anticuerpos, y como tal pueden detectarse en el plasma en forma libre, combinada al antígeno y también adsor-

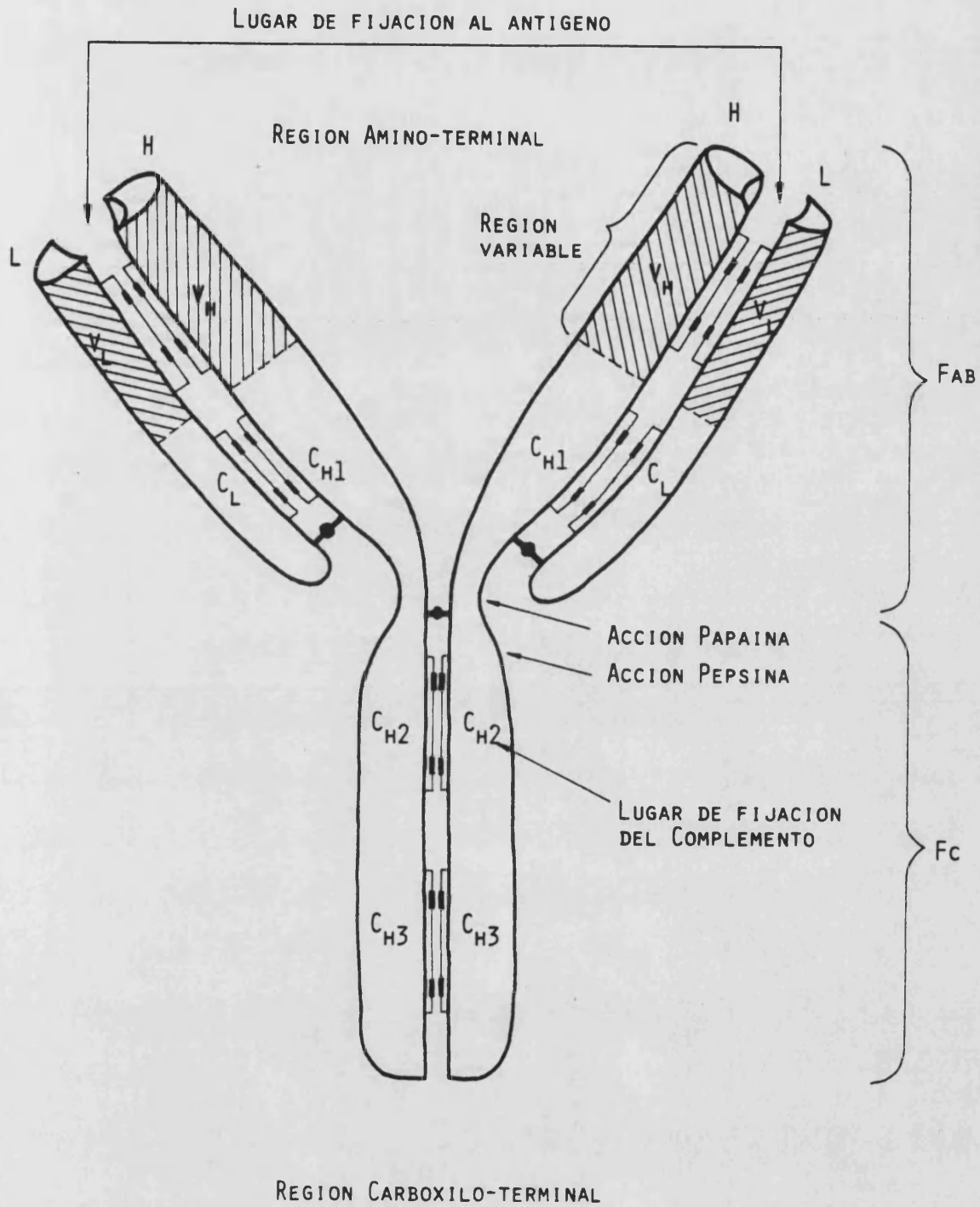


Figura 1.- Estructura del monómero de inmunoglobulina G.

bidas a la membrana de ciertas células con papel en la defensa del huésped merced al fragmento Fc (linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos) (WANG, 1978).

Las cinco variedades de inmunoglobulinas son:

- Inmunoglobulina G: Constituye la porción más amplia de las inmunoglobulinas séricas representando alrededor del 75% de todas ellas. Su peso molecular es aproximadamente de 150.000, y se han identificado cuatro subclases: IgG 1, IgG 2, IgG 3 e IgG 4 (WANG, 1978). Participan de manera primordial en la respuesta humoral secundaria y es la única capaz de atravesar la barrera placentaria, siendo por lo tanto la inmunoglobulina fundamental de la defensa del recién nacido. Posee también la capacidad de activación del complemento, sobre todo las subclases IgG 1 e IgG 3 (MORELL et al., 1978).
- Inmunoglobulina A: Se encuentra en el suero en forma de monómero y polímero, constituyendo aproximadamente el 15% de todas las inmunoglobulinas (WANG, 1978). El peso molecular del monómero es similar al de la inmunoglobulina G, y su propiedad más representativa es la de estar presente en diversas secreciones orgánicas (saliva, lágrimas, secreciones del árbol respiratorio y aparato urogenital), donde ejerce un importante papel en la defensa, al parecer impidiendo la adhesión de microorganismos a las mucosas (HOWARD, 1980).
- Inmunoglobulina M: Su peso molecular es de 900.000, encontrándose en el plasma en forma de pentámero, y constituye alrededor del 10% de todas las inmunoglobulinas (WANG, 1978). Su papel inmunológico más definido es la constitución de los anticuerpos presentes en la respuesta humoral primaria. Tienen capacidad así mismo de activar el complemento por su vía clásica, e inducen junto con las inmunoglobulinas G la mayor parte de las actividades propias del anticuerpo circulante, cuales son la defensa antibacteriana, antivírica y antitóxica (SAN MIGUEL et al., 1978).
- Inmunoglobulina D: Entra dentro del grupo de las inmunoglobulinas peor conocidas, siendo su cuantía plasmática en el adulto normal mínima. Su papel inmunológico no está todavía suficientemente dilucidado, habiéndose detectado

junto con las inmunoglobulinas M en la superficie de los linfocitos B, y postulándose por tanto que pudieran intervenir en los mecanismos de activación y supresión linfocitaria (WANG, 1978).

- Inmunoglobulina E: Su concentración en el plasma es la más baja de todas y su papel inmunológico se halla radicado en los fenómenos de hipersensibilidad humoral, siendo la responsable directa de la reacción anafiláctica (WANG, 1978). Se ha detectado también incrementos de su tasa plasmática en procesos de naturaleza parasitaria (SAN MIGUEL et al., 1978).

Como consecuencia de la liberación del anticuerpo varias son las acciones que se desarrollan a nivel general, cuales son en primer lugar la actividad antitóxica ante sustancias originadas por diversos microorganismos cuyos representantes clásicos son el bacilo diftérico y el tetánico. También desencadenan en colaboración con el sistema del complemento los mecanismos de ataque a la pared celular del microorganismo. Otra de las acciones fundamentales es la facilitación del proceso de opsonización, cuya consecuencia será una fagocitosis en condiciones óptimas (HEGGERS, 1979). EISEMAN (1977) ha señalado por último una acción facilitadora de la secreción de linfocinas por parte de los linfocitos T activados.

1.2.2.2.- Respuesta celular: La célula T

El mediador de la respuesta celular va a ser el linfocito T (timo-dependiente). Esta célula se caracteriza inmunológicamente por la capacidad de formar rosetas en presencia de hematíes de carnero (JONDAL et al., 1972; WYBRAN et al., 1972). Son los linfocitos predominantes en sangre periférica y linfa, su vida media es larga, siendo un gran porcentaje de ellos células de memoria inmunológica (EISEMAN, 1977). Su activación a través de los estímulos antigénicos adecuados va a originar un proceso de transformación superponible al del linfocito B, cuyo efecto final será la aparición de una célula de memoria inmunológica y una célula efectora (LOPEZ BORRASCA et al., 1978). El papel inmunológico de esta célula no es simple. Hoy día se conoce perfectamente la existencia de toda una gama de posibilidades funcionales, que han dado lugar a una división de subpoblaciones dentro del propio

linfocito T.

En primer lugar se ha descrito un grupo de escasa cantidad de células, cuya función hoy por hoy no está bien definida pero se las ha observado concentradas a nivel del foco inflamatorio. A este grupo celular se le ha denominado **células nulas** (EISEMAN, 1977). BALCH (1979) ha señalado que estas células no poseen inmunoglobulinas de superficie ni receptores en roseta E. En algunas de ellas se ha detectado capacidad citotóxica anticuerpo-dependiente.

En los últimos años se ha logrado plenamente la identificación de tres grupos de células T diferentes y con función específica:

- Célula T citotóxica: Su acción consiste en la destrucción de células diana a través del contacto directo, tras el reconocimiento de los antígenos de superficie. Esta capacidad es independiente de la activación de los fagocitos y del complemento, y tiene un papel primordial en la defensa antivírica y en el rechazo del injerto (CEROTTINI, 1977). PAPE et al. (1977) han observado la destrucción de células tumorales cultivadas a través de este mecanismo.

Varios autores (BRIER et al., 1975; SHORE et al., 1977; FUSON et al., 1978; ADES et al., 1979) han comunicado la existencia de un efecto citotóxico celular mediado por el linfocito T de tipo anticuerpo-dependiente, observando que la agresión a la célula diana se lleva a cabo tras interaccionar ésta con un anticuerpo específico. En este sentido SAAL et al. (1977) han comprobado la destrucción de células tumorales por linfocitos T citotóxicos en cooperación con inmunoglobulinas G.

- Célula T inductora o facilitadora: Se trata de una célula colaboradora en la función de otros linfocitos. De esta manera, se ha comprobado que existe una cooperación con el linfocito B en la génesis de inmunoglobulinas, y con otras células T para la maduración de linfocitos citotóxicos. Su acción es entendida pues como una amplificación de ciertos aspectos de la respuesta inmunológica (EVANS et al., 1977).
- Célula T supresora: Forman un grupo celular que ha despertado en fechas recientes el interés de múltiples autores (MORETTA et al., 1977b; WALDMANN y BRODER, 1977; MORETTA et al., 1978) debido a su función reguladora sobre linfocitos

B y T, lo cual ha generado el nuevo concepto de que un tipo específico de inmunodeficiencia podría responder a un exceso de actividad de este grupo celular (SIEGAL et al., 1976; MORETTA et al., 1977a; WALDMANN, 1977). El mecanismo exacto de tal regulación se desconoce, pero existe la impresión de que no es único sino múltiple (BALCH, 1979).

Otra de las propiedades de la célula T activada es la liberación de una serie de factores humorales con diversos efectos facilitadores de la reacción defensiva, que se han denominado **linfokinas**. Son varias las sustancias identificadas entre las cuales cabe señalar por su interés el SMAF (factor específico de activación del macrófago), el MIF (factor inhibidor de la migración del macrófago), el factor quimiotáctico de células mononucleares y la linfokina mitógena, cuya acción da lugar a la transformación blástica de los linfocitos (EISEMAN, 1977). MACKLER et al. (1974) y ROCKLIN et al. (1974) han demostrado que el linfocito B activado también es capaz de sintetizar linfokinas.

1.3.- SISTEMA DEL COMPLEMENTO

1.3.1.- Generalidades

El sistema del complemento es un complejo sistema de proteínas plasmáticas que viene a erigirse como el mediador humoral primario de las reacciones antígeno-anticuerpo (COOPER, 1978). Su conocimiento se remonta un siglo atrás, al describir BUCHNER (1889) por primera vez la capacidad que poseía el suero fresco de destruir ciertas bacterias, capacidad que atribuyó a una sustancia que denominó alexina. Unos años más tarde es comprobada la intervención de esta sustancia en la lisis del vibrión colérico y en la de hematíes previamente sensibilizados con un antisuero específico (BORDET, 1896; BORDET, 1898). Estudios posteriores de EHRLICH y MORGENROTH (1900a, b) confirman plenamente los hallazgos anteriores, instituyéndose definitivamente la denominación de complemento para la sustancia descrita. Ya en esta etapa inicial se establecieron ciertas características importantes de lo que hoy conocemos como reacción antígeno-anticuerpo. Se observó la capacidad del anticuerpo de combinarse con su antígeno sin necesidad del complemento, observándose además la incapacidad de esta sus-

tancia de llevar a cabo su acción citolítica en ausencia de anticuerpo específico. Por otra parte, se estableció también la característica de termolabilidad e inespecificidad inherente al sistema del complemento (BORDET, 1896).

FERRATA (1907), al obtener dos componentes distintos por diálisis, es el primer autor que incide en la complejidad del sistema al demostrar que éste no está compuesto por una única sustancia. Investigaciones posteriores confirmaron esta complejidad al demostrar la existencia de cuatro fracciones diferentes, lo que motivó la instauración de la terminología actual, en la cual se designa a los componentes mediante la letra C seguida de un número que corresponde al orden de su descripción. Los conocimientos, tan rápidamente acumulados durante esta primera etapa, persistieron en este punto hasta la década de los cincuenta, en la que sufrieron su definitivo empuje a partir del desarrollo de las técnicas de fraccionamiento de las proteínas séricas, mediante las cuales ha sido posible comprobar en toda su magnitud la complejidad del sistema (PORTER, 1977).

LEPOW et al. (1963) demostraron que la fracción C1 no es una proteína simple, sino que se compone de tres subfracciones proteicas que denominaron C1q, C1r y C1s. Los estudios inmunológicos de MAYER (1973) y MÜLLER-EBERHARD (1975) han puesto de manifiesto que el sistema comprende en esencia nueve fracciones proteicas, cuya nomenclatura sigue el orden de su descubrimiento. Actualmente se sabe que la complejidad es aún mayor, estimándose que por lo menos unas veinte proteínas química e inmunológicamente diferentes están imbricadas en el correcto funcionalismo del sistema (PORTER, 1977). Las diferentes proteínas se encuentran en el plasma en forma de precursores inactivos, precisándose para su activación una reacción de complemento en la que cada componente activado se constituye en enzima activador del siguiente, originando una reacción en cascada que conduce con la activación final de la fracción C9 a la lisis bacteriana o celular a través de una lesión irreversible de la membrana (MÜLLER-EBERHARD, 1968).

PILLEMER et al. (1954) describieron una segunda posibilidad de activación del complemento, la cual patea la primera fase del sistema de activación clásico iniciando la secuencia a nivel del componente C3, a partir del cual el mecanismo es similar al anterior. Esta nueva forma de activación, que se conoce con el nombre de vía alterna o sistema de la properdina, no precisa

para su puesta en marcha de la reacción antígeno-anticuerpo, siendo desencadenada bien inmunológicamente, por medio de las inmunoglobulinas A, o bien G y E humanas, o también por estímulos no inmunológicos como ciertos polisacáridos complejos, lipopolisacáridos y enzimas semejantes a la tripsina (MÜLLER-EBERHARD 1975) (Fig. 2).

El descubrimiento de varias proteínas séricas más que actúan como mecanismos de control, modulando y limitando la activación del sistema, ha venido a completar el espectro de conocimientos actuales sobre el complemento. Su papel biológico es hoy día mucho más amplio que el primitivo concepto de mediador en la reacción de citólisis, participando activamente en los procesos inflamatorios y de defensa inmunológica y estando así mismo intensamente ligado a la patología mediada por inmunocomplejos (LEON GIL et al., 1980).

1.3.2.- Mecanismo de acción

La máxima importancia de la acción biológica del complemento reside en los procesos que acontecen a partir de la activación de la fracción C3 hasta lograr la de C9, lo que conlleva la lisis celular. Se han establecido claramente dos vías de activación diferentes: La **vía clásica** cuyo punto de partida es la reacción antígeno-anticuerpo, y la **vía alterna** que no precisa de la citada reacción para su iniciación.

Ambas vías convergen por diferente secuencia en la activación de C3, a partir del cual las reacciones son comunes. También ciertas enzimas séricas y celulares no propiamente pertenecientes al sistema pueden dar lugar a su activación directamente a partir de C3, y sin participación de factores reaccionantes iniciales. Entre tales fermentos capaces de este tipo de activación adquieren particular importancia la plasmina y algunas enzimas lisosómicas (BATLLE et al., 1977; COOPER, 1978) (Fig. 2).

1.3.2.1.- Vía clásica de activación de C3

El punto de partida de esta vía lo constituyen los agregados de inmunoglobulina G o inmunoglobulina M particularmente en forma de complejos antígeno-anticuerpo, a los que se liga la fracción Clq a nivel del fragmento Fc de la inmunoglobulina, dando inicio con ello a la activación (COOPER, 1978). Hoy día se co-

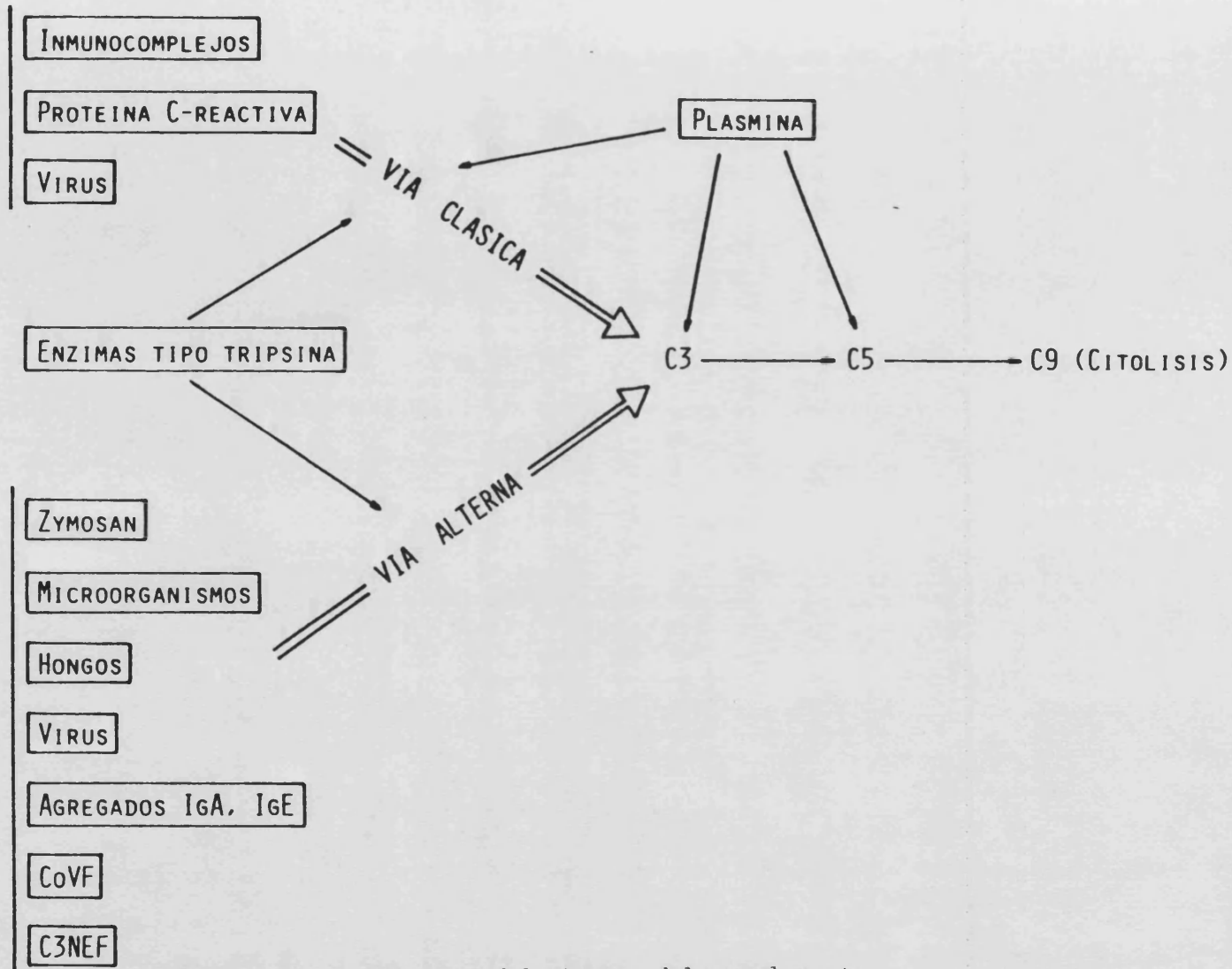


Figura 2.- Activadores del sistema del complemento.

noce bien que esta vía clásica no sólo es puesta en marcha por inmunocomplejos, sino también por sustancias bien diferentes. La plasmina y ciertas enzimas semejantes a la tripsina pueden dar lugar a la activación por medio de una acción proteolítica directa sobre C1r (ZICCARDI y COOPER, 1976). Diversos autores han comprobado la activación de esta vía por la proteína C reactiva (KAPLAN y VOLANAKIS, 1974; SIEGEL et al., 1974; CLAUS et al., 1977). BARTHOLOMEW et al. (1978) han observado también la activación de esta vía inducida por la membrana viral de oncornavirus.

El estudio de la vía clásica de activación ha sido realizado en gran medida a través de la reacción de hemólisis, debido fundamentalmente a las facilidades que ella aporta: Material de fácil obtención, homogéneo y rico en antígenos de superficie, dando lugar su destrucción a la liberación de hemoglobina, cuya cuantificación es simple con el empleo de la espectrofotometría (LEON GIL et al., 1980).

Una vez producida la interacción antígeno-anticuerpo y la unión de la fracción C1q del complemento a nivel del fragmento Fc de la inmunoglobulina va a ponerse en marcha la secuencia de activación progresiva que dará lugar a la destrucción celular. Es notable el hecho de que tan solo una molécula de inmunoglobulina M es capaz de fijar el complemento, mientras que para la activación a través de la inmunoglobulina G se precisa la existencia de dos moléculas próximas de esta inmunoglobulina, resultando como consecuencia de ello que la capacidad lítica de la inmunoglobulina M es manifiestamente mayor que la de la inmunoglobulina G (MÜLLER-EBERHARD, 1968). Dentro de esta clase concreta de inmunoglobulina la variedad IgG 3 es la más activa, mientras que la IgG 4 es prácticamente inoperante a nivel de esta vía (COOPER, 1978). C1 no se trata, como anteriormente hemos indicado, de un compuesto simple, sino que a su vez está formado por tres moléculas proteicas cuya unión es mantenida por un enlace dependiente del ión Ca^{2+} . En condiciones normales se encuentra en el plasma formando una macromolécula, aunque su disociación es sencilla si se elimina el calcio (PORTER, 1977).

El C1q activado modifica a C1r, que pasa a la forma enzimática activa. Este último a su vez escinde a C1s en dos moléculas, la más pequeña de las cuales posee actividad esterásica, continuándose de esta manera la activación clásica. Tal sucesión de fenómenos es lo que ha recibido el nombre de **unidad de reconocimiento** (LEON GIL et al., 1980). Las formas activas de las

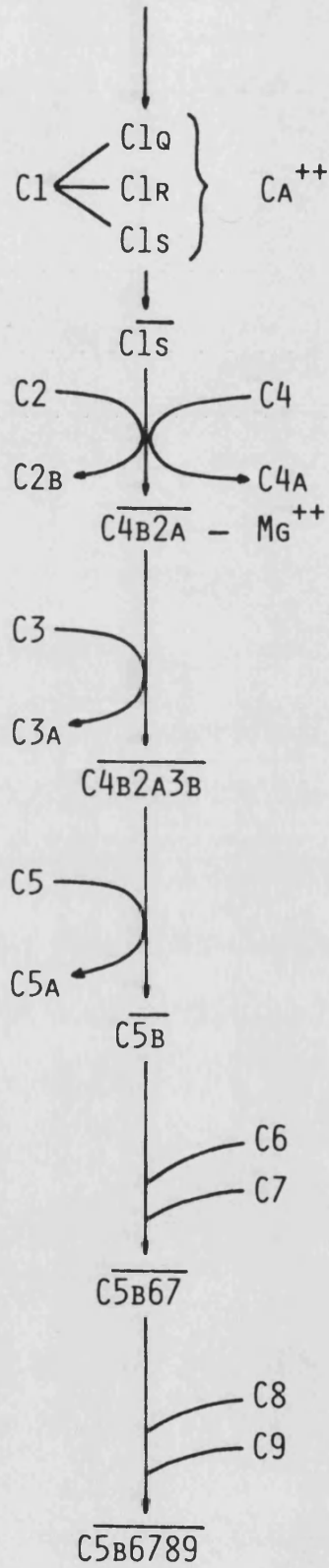
diferentes fracciones se designarán por una barra horizontal situada sobre el símbolo de la fracción implicada (MAYER, 1973).

$\overline{C1s}$ inicia la siguiente fase del proceso o **unidad de activación** escindiendo al componente C4 en dos fragmentos: C4a y C4b. Similarmente rompe el componente C2 dando lugar a otros dos fragmentos: C2a y C2b. Tras el desdoblamiento de ambas proteínas en sus formas activas, los fragmentos C4b y C2a se ensamblan en presencia del ión Mg^{2+} , dando origen a un nuevo factor enzimático, $\overline{C4b2a}$ el cual desdobra al componente C3 en los fragmentos C3a y C3b. Debido a su actividad enzimática $\overline{C4b2a}$ es conocido también como C3 convertasa (MÜLLER-EBERHARD, 1975). El fragmento C2b por su parte es un péptido con acción similar a la de las kininas, condicionando por ello su liberación aumentos de la permeabilidad capilar (LEON GIL et al., 1980).

La C3 convertasa va a actuar sobre el factor C3, eje central del sistema, originando dos nuevos fragmentos: C3a y C3b. C3 da lugar a un intenso efecto de amplificación del sistema al movilizarse gran cantidad de moléculas por la acción de la convertasa específica. A nivel de C3 es el lugar donde se produce la convergencia con la vía alterna, siendo los pasos sucesivos semejantes en ambas vías (MAYER, 1973). C3a es un péptido biológicamente muy activo, con actividades anafilotóxica y quimiotáctica, mientras que C3b, una vez fijado a la membrana celular, presenta propiedades de inmunoaderencia y opsonización (JOHNSTON y STROUD, 1977). C3b tiene además la propiedad de unirse a $\overline{C4b2a}$ y dar origen a la C5 convertasa, o enzima activador de la fracción C5, con lo que sigue la activación del sistema (MÜLLER-EBERHARD, 1975). A partir de este punto el conjunto de pasos subsiguientes es lo que se ha denominado **unidad de ataque a la membrana**, y ocurre de manera similar en todos los procesos de activación del complemento (LEON GIL et al., 1980) (Fig. 3, fig. 4).

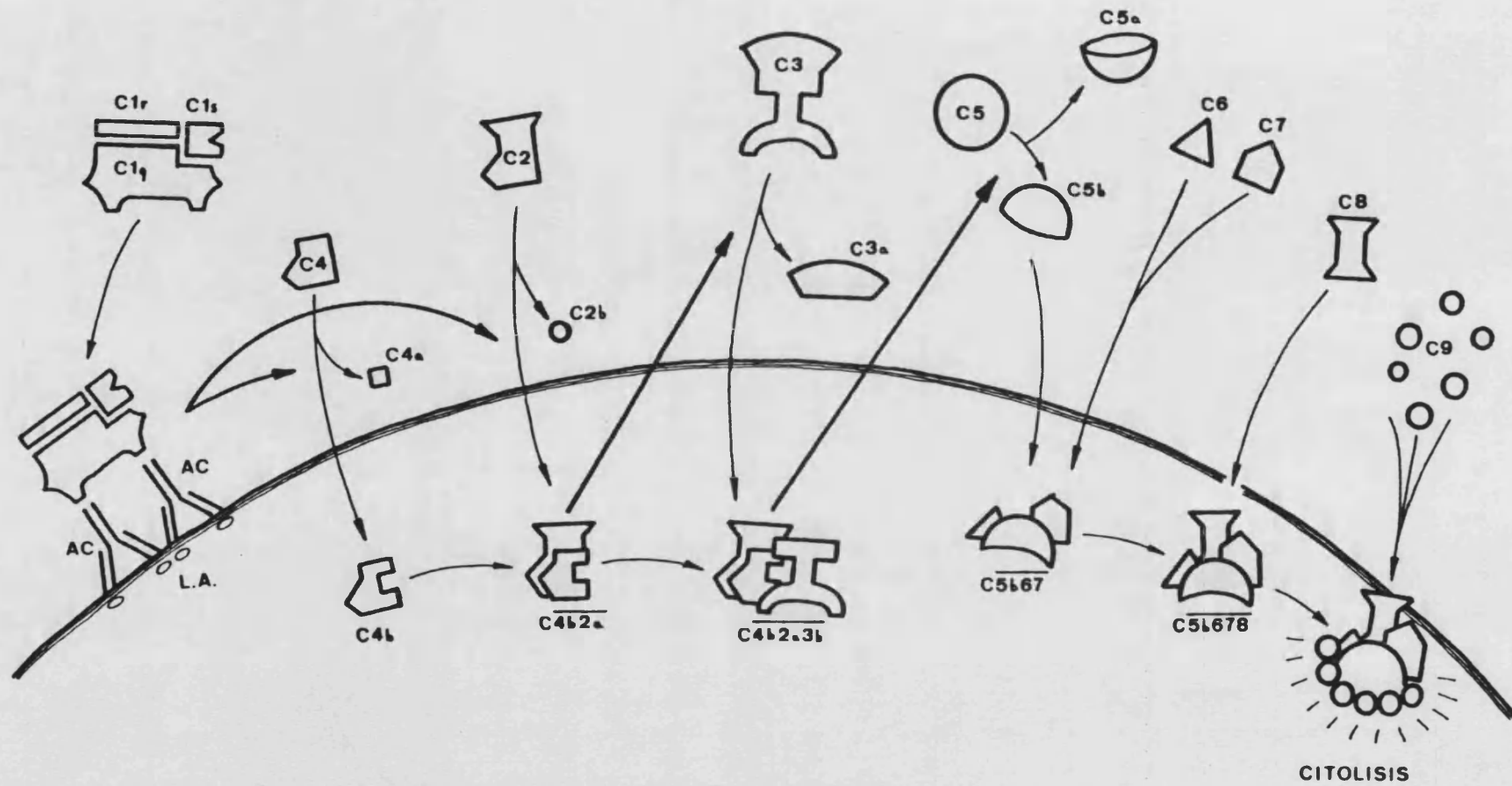
Existen a nivel de la vía clásica de activación diversos mecanismos de control fundamentalmente representados por los factores inhibidores (JOHNSTON y STROUD, 1977). El C1 inhibidor tiene la capacidad de combinarse e inactivar estequiométricamente a $\overline{C1s}$, habiéndose demostrado que su deficiencia da lugar al cuadro clínico conocido como angioedema hereditario (DONALDSON y EVANS, 1963; BRASHER, 1977). Se ha observado que la forma activa de C2 decae de manera espontánea en el plasma, perdiendo su acción enzimática sobre C3, mientras que la existencia en el plasma de unas proteínas denominadas **decay accelerating factors** favo-

ACTIVADORES DE LA VIA CLASICA



CITOLISIS

Figura 3.- Esquema de la secuencia de activación de la vía clásica del sistema del complemento.



UNIDAD DE RECONOCIMIENTO

UNIDAD DE ACTIVACION

UNIDAD DE ATAQUE A LA MEMBRANA

Figura 4.- Efecto de citolisis mediado por la activación de la vía clásica del sistema del complemento.

recen la pérdida de actividad de C2a. Otra proteína perfectamente identificada, el C3 inhibidor, inactiva a C3b de forma enzimática dando origen con su acción a dos fragmentos: C3c y C3d, y viene a constituir uno de los puntos de control esenciales del sistema (GIGLI, 1974). COOPER (1978) ha recordado la existencia en el suero de una enzima que suprime la actividad de C4b, así como la de un inactivador específico de la anafilotoxina (Fig. 5).

1.3.2.2.- Vía alterna de activación de C3

La principal característica de esta vía es su inicio a través de estímulos no propiamente inmunológicos. como son ciertos polisacáridos y lipopolisacáridos de la pared de microorganismos Gramnegativos (Mac CABE, 1973; FEARON et al., 1975). La activación también puede llevarse a cabo a partir de estímulos inmunológicos, como son los agregados de inmunoglobulina A y ciertas subfracciones de inmunoglobulinas G y E humanas (COOPER, 1978). Múltiples autores están demostrando en los últimos años la activación del complemento por esta vía, inducida por microorganismos de todos los tipos, por lo que existe la impresión generalizada, aunque pendiente de demostración experimental, de la capacidad de cualquier organismo infectante de activar el complemento a través de este mecanismo.

WATTEL et al. (1979) han observado activación del complemento a través de la vía alterna en septicemias por Gram positivos, obteniendo resultados particularmente significativos en las infecciones por *Staphylococcus aureus*. WILKINSON et al. (1978) y VERBRUGH et al. (1979) han estudiado la activación que inducen diversos componentes de la pared celular de *Staphylococcus aureus* encontrando ambos un consumo de complemento a través de las dos vías de activación. Mientras que VERBRUGH et al. (1979) han encontrado activación alterna únicamente originada por el glucopéptido, WILKINSON et al. (1978) han observado un mayor grado de activación cuando el ácido teicoico está ligado covalentemente al glucopéptido. Varios autores (REED et al., 1976; COONROD y RYLKO-BAUER, 1977; WINKELSTEIN y TOMASZ, 1977) han demostrado la activación de la vía alterna por la pared celular del neumococo, identificando WINKELSTEIN y TOMASZ (1978) al ácido teicoico como el factor capaz de iniciar esta activación. En contraste con los estudios de VERBRUGH et al. (1979) y concordando con los de WILKINSON et al. (1978), WINKELSTEIN y TOMASZ (1978) han obser-

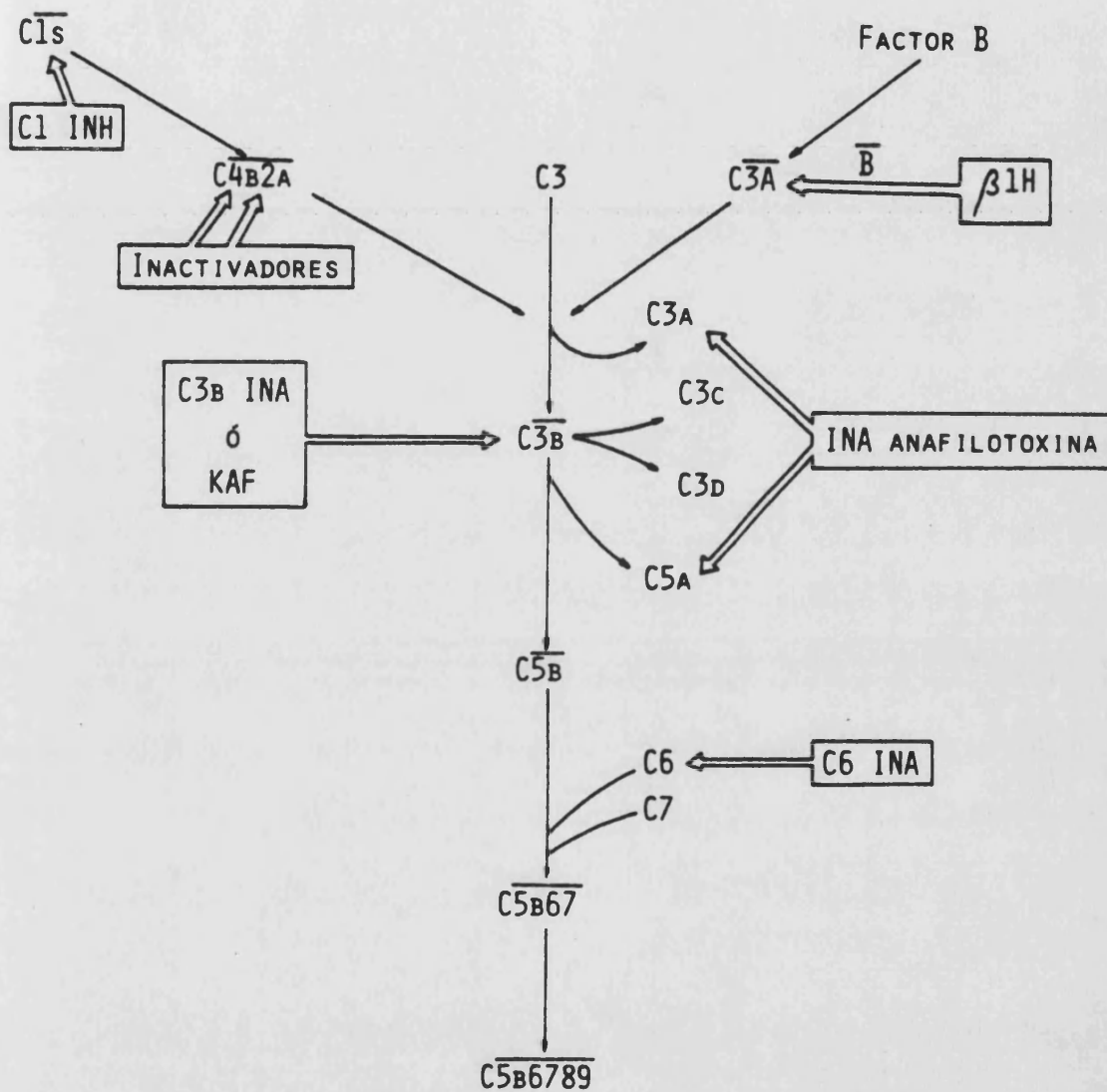


Figura 5.- Mecanismos de control de la activación del sistema del complemento.

vado que la activación a través del glucopéptido va decreciendo a medida que se desliga del ácido teicoico. Resultados similares han comunicado COONROD y JENKINS (1979) tras comparar la activación por los polisacáridos capsulares neumocócicos *in vitro* e *in vivo* al inyectar el antígeno en ratas. Posiblemente existen diversos componentes en la pared bacteriana que activan la vía alterna del complemento. TAUBER et al. (1976) demostraron activación de la vía alterna utilizando estreptococos, y observaron que en su mayor grado se debía a una proteína termolábil que el microorganismo contiene en su pared.

Recientes estudios están demostrando el papel que el complemento tiene a través de su activación alternativa en diversos tipos de fungemias (MACHER et al., 1978; THONG y FERRANTE, 1979). También ha sido demostrada la activación de la vía alterna del complemento por parásitos (NOGUEIRA et al., 1975) y por agentes víricos (MILLS et al., 1979).

El conocimiento de esta vía de activación arranca de los estudios de PILLEMER et al. (1954), los cuales describieron la activación de la fracción C3 del complemento a partir de la unión de las proteínas séricas con el zymosán, lo que se lograba sin necesidad de activar los componentes C1, C4 y C2. En principio se pensó que el sistema era diferente al del complemento y se instituyó la denominación de **sistema de la properdina**, ya que se sospechó que esta proteína era la iniciadora de la activación. Estudios posteriores (FEARON y AUSTEN, 1975a) han demostrado fehacientemente que la activación se inicia con la formación de un complejo plurimolecular que precisa para su génesis el concurso del ión Mg^{2+} , originándose una C3 convertasa, la cual pone en marcha los pasos subsiguientes de activación.

Originariamente fueron descritas además de la properdina otras dos proteínas: Factor A y factor B. El factor A está hoy día totalmente identificado como C3 (GÖTZE y MÜLLER-EBERHARD, 1974), mientras que el factor B ha sido también intensamente estudiado, identificándolo como una beta-glucoproteína y conociéndose en la nomenclatura actual como C3 proactivador debido a su función biológica (CURMAN et al., 1977). Una nueva proteína con actividad enzimática de primordial importancia en la génesis de C3 activador ha sido recientemente descrita. Se trata del factor D o C3PA asa, la cual catalizaría la activación del factor B en presencia del ión Mg^{2+} en el proceso de formación de la C3 convertasa (MÜLLER-EBERHARD y GÖTZE, 1972). BRADE et al. (1974) han

demostrado también que ciertos enzimas proteolíticos como son la plasmina y la tripsina pueden actuar de manera similar a como lo hace el factor D activado.

El mecanismo inicial de la activación de esta vía no está hasta la fecha totalmente dilucidado, pero parece ser que tendría lugar a través de una sustancia conocida como IF (factor iniciador), la cual sufriría un cambio en su conformación molecular tras el contacto con los estímulos desencadenantes anteriormente revisados (MEDICUS et al., 1976). Tras su activación, el factor iniciador interaccionaría con el factor B activado y con moléculas de C3 formándose un complejo enzimático con actividad C3 convertasa, pero notablemente limitada debido a su inactivación espontánea. Esta C3 convertasa inicial de escasa actividad es conocida con el nombre de **enzima conformadora del receptor de properdina**, y se ha visto que su capacidad enzimática reside a nivel del componente B activado (WHICHER, 1978). El sustrato natural de esta enzima es nuevamente la molécula de C3, la cual se desdobra en C3a y C3b. Este último fragmento puede pasar a la fase fluida o bien depositarse también sobre la superficie celular, iniciando la formación de otra enzima más estable (COOPER, 1978). Efectivamente, la reunión de dos moléculas de C3b adecuadamente dispuestas adquieren función receptora de properdina, generándose con el concurso de factor B activado el llamado **activador de la properdina** ($C3b_n Bb$), enzima que también posee cierta actividad C3 y C5 convertasa (WHICHER, 1978). FEARON y AUSTEN (1975b) han señalado el papel que la properdina juega en la activación de la vía alterna, demostrando que su presencia no es necesaria para que ésta se lleve a cabo, aunque su ausencia reduciría en gran medida la eficacia de la vía alterna. Ello se debe a que la C3 convertasa inicial posee debido a su deterioro espontáneo una escasa actividad enzimática, aconteciendo su estabilización definitiva tras la incorporación de la properdina y logrando con ello una actividad enzimática eficaz.

Otra propiedad importante de la vía alterna es la de poseer un sistema de refección positiva, también denominado **asa amplificadora**, la cual tiene como característica conducir a una intensificación de la respuesta lítica a nivel terminal, mediante un ciclo de autoperpetuación dominado por el fragmento C3b (KAZATCHKINE et al., 1979). Este ciclo, fundamental en la función de la vía alterna, ha sido también observado en la activación de la vía clásica (MAK et al., 1977). En esencia se caracteriza

por un mecanismo de retroalimentación del fragmento C3b, que aparte de actuar sobre el componente C5, activaría de nuevo al factor B, en presencia de factor D, lo cual conduciría seguidamente a otra activación de C3, originándose otra molécula de C3b, que entraría también en el ciclo descrito (KAZATCHKINE et al., 1979) (Fig. 6 y Fig. 7).

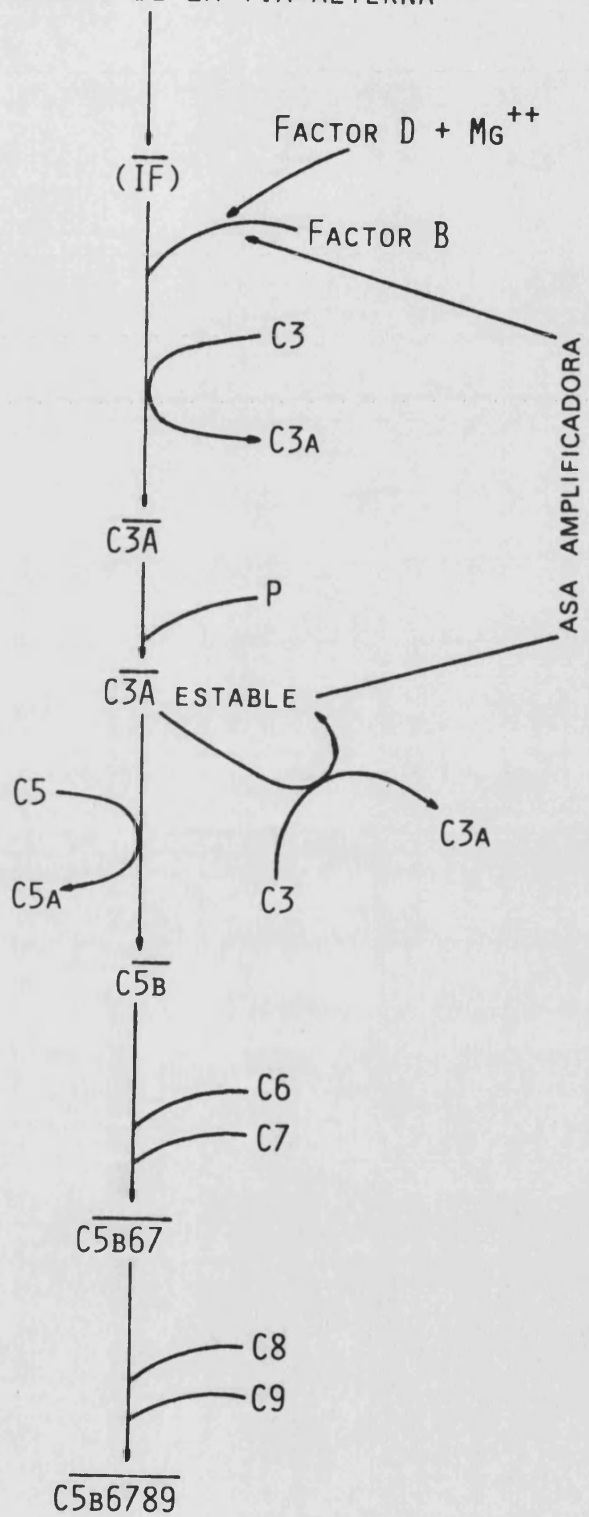
La vía alterna tiene también sus mecanismos de control representados fundamentalmente a nivel del asa amplificadora, ya que la existencia de este mecanismo autopropagador daría lugar inevitablemente al agotamiento de la fracción C3. FEARON et al. (1976) han descrito tres mecanismos, que son la disociación espontánea del factor B activado de la C3 convertasa, la existencia de un inhibidor de la C3 convertasa y la existencia de un inhibidor del fragmento C3b.

WHALEY y RUDDY (1976a, b) han caracterizado la proteína plasmática capaz de inhibir a la C3 convertasa por medio de su disociación activa del factor B activado. La existencia de una proteína inactivadora de C3b, conocida como C3b inhibidor o KAF, ha sido ya comentada al repasar los mecanismos de control de la vía clásica. Su acción en la vía alterna es posterior a la actuación del enzima inhibidor anterior, ya que precisa de la disociación previa del complejo del factor B activado, viéndose incluso su acción potenciada con el concurso del inhibidor de la C3 convertasa (NICHOL y LACHMANN, 1973; PANGBURN et al., 1977). GIGLI (1974) ha descrito también cierta acción inhibidora del KAF sobre el factor D, lo cual conllevaría una supresión todavía más precoz de la activación de la vía alterna (Fig. 5).

1.3.2.3.- Secuencia terminal de activación C5-C9 o unidad de ataque a la membrana

La denominación responde al hecho de que el efecto final de los procesos que en esta fase acontecen es la lisis celular, lo cual sucede a través de una lesión específica en la membrana celular (MÜLLER-EBERHARD, 1975). Los elementos activadores de esta unidad terminal del sistema son fundamentalmente tres: El complejo $C4b2a3b$ o C5 convertasa de la vía clásica, el complejo $PC3b_nBb$ o C5 convertasa de la vía alterna, y por último ciertas enzimas cuyo paradigma típico es de nuevo la plasmina (COLOMB y ARLAUD, 1980). La acción de cualquiera de estos tres elementos sobre la fracción C5 va a dar lugar a su escisión en dos fragmen-

ACTIVADORES DE LA VIA ALTERNA



CITOLISIS

Figura 6.- Esquema de la secuencia de activación de la vía alterna del sistema del complemento.

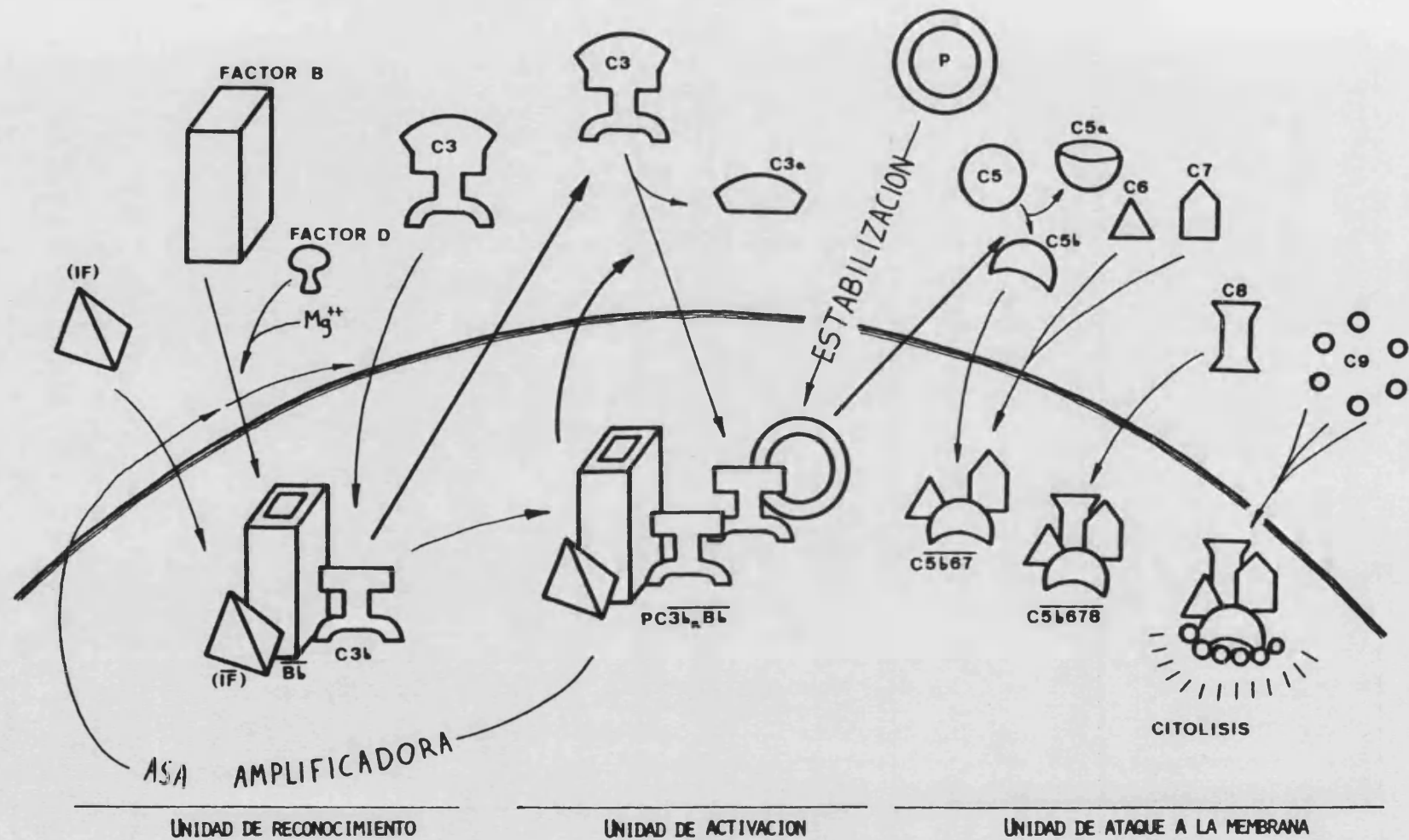


Figura 7.- Efecto de citolisis mediado por la activación de la vía alterna del sistema del complemento.

tos: C5a y C5b. C5a tiene propiedades anafilotóxica y quimiotáctica, similar a C3a (JOHNSTON y STROUD, 1977). C5b va a fijarse a la membrana celular durante un breve espacio de tiempo tras su activación, mientras que otros lugares próximos aceptan la fijación de los dos factores subsiguientes C6 y C7, originándose así un complejo trimolecular $\overline{C5b67}$ que permanece fijado a la membrana (LEON GIL et al., 1980). Cada unidad de las recién generadas va a aceptar el ensamblaje de una molécula de C8, componente que ya posee cierta acción citolítica, la cual se verá definitivamente potenciada cuando se fijen a nivel de este complejo tetramolecular varias unidades de C9. La fijación de C9 puede darse en número de hasta seis moléculas, con lo que la capacidad de daño celular se ve notablemente incrementada (KOLB et al., 1972; KOLB y MÜLLER-EBERHARD, 1974; FÜST, 1979).

A nivel de esta última parte del sistema ha sido descrita también la existencia de un inhibidor de la fracción C6, el cual actuaría sólo sobre el C6 fijado a la membrana, siendo inoperante en su fase fluída (COOPER, 1978) (Fig. 5).

1.3.3.- Papel biológico del complemento

La función principal del sistema del complemento se halla en los mecanismos de la defensa inmunológica, actuando como mediador de la respuesta inflamatoria y como efector de la agresión a los microorganismos y agentes extraños a la economía. ALPER et al. (1970) detectaron en un paciente afecto de infecciones recurrentes una disminución del nivel de C3 sérico a un tercio de su valor normal, observando al mismo tiempo una normalidad en los demás parámetros inmunitarios estudiados.

También es hoy día universalmente aceptada su participación en ciertas reacciones de hipersensibilidad, concretamente en las del tipo III de la clasificación de Gell y Coombs, y en algunas de las del tipo II.

Su participación en la defensa inmune del individuo se manifiesta a través de varias propiedades. Principalmente presenta una acción lítica sobre células y microorganismos, que se da con sus dos vías de activación: Acción lítica anticuerpo-dependiente, conocida desde hace unos cien años, en la cual participan todos los componentes a través de la vía clásica; y acción lítica anticuerpo-independiente, de conocimiento más reciente, y que se

da a través de la vía alterna. La primera modalidad se trata de un proceso inespecífico, pero mediado por una reacción inmunitaria específica, mientras que la segunda es un proceso puramente integrante de la defensa inespecífica (MÜLLER-EBERHARD, 1975).

En los últimos años se ha podido demostrar también la capacidad del complemento de participar en la defensa antiviral (PEPYS, 1978; HIRSCH et al., 1980). BOYLE et al. (1976) han demostrado experimentalmente la lisis de células tumorales sensibilizadas con anticuerpo tras la activación del complemento.

En otro orden de cosas la secuencia de activación del sistema origina a diferentes niveles la aparición de mediadores de la respuesta inflamatoria que van a facilitar de forma extraordinaria los procesos defensivos, fundamentalmente representados por la fagocitosis del agente invasor. Se ha demostrado que en la activación de C2 se libera un polipéptido de bajo peso molecular, cuya acción biológica se traduce en un aumento de la permeabilidad capilar no bloqueable por los antihistamínicos, y cuyo papel en el edema angioneurótico hereditario sería de capital importancia (GONZALEZ et al., 1980).

Los fragmentos C3a y C5a tienen actividad anafilotóxica, causando ambos un aumento de la permeabilidad vascular y contracción de la fibra muscular lisa, de tipo histamino-dependiente, ya que su acción se centra en la degranulación basófila y de mastocitos que originan (JOHNSTON y STROUD, 1977). C3a además tiene la capacidad de provocar *in vitro* la contracción de la musculatura lisa independientemente de la presencia de histamina (LEON GIL et al., 1980). La propiedad anafilotóxica de estos dos fragmentos decrece rápidamente en el plasma por la acción de un inactivador, que se ha identificado como la enzima carboxipeptidasa B (FÜST, 1979). Ambos fragmentos tienen también intensa actividad quimiotáctica sobre neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, propiedad que comparten con el complejo C5b67, generado en las primeras fases del ataque a la membrana (PEPYS, 1978). Mc CALL et al. (1974) han demostrado experimentalmente que la activación de la vía alterna produce una respuesta de granulocitosis notable, siendo atribuida a la presencia de fragmentos de escisión de la fracción C3 o C5. BIANCO et al. (1976) han observado por otra parte un esparcimiento de macrófagos en el foco inflamatorio, acompañado de un incremento en su capacidad fagocitaria, tras la activación del complemento por la misma vía. GALLIN et al. (1975) observaron sin embargo que la liberación de factores quimiotácti-

cos tras la activación del complemento es más rápida cuando esa activación sucede a través de la vía clásica.

Una nueva propiedad generada con la activación del complemento, mediada por la aparición de C3b y C4b, es la de inmunoaderencia, propiedad que da lugar a una opsonización adecuada (COLOMB y ARLAUD, 1980). Se ha visto que existen varias células que poseen receptores de membrana para estos péptidos, primordialmente para C3b, contándose entre ellas los linfocitos B, los polimorfonucleares y los macrófagos, y los eritrocitos de primate (JOHNSTON y STROUD, 1977). Una vez fijado el fragmento a una membrana o bien a un complejo antígeno-anticuerpo, se facilita extraordinariamente la adhesión de la célula reaccionante poseedora del receptor adecuado, lográndose con ello el favorecimiento y la potenciación del proceso de fagocitosis (WINKELSTEIN, 1973; RUDDY, 1974). En otro orden de cosas, la presencia de receptores C3b en la membrana del linfocito B implica consecuentemente un contacto directo del posible antígeno con la célula efectora, con lo que de alguna forma ello indica una participación estrecha del sistema del complemento en la inducción de la respuesta inmune (SANDBERG et al., 1975).

La acción del C3b inhibidor o KAF sobre su substrato da origen a la aparición de unos fragmentos de escisión que actuarían como autoantígenos provocando la formación de unos autoanticuerpos, denominados conglutininas, los cuales ejercerían su acción sobre el complemento fijado, potenciando una vez más la capacidad defensiva del huésped. Este fenómeno, conocido como **conglutinación**, demostrado en sueros bovinos, no ha podido ser definitivamente detectado en los sueros de muchas especies, entre ellas la humana, por lo cual su papel en los mecanismos defensivos es todavía algo cuestionable (MÜLLER-EBERHARD, 1968).

Estudios recientes, tanto clínicos como experimentales, han llevado a la comprensión de las alteraciones hemodinámicas, metabólicas y hematológicas que acontecen en el shock séptico, de forma paralela al progreso en el conocimiento de los mecanismos de activación del sistema del complemento (GEWURZ, 1977; HEIDEMAN et al., 1979). MAY et al. (1972) a su vez han constatado en el animal de experimentación que la activación del sistema del complemento protege de los efectos letales de la endotoxina bacteriana, siendo atribuible ello a todo el sistema pero de manera especial a la activación de los últimos componentes (C6 en adelante).

Durante varios años ha existido controversia acerca de la vía de activación estimulada en estos casos. FEARON et al. (1975) pensaron a la vista de sus resultados que la activación se daría a través de la vía alterna, mientras que ROBIN et al. (1975) encontraron un patrón de activación por ambas vías. MORRISON y KLINE (1977) han comprobado experimentalmente el mecanismo de activación de la endotoxina, observando que el lípido A es responsable de una activación de complemento a través de la vía clásica, mientras que el polisacárido la induce a través de la vía alterna.

1.3.4.- Filogenia, ontogenia y síntesis del complemento

El sistema del complemento es un mecanismo filogénicamente antiguo dentro del proceso de la defensa inmunitaria, habiéndose detectado su aparición a nivel del pez, tanto cartilaginoso como óseo, con unas características bastante similares a las del sistema de complemento humano (ROSEN, 1974). FRIEDBERGER y GURWITZ (1930) demostraron la existencia de actividad de complemento total en el cobaya recién nacido. HYDE (1932) demostró la imposibilidad de los componentes estudiados, particularmente de C3, de atravesar la barrera placentaria, y por tanto evidenció la síntesis de las fracciones imbricadas durante el periodo fetal. Posteriormente GEIGER et al. (1972) y ROSEN (1974) han observado síntesis de algunos factores del complemento en otros mamíferos durante el periodo de vida intrauterina.

Mediante el cultivo de tejidos fetales en un medio con aminoácidos marcados se ha conseguido demostrar la síntesis de varias fracciones del complemento en el periodo fetal, e incluso la época en la que se inicia esta síntesis, así como el órgano donde se lleva a cabo (ADINOLFI, 1977).

COLTEN (1972) y COLTEN (1976) ha evidenciado que la síntesis de los componentes C4 y C2 tiene lugar a nivel de los macrófagos dispersos en órganos del sistema retículo-endotelial, fundamentalmente en el hígado, habiendo observado así mismo una actividad exacerbada de estas células alrededor de la octava semana del desarrollo. C3 se sintetiza a nivel del hepatocito a partir de la octava semana también (ADINOLFI et al., 1968). La síntesis del componente C1 ha sido observada a partir de la semana decimonovena a nivel de las células del epitelio columnar del tubo digestivo, siendo el colon bastante activo a este respecto, sobre

todo en la especie humana (ADINOLFI, 1977). C5 se sintetiza después de la octava semana a nivel del hepatocito, y también en menor grado en pulmón, bazo e intestino (KOHLEK, 1973). La síntesis de C1 inhibidor ha sido detectada por otra parte a partir de la cuarta semana del desarrollo en el hígado (COLTEN, 1976).

BENTLEY et al. (1978) y WHALEY (1980) han estudiado la síntesis de los factores implicados en la vía alterna, en el cobaya y en el hombre respectivamente. Sus resultados han sido concordantes, encontrando ambas síntesis a nivel de la línea celular monocito-macrófago, con la particularidad de que los primeros autores han trabajado con macrófagos de peritoneo de cobaya y el segundo con monocitos de sangre periférica humana.

Los niveles séricos de las diferentes fracciones del complemento y la actividad hemolítica global son inferiores en el recién nacido normal que en el adulto, aunque todo parece indicar que estos niveles ascienden prácticamente hasta los del adulto a partir de la edad de tres meses (FIREMAN et al., 1969).

1.4.- INTEGRACION FUNCIONAL DE LOS SISTEMAS DE DEFENSA

El conjunto de mecanismos físico-químicos que el ser viviente opone a la agresión se conoce desde los primitivos tiempos de la medicina científica como reacción inflamatoria. El objetivo final de la serie de acontecimientos que integran esta reacción será la delimitación y eliminación del agresor, y en el caso particular de la agresión infecciosa la destrucción del agente infectante.

EISEMAN (1977), ha esquematizado todos los pasos de la respuesta inmunológica en cuatro grandes apartados cuya finalidad converge en la eliminación del invasor: En primer lugar considera el **sistema de coagulación y las plaquetas**, los cuales darían lugar a una trombosis vascular en la periferia cuyo efecto sería un inundamiento de sangre en la zona inflamatoria. En segundo lugar considera la **fagocitosis**, y en tercero la **citólisis**, bien a través del sistema del complemento o bien merced a la acción de los linfocitos T citotóxicos. En último lugar, entra en consideración un efecto de parálisis metabólica del agente infectante, bien a través del contacto directo con los linfocitos, bien a través de las linfokinas, o bien mediado por sustancias liberadas por otras células cuyo paradigma es la histamina.

La interrelación de cuatro sistemas humorales cuales son el sistema de la hemostasia, el de la fibrinólisis, el de la kininas y el del complemento ha sido suficientemente demostrada (BATLLE FONRODONA et al., 1978). ZIMMERMAN et al. (1971) han demostrado que la existencia de un sistema de complemento normal es precisa para la obtención de una coagulación normal. KALOWSKI et al. (1975), por otra parte, han observado que concomitantemente al síndrome de coagulación intravascular aparece una activación del sistema del complemento, en la cual juegan un papel fundamental las plaquetas.

Actualmente se ha conseguido desentrañar detalladamente los mecanismos moleculares de contacto entre los sistemas de coagulación y los inmunológicos, habiéndose observado que el núcleo de tal interrelación se sitúa a nivel del factor Hageman (factor XII) y de la plasmina (RATNOFF, 1977; BATLLE FONRODONA et al., 1978) (Fig. 8). BATLLE et al., han revisado en 1977 y 1978 el problema, esquematizando los principios de esta relación en varios puntos que seguidamente vamos a considerar:

- La llamada fase de contacto de la coagulación va a producir un cambio conformacional en la molécula del factor Hageman, que dará lugar al factor XII activado, el cual va a iniciar por una parte la coagulación sanguínea a través de su vía intrínseca,
- Por otra parte, actuará sobre el proactivador del plasminógeno, desencadenando las reacciones sucesivas del sistema fibrinolítico, cuyo resultado final será la aparición de la plasmina, y
- Por último, tendrá lugar la generación de kininas (aminas vasoactivas), con la particularidad de que tal suceso se verá intensamente amplificado con el concurso de la plasmina, la cual rompe el factor XII activado en sus fragmentos, los cuales a su vez intensifican notablemente el paso de prekaliceína a kaliceína. Esta última presenta a su vez la capacidad de activar el factor XII en presencia del activador de contacto, con lo que se establece un circuito de retroalimentación positivo.

Otro sistema de retroalimentación similar al anterior, aunque de menor intensidad, se establece entre la plasmina y el factor XII.

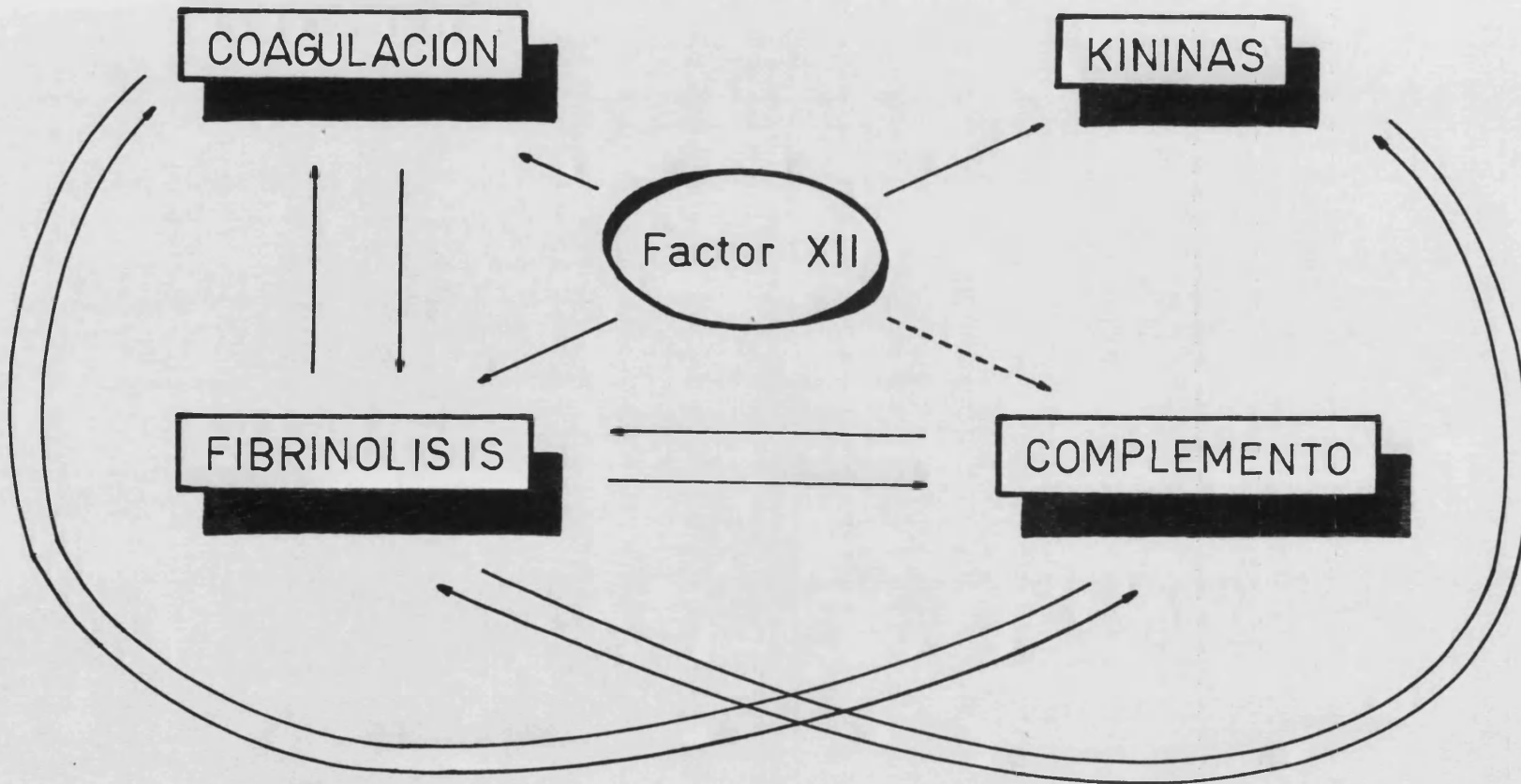


Figura 8.- Esquema de la interrelación entre el sistema del complemento y otros sistemas humorales.

En otro orden de cosas, se ha comprobado también la participación del factor XII en la agregación plaquetaria. Nuevamente el factor XII puede inducir una activación del sistema del complemento a través de la plasmina, ya que ésta actúa a varios niveles (C1r, C3 y C5).

El sistema del complemento por su parte participa también en los mecanismos de la fibrinólisis, activando el plasminógeno por medio del componente C3; participa así mismo en la retracción y lisis del coágulo a través de los factores C3 y C4, y también juega un cierto papel en la agregación plaquetaria, estando implicado en ella el componente C5. O'DONELL y CLOWES (1976), han demostrado también la activación del sistema de las kininas en el enfermo séptico con alteraciones hemodinámicas.

Dentro de este íntimo contacto entre estos cuatro sistemas humorales hay que señalar como colofón la capacidad inhibidora que el factor inhibidor del componente C1 posee sobre el factor XII activado, sobre la kalicreína, y sobre la trombina y la plasmina (LANDERMAN et al., 1962; GIGLI et al., 1970).

RATNOFF (1977), a la vista de los hechos analizados, ha lanzado la interesante hipótesis de que quizás los enzimas imbricados en estos procesos tengan múltiples sustratos, y por tanto lo que hoy tenemos clasificado en varios sistemas distintos pudiera no ser más que partes de un todo más amplio integrado.

Un nuevo punto de interconexión de los sistemas defensivos se establece entre las plaquetas y el sistema del complemento (BATLLE et al., 1977). Se ha observado que aquéllas pueden incorporar complejos C5b-9, facilitándose la actividad procoagulante y acelerando los mecanismos de la coagulación, de manera especialmente manifiesta en ciertos animales de experimentación (HEIDEMAN et al., 1979). Por otro lado, el factor C1 refuerza la agregación plaquetaria inducida por inmunoglobulinas G, habiéndose identificado receptores Fc en la membrana del trombocito, y habiéndose comprobado así mismo cierta capacidad de fagocitosis de pequeños complejos antígeno-anticuerpo por parte de esta célula (RATNOFF, 1977).

Los leucocitos, aparte de su clásica función fagocitaria, poseen también algunos puntos de contacto con los sistemas analizados, ya que:

- Las endotoxinas pueden originar la liberación de ciertos mediadores de tipo tromboplastínico a partir de los leucocitos con capacidad de iniciar la coagulación, fenómeno que

se ve notablemente intensificado tras el contacto con complejos inmunes.

- Estos complejos inmunes pueden facilitar una interacción leucocito-plaqueta que induzca la agregación de estas últimas, propiedad de la que participan especialmente los basófilos y la inmunoglobulina E.
- La liberación de proteasas fibrinolíticas a partir de los gránulos de los leucocitos puede promover así mismo la lisis del coágulo (BATLLE FONRODONA et al., 1978).

La fagocitosis, proceso primordial en la defensa antibacteriana, va a dar lugar a dos tipos de efecto: En primera instancia puede originar la destrucción por digestión de una serie de microorganismos considerados como patógenos extracelulares (DRUTZ, 1978), y por otra parte consigue un procesamiento adecuado de los antígenos para su presentación al linfocito (HOWARD, 1980). Varios sistemas van a estar imbricados en su adecuada función: En primer lugar las células fagocíticas (polinucleares neutrófilos y mononucleares), en segundo lugar los factores quimiotácticos y por último las opsoninas (ALEXANDER, 1974). El fagocito va a llevar a cabo el hecho fundamental del proceso, consistente en la ingestión y posterior digestión enzimática de la partícula; los factores quimiotácticos van a promover un acercamiento de los fagocitos al foco, y las opsoninas facilitarán el proceso de ingestión (HOWARD, 1980).

La movilización de células fagocíticas va a conseguirse a través de varias sustancias, jugando un papel fundamental el sistema del complemento, ya que su activación origina a diferentes niveles moléculas cuya capacidad quimiotáctica es la más potente conocida (C3a, C5a y C5b67) (ROTHER, 1972). Algunas linfokinas, como es el caso del MIF, también poseen esta propiedad (EISEMAN, 1977). SANDBERG et al. (1975) han detectado la síntesis de una linfokina quimiotáctica para macrófagos por parte de linfocitos B estimulados por el fragmento C3b del complemento. La kalicreína y el plasminógeno, generados tras la activación del factor Hageman, han mostrado también cierta actividad quimiotáctica (HOWARD, 1980), y otra posibilidad de movilización señalada por MACKANESS (1977) es la síntesis de un anticuerpo citofílico por parte del linfocito inmunocompetente, el cual se uniría a la superficie del fagocito facilitando además el proceso de ingestión.

La activación del complemento va a dar lugar por ambas vías a una partícula con potente acción opsonizante: Se trata del factor C3b (JOHNSTON y STROUD, 1977). Otros dos sistemas de opsonización han sido también identificados: El anticuerpo específico, concretamente la inmunoglobulina G y dentro de ellas los subtipos IgG1 e IgG3 son los que poseen esta actividad, y por otra parte un mecanismo inespecífico denominado sistema termolábil de opsoninas, que en esencia consiste en una activación de la vía alterna del complemento inducida por una inmunoglobulina 7S (WINKELSTEIN, 1973). MANTOVANI (1975) y SCRIBNER y FAHRNEY (1976) han concluido ambos que la fijación del fragmento C3b a la membrana de la célula fagocítica conlleva una acción opsonizante, mientras que la ingestión del microorganismo es en mayor medida dependiente de la combinación en los receptores adecuados del fragmento Fc de la inmunoglobulina G. STOSSEL et al. (1975) han observado por su parte que la máxima actividad opsonizante la presenta un producto intermedio liberado tras la acción del KAF sobre el fragmento C3b, al cual han denominado C3bⁱ. GOLDSTEIN et al. (1973) han demostrado experimentalmente la liberación de enzimas lisosómicos leucocitarios inducida por la activación vía alterna del sistema del complemento, con lo que queda evidenciada la participación de este sistema en la fase de digestión de la fagocitosis. Debe señalarse también el papel jugado por las anafilotoxinas C3a y C5a, las cuales facilitan la liberación de histamina por parte de las células cebadas, cuya consecuencia será la vasodilatación y con ello un incrementado aflujo de elementos defensivos al foco inflamatorio (FÜST, 1979).

Un nuevo mecanismo defensivo independiente de la fagocitosis va a constituirlo el fenómeno de la lisis del agente infectante. Debemos volver a insistir en este punto en el sistema del complemento. Su activación, bien a través de la vía clásica o bien a través de la vía alterna, dará lugar a partir de la activación secuencial del factor C5 en adelante a un complejo terminal con capacidad de dañar directamente la membrana celular y destruir por este mecanismo la célula diana (COLOMB y ARLAUD, 1980).

Los linfocitos T de tipo citotóxico pueden así mismo conseguir la destrucción de células diana, bien de forma anticuerpo-independiente (CEROTTINI, 1977) o bien de modo anticuerpo-dependiente (BRIER et al., 1975; FUSON et al., 1978). PERLMANN et al. (1975) han observado sin embargo que la citotoxicidad en este último caso se ve extraordinariamente favorecida tras la in-

corporación del fragmento C3b del complemento a la membrana celular.

1.5.- RESPUESTA INMUNITARIA A LA AGRESION QUIRURGICA

El sistema inmunitario, como cualquier otro sistema orgánico, es susceptible de ser agredido y menoscabado ante diferentes circunstancias, originando con ello situaciones patológicas concretas o por lo menos desviaciones de la normalidad, que ante la presencia de agresores desencadenantes conducen a la enfermedad. En otro orden de cosas, el propio sistema, como consecuencia de respuestas exageradas o bien ante trastornos intrínsecos de su regulación, puede ser agente etiológico de diversas patologías.

Vamos a fijar nuestra atención fundamentalmente en aquellas situaciones que de un modo palpable y frecuente inciden en el enfermo quirúrgico, y en segundo lugar revisaremos las alteraciones que el traumatismo, con particular atención al de tipo quirúrgico, induce en los sistemas de defensa del huésped.

1.5.1.- Alteraciones de la defensa del huésped imbricadas en el paciente quirúrgico.

Múltiples son las causas de inmunodeficiencia variando su grado desde formas incompatibles con la vida, hasta leves trastornos funcionales que en mínima proporción pueden alterar la salud del individuo. Su etiología es variada, dependiendo de la reconocida complejidad del sistema inmune. Dentro de una amplia serie de circunstancias que de algún modo alteran las defensas del huésped, algunas inciden de manera particularmente frecuente en la clínica quirúrgica.

1.5.1.1.- Edad

Los resultados actuales de diversos autores son controvertidos. Diferentes desviaciones de la normalidad han podido ser detectadas en edades extremas de la vida.

La inmadurez fisiológica del recién nacido normal tiene su cumplido reflejo en la función inmunitaria (GOTOFF, 1974). SALIMONU et al. (1979) han centrado su atención en el estudio de las inmunoglobulinas, encontrando una tasa de inmunoglobulina

G dentro de los límites de la normalidad en sangre del cordón umbilical, mientras que la de las inmunoglobulinas A y M es muy escasa y la de inmunoglobulina D no se ha conseguido detectar.

En lo concerniente al sistema del complemento del recién nacido existe gran coincidencia en lo comunicado por diversos autores. El valor medio de complemento total es aproximadamente la mitad del valor medio materno (WASSERMAN y ALBERTS, 1940; FIREMAN et al., 1969). JOHNSTON et al. (1979) y DAVIS et al. (1979) han comunicado recientemente resultados similares, observando estos últimos una disminución en los niveles séricos de ocho factores del complemento, y comprobando su aumento progresivo hasta los seis meses, edad en la que son prácticamente iguales a los del adulto. El factor Clq y la properdina se normalizan de forma más lenta, no alcanzando el nivel adulto hasta los 18 a 21 meses. WINKELSTEIN et al. (1979), por otra parte, han comprobado una deficiencia en la activación del factor C3 frente a algunas bacterias, como son *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

De mayor incidencia en nuestro estudio son las alteraciones propias de la madurez. PHAIR (1979) ha revisado recientemente la incidencia de enfermedades infecciosas en la senectud, observando una alta frecuencia y concluyendo la existencia de algún tipo de alteración en los sistemas de defensa ocasionada por el envejecimiento, en concordancia con las conclusiones de RICKEN (1975), el cual observó un declive progresivo con la edad de las funciones inmunitarias, tanto humorales como celulares. Diversos autores (DAVIDSON et al., 1971a; FERREIRA MONTERO et al., 1975; BRÖTE, 1976; RENVALL et al., 1980) han coincidido en afirmar que la edad avanzada es un factor significativamente determinante en las infecciones quirúrgicas. BURNETT y McCAFFREY (1972) sin embargo no observaron una diferencia notable en la tasa de infecciones postoperatorias en pacientes seniles con respecto al grupo general.

MAKINODAN (1976) ha llamado la atención sobre el hecho de que las funciones del sistema inmunitario comienzan a declinar en la madurez. Si bien DAVEY y HUNTINGTON (1977) postularon ante recuentos normales de linfocitos T y B que la alteración inmunitaria por la edad se debería a un problema de disfunción de estas células, COBLEIGH et al. (1980) han comunicado recientemente el hallazgo de una disminución significativa de linfocitos B proporcional a la edad del sujeto. SCOTT et al. (1979), en el campo

de la experimentación animal, han medido el efecto de la edad sobre la capacidad de liberación de anticuerpos frente a eritrocitos de carnero en la rata, observando una disminución proporcional al avance de la edad.

BUCKLEY et al. (1974) y QUINTILIANI et al. (1978) han podido comprobar en diferentes estudios aumentos significativos de los niveles séricos de las inmunoglobulinas G y A en sujetos ancianos, sin hallar variación en las tasas de inmunoglobulina M. PALMBLAD y HAAK (1978), por otra parte, han estudiado la capacidad bactericida de polimorfonucleares y los niveles séricos de los factores C3 y C4 en ancianos, encontrando resultados similares a los del grupo juvenil.

BUERKLE et al. (1978) en un estudio inmunitario global de sujetos seniles han observado una disminución de la sensibilización al DNCB, mientras que las tasas de inmunoglobulinas y complemento no han mostrado variaciones notables. PHAIR et al. (1978), en un intento más avanzado, han tratado de correlacionar los trastornos del sistema de defensa con el desarrollo de neumonías en pacientes mayores de 60 años, aunque sus resultados no han sido demostrativos.

1.5.1.2.- Estado nutricional

Se trata de una variable claramente incidente en el estado del sistema inmunitario. STUDLEY (1936) ya llamó la atención sobre el hecho de que una pérdida preoperatoria de masa corporal superior al 20% se asociaba a aumentos significativos en la mortalidad postoperatoria. Unos años más tarde RHOADS y ALEXANDER (1955) observaron un aumento de las infecciones postoperatorias en los pacientes hipoproteinémicos. El estado actual de conocimientos permite afirmar de forma rotunda que el paciente afecto de desnutrición severa presenta diversas alteraciones en su sistema inmunitario, con una alta incidencia de patología infecciosa (KETTLEWELL et al., 1979). FAULK et al. (1974) han llamado la atención sobre un interesante aspecto del binomio malnutrición-infección: Por una parte el individuo malnutrido presenta una mayor susceptibilidad a la infección, mientras que los procesos infecciosos pueden precipitar estados de desnutrición, con lo que se constituye un círculo vicioso entre ambos procesos, únicamente atajable tras un reconocimiento de los trastornos que en los sistemas de defensa induce el deficiente estado nutricional.

Resultados de varios autores (LEEVY et al., 1965; BOLLET y OWEN, 1973; BISTRAN et al., 1975; GOFFERJE et al., 1979) han mostrado la extraordinaria frecuencia del problema en la población hospitalizada, con un fiel reflejo en las clínicas quirúrgicas en las que la patología primaria tiene con gran frecuencia una implicación negativa en el estado nutricional (BISTRAN et al., 1974; MULLEN et al., 1979).

Diversos estudios realizados exhaustivamente en niños malnutridos han mostrado importantes trastornos del sistema inmunitario en este estado patológico. Consecuencia directa de un deficiente estado nutricional es la atrofia de órganos y tejidos, entre los que se encuentran aquéllos de los que derivan fagocitos y linfocitos (FAULK et al., 1974). Ciñéndonos a la problemática humoral de estos enfermos, varios autores (SMYTHE et al., 1971; NEUMANN et al., 1975; SUSKIND et al., 1976a; MULLEN et al., 1979) han observado una normalidad o incluso elevación de los niveles séricos de las tres inmunoglobulinas de mayor cuantía (IgG, IgA, IgM) en niños malnutridos. Otros autores (COOVADIA et al., 1974; FAULK et al., 1974; LAW et al., 1974) han comunicado una defectuosa respuesta a ciertos antígenos bacterianos y virales, con menor afectación de esta última, mientras que COOPER et al. (1974) han observado experimentalmente una respuesta primaria normal a *Brucella abortus*, estando la respuesta a eritrocitos de carnero deprimida.

El estudio del sistema del complemento en la malnutrición ha mostrado así mismo un trastorno funcional, cuya reparación acontece a la par de la restauración del estado nutricional (SUSKIND et al., 1976b). SMYTHE et al. (1971) observaron una disminución de la actividad hemolítica CH_{50} , y CHANDRA (1972) encontró una disminución en los niveles séricos del factor C3 en niños malnutridos. Este mismo autor, en un estudio posterior, ha obtenido similares resultados, comprobando decremento en los niveles séricos del factor C3 y de la actividad hemolítica del complemento total, siendo esta depresión de mayor grado cuando coexistía infección, y postulando que esta disminución podría darse a través de tres mecanismos: Defectuosa síntesis de los componentes, activación del sistema y por último, posibles alteraciones de la volemia (CHANDRA, 1975). SIRISHINHA et al. (1973), tras un exhaustivo estudio del complemento en la malnutrición, en el cual han observado niveles disminuidos de ocho factores, han concluido que ambas vías de activación están afectadas en esta situación patológica.

SUSKIND et al. (1976b) han comprobado un aumento de la actividad sérica anticomplementaria, asociado a una disminución de la actividad hemolítica CH_{50} , datos indicativos de un excesivo consumo del complemento como causa responsable de la depresión de diversos componentes del sistema. HALLER et al. (1978) han supuesto que los defectos observados obedecen en parte a un trastorno en la síntesis de los diversos factores, y en parte a una activación del sistema presumiblemente a través de la vía alterna, al observar una disminución del factor B asociada a un aumento de C3d. SAKAMOTO et al. (1979a) han comprobado sin embargo una disminución leve de la actividad hemolítica CH_{50} en el animal de experimentación malnutrido en contraste con una severa afectación de la inmunidad celular, encontrando además una recuperación de valores normales de manera precoz tras el proceso de rehabilitación nutricional. Posteriormente este mismo autor ha estudiado la respuesta del complemento ante el reto antigénico en ratas malnutridas, observando una respuesta precoz satisfactoria con ausencia de respuesta secundaria, la cual se obtiene tras la rehabilitación. Con todo ello concluyen que el sistema del complemento es uno de los mecanismos fundamentales para la defensa del huésped en un estado en el que otras parcelas inmunitarias, como es el caso de las funciones celulares, pueden estar seriamente comprometidas (SAKAMOTO et al., 1979b). PALMBLAD et al. (1977) tras provocar una deprivación energética de once días en voluntarios humanos, han observado niveles normales de inmunoglobulinas G, A, M y E y del factor C4 del complemento, mientras que el factor C3 del complemento se mostró sensiblemente disminuído al final del periodo de ayuno.

MacLEAN et al. (1975) han demostrado una alta incidencia de procesos infecciosos en el paciente anérgico, dentro del cual debe incluirse por su gran frecuencia al sujeto con un deficiente estado nutricional. En otro orden de cosas, YOUNG y HILL (1978) han comprobado un mayor grado de desnutrición en pacientes sometidos a intervención quirúrgica reciente que en el periodo preoperatorio, atribuyendo tal hecho a la intervención quirúrgica en dos vertientes: En primer lugar al estado hipercatabólico que se desarrolla, y en segundo al aporte deficitario de principios inmediatos propio de las primeras fases postoperatorias. Es por ello que KETTLEWELL et al. (1979) han recomendado prestar una adecuada atención al estado nutricional preoperatorio y a su restauración en orden a lograr que la agresión quirúrgica

no desencadene importantes fracasos nutricionales, cuya consecuencia directa sería un gran aumento de las complicaciones postoperatorias.

1.5.1.3.- Neoplasia

La alteración de una serie de parámetros de los sistemas de defensa en sujetos portadores de una neoplasia, y el ensombrecimiento del pronóstico en función del grado de este trastorno, es un hecho bien conocido desde hace varios años (EILBER y MORTON, 1970). Independientemente de que intensas inmunodeficiencias puedan inducir en su evolución el desarrollo de una neoplasia (GATTI y GOOD, 1971), en la gran mayoría de enfermos la inmunosupresión es consecuencia de su lesión neoplásica (NATHANSON, 1977). DECKERS et al. (1973) han demostrado que la inmunidad específica antitumoral desarrollada en las primeras fases del crecimiento del tumor como respuesta del organismo a antígenos no reconocidos como propios se agota, perdiéndose la capacidad defensiva una vez que el tamaño de la lesión es excesivamente grande y el sujeto entra en un estado de inmunodepresión. BURK et al. (1974) han demostrado experimentalmente que el inóculo de 10^4 a 10^5 células neoplásicas puede ser destruido por el sistema inmunitario del huésped. Sin embargo cantidades superiores pueden dar lugar al desarrollo de tumor, siendo ineficaz la respuesta defensiva. MARTIN y FUGMANN (1960) y MARTIN et al. (1962) ya observaron años antes que la quimioterapia e inmunoterapia antitumoral rendía una mayor efectividad tras la ablación quirúrgica de masa tumoral.

En la actualidad se está acumulando cada vez mayor evidencia de que todos los factores inmunitarios están imbricados en la relación tumor-huésped, aunque parece ser que son precisamente los aspectos celulares los que mayor papel juegan (DE SIMONE et al., 1979; WANEBO et al., 1978b). Sería pretencioso por nuestra parte tratar de considerar todos los tipos de disfunciones inmunitarias que hasta el momento han sido detectadas en el enfermo neoplásico, de manera sobresaliente en su vertiente celular. Un hecho sin embargo debe ser destacado: El interés pronóstico que multitud de autores conceden a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada como elemento valorativo *in vivo* del estado de anergia de estos pacientes (CATALONA y CHRETIEN, 1973; YOUNG et al., 1973; SIMO-CAMPS et al., 1976; HILAL et al., 1977; PIETSCH

et al., 1977b; WANEBO et al., 1978a; WANEBO et al., 1978b).

1.5.1.3.1.- Inmunoglobulinas

El estudio *in vitro* de la vertiente humoral de la defensa en el portador de una neoplasia ha mostrado hasta el momento actual resultados francamente dispares. Excluyendo de la consideración la problemática particular del enfermo portador de una leucemia, de un linfoma o de un mieloma, diversas variaciones han sido relatadas en los niveles sanguíneos de inmunoglobulinas en los portadores de neoplasias sólidas (LEE, 1977a). Los hallazgos relatados por varios autores son notablemente heterogéneos, de tal manera que el establecer conclusiones definitivas en este aspecto y el pronunciarse sobre el valor pronóstico de estos datos no es posible.

ROBERTS et al. (1975) observaron niveles disminuídos de inmunoglobulina G en enfermas portadoras de una neoplasia de mama, aún en estadíos locales. MONARI et al. (1978) han detectado así mismo una disminución de la inmunoglobulina G en enfermos con tumores intracraneales. HUGHES (1971), WANG et al. (1977) y WANEBO et al. (1978a) no han encontrado sin embargo variación no sólo en la tasa de inmunoglobulina G sino en la de inmunoglobulinas A y M en enfermas con neoplasia de mama. HUGHES (1971) encontró una disminución significativa de la inmunoglobulina M en pacientes portadoras de neoplasias ováricas. Similar hallazgo han reportado MONARI et al. (1978) en tumores intracraneales, mientras que TOKUMARU y CATALANO (1975) obtuvieron resultados totalmente contrapuestos. Más uniformes son los hallazgos relatados por varios autores con respecto a la inmunoglobulina A en neoplasias de estirpe epitelial secretoria, donde existe gran concordancia en el aumento de esta inmunoglobulina (HUGHES, 1971; BROWN et al., 1975; ROBERTS et al., 1975; WARA et al., 1975; MARTINEZ-PIÑEIRO et al., 1977). Recientemente BALASCH et al. (1979) y LARRAD MUR et al. (1981) han determinado en nuestro medio los niveles cuantitativos de las inmunoglobulinas G, A y M en neoplasias ginecológicas y genitourinarias respectivamente. Ambos autores han observado una tendencia a la elevación en las tasas de IgG e IgA, mientras que la tasa de IgM persiste en sus valores normales o incluso algo descendidos. Estas alteraciones no han mostrado sin embargo correlación clara con el estadio tumoral ni con el pronóstico evolutivo.

La justa interpretación de los resultados comentados se hace dificultosa en virtud de la disparidad de los datos obtenidos por los diferentes autores. BALASCH et al. (1979) han sugerido que en casos de elevación ello se debería a un estímulo tumoral, bien de carácter específico o bien de tipo inespecífico como respuesta a la síntesis por el tumor de activadores policlonales de células B, hipótesis esta última en mayor concordancia con los conocimientos actuales. El hecho clínico evidente sin embargo es que a pesar de la posible elevación de inmunoglobulinas en el suero la progresión del tumor no se detiene, quizá debido a que tal aumento se realiza a expensas de los anticuerpos bloqueantes, los cuales actuarían bien por inactivación del estímulo antigénico o bien a través del bloqueo de los receptores antigénicos específicos de la célula tumoral (HELLSTRÖM y HELLSTRÖM, 1974, HELLSTRÖM y HELLSTRÖM, 1975).

1.5.1.3.2.- Sistema del complemento

El estudio del sistema del complemento muestra resultados algo más concordantes, al haberse demostrado por varios autores desviaciones en los neoplásicos en el sentido de hipercomplementemias. HEIER et al. (1978) han encontrado un aumento casi constante de la actividad hemolítica CH_{50} en sujetos afectados de linfogranulomatosis de Hodgkin y de linfomas no hodgkinianos. Similares resultados han obtenido en nuestro medio BATLLE FONRODONA et al. (1979) en un grupo heterogéneo de enfermos portadores de neoplasias hematológicas.

VERHAEGEN et al. (1976) en una casuística de doscientos enfermos neoplásicos observaron activación del sistema del complemento independientemente de la variedad histológica primaria, sentando la hipótesis de que la masa tumoral se comportaría como un continuo estímulo antigénico, lo cual redundaría en unas mayores necesidades de complemento, por lo que éste debería incrementar la síntesis para mantener los niveles adecuados. En fases terminales se produciría sin embargo un fracaso de la respuesta con una tendencia regresiva hacia la hipocomplementemia. BACHMORTENSEN et al. (1975) sostienen que las elevaciones del componente C4 son indicativas de actividad tumoral, con regresiones hacia los valores normales tras la curación y nuevos aumentos con las recidivas. LARRAD MUR et al. (1981) han observado en tumores genitourinarios mayor tendencia a la elevación de las

fracciones C3 y C4 que a la disminución, aunque no han encontrado una correlación franca del trastorno con el estadio tumoral. Sin embargo ROSELL COSTA et al. (1980) en un estudio de ambas fracciones en 192 neoplásicos de diferente estirpe encontraron un aumento significativo de ambos componentes, postulando que su valoración seriada permite una aproximación biológica al estado quiescente o activo de la neoplasia incluso en estadios preclínicos.

El significado exacto de estos hallazgos es todavía hoy incierto, de manera similar a como lo es el papel jugado por el complemento en la neoplasia. KASSEL et al. (1973) han sugerido tras un estudio experimental en ratas leucémicas que el sistema del complemento se comporta como un efector de la lisis de células neoplásicas, en parte a través de anticuerpos citotóxicos fijadores del complemento y en parte directamente a través del componente C5 y su secuencia. CHRISTENSON (1977) ha demostrado que el grado de citolisis mediada por anticuerpos dependientes del complemento en el carcinoma de cérvix aumenta con la progresión de la enfermedad, sugiriendo que tal hecho responda al continuo estímulo antigénico que se daría bajo esta circunstancia. BATLLE FONRODONA et al. (1979) han propuesto también como posible mecanismo del aumento de la actividad del complemento el incremento en su síntesis, inducido por activadores del sistema retículo endotelial generados por la célula neoplásica, o bien una disminución de su catabolismo. En otra vertiente del problema THEOFILOPOULOS y PERRIN (1977) han evidenciado activación del sistema del complemento a través de la vía alterna inducida por células linfoblásticas de tipo B, cuyo resultado es su citolisis en presencia del suero. GOMEZ RODRIGUEZ et al. (1980) han demostrado recientemente el efecto multiplicador que la activación del complemento por la vía clásica tiene en el reconocimiento de estas mismas células tumorales por parte de los monocitos.

DE SIMONE et al. (1979) han estudiado comparativamente el sistema del complemento y el estado de inmunidad celular en portadores de neoplasia broncopulmonar, obteniendo valores de CH_{50} dentro de la normalidad. La determinación cuantitativa de ocho factores del sistema mostró cifras normales de Clq, C4, C3 y C3PA, mientras que Cls, C3a, C5 y C9 se mostraron elevados. Estos autores sugieren que la relación tumor-huésped puede inducir un cierto consumo de algunos componentes del sistema sin que se llegue a producir la activación total, llamando la atención además sobre la reacción inflamatoria que tan frecuentemente rodea

a la masa tumoral como posible inductora de la estimulación del complemento. En líneas generales, el sistema del complemento en los neoplásicos actuaría en estrecha colaboración con los elementos inmunitarios celulares, ya que la afectación precoz de estos últimos tendería a compensarse con aumentos del primero en orden a mantener cierto grado de vigilancia ante el agresor. Tal conclusión coincide plenamente con la de SAKAMOTO et al. (1979a) en su estudio acerca de la correlación complemento-inmunidad celular en los estados de malnutrición.

1.5.1.3.3.- Inmunocomplejos

La disminución relativa de ciertos factores podría ser explicada también por su fijación a inmunocomplejos circulantes, cuya presencia en el enfermo neoplásico ha sido demostrada por múltiples autores (CARPENTIER et al., 1977; ROSSEN et al., 1977; TESHIMA et al., 1977; THEOFILOPOULOS et al., 1977; HEIER et al., 1978; HEIER et al., 1979). PAPSIDERO et al. (1979) por su parte han propuesto incluso la detección de inmunocomplejos circulantes en su aspecto cuantitativo como elemento diagnóstico de la patología mamaria maligna, al observar un aumento significativo de ellos frente a un grupo control y un grupo afecto de mastopatía fibroquística. EIRAS et al. (1980) han encontrado inmunocomplejos circulantes en pacientes con tumores óseos, comprobando en algunos casos una regresión a los valores normales tras la ablación quirúrgica del tumor. LENZINI et al. (1981) han estudiado el problema en el carcinoma broncopulmonar, observando una clara correlación clínica y pronóstica entre estadio tumoral y cantidad de inmunocomplejos, por lo cual sugieren que éstos podrían alterar la relación tumor-huésped bloqueando los mecanismos de respuesta celular con lo que se vería favorecida la progresión tumoral. Similar conclusión han comunicado BELLIDO et al. (1981) en un reciente estudio experimental en el que han identificado inmunocomplejos en líquido ascítico de ratones portadores de un inóculo intraperitoneal de células tumorales, y cuya detección ha sido comprobada una semana después de la inyección.

Estas últimas experiencias vienen a confirmar las hipótesis lanzadas años atrás por varios autores en el sentido de la existencia de factores séricos bloqueantes de la respuesta celular frente a la célula tumoral, cuya responsabilidad ya se atribuyó en gran medida al inmunocomplejo (CURRIE, 1973; FLANNERY

et al., 1973; DAVIES, 1974).

1.5.2.- Alteraciones inmunitarias humorales inducidas por el traumatismo

Dentro del amplio espectro de los trastornos secundarios de la inmunidad emerge en estos últimos años el papel que los traumatismos, como agente vulnerante de la integridad del individuo, ejercen sobre las defensas del huésped. HOWARD y SIMMONS (1974) han llamado la atención sobre el hecho de que a pesar de una serie de factores locales y generales predisponentes a la complicación infecciosa postraumática, no es más que el fracaso en los mecanismos defensivos el que permite al agente invasor la colonización y el establecimiento del estado patológico infeccioso. El desencadenamiento de una serie de medidas biológicas encaminadas a conseguir la adaptación del sujeto en el periodo postraumático debe conllevar lógicamente una respuesta por parte de los sistemas defensivos. Varios autores (RIDDLE, 1967; MacLEAN et al., 1975; SLADE et al., 1975; MEAKINS et al., 1977) han observado la existencia de un periodo transitorio postraumático de inmunodeficiencia, habiendo resumido STOCCO y TORELLI (1978) sus características en dos interesantes hechos:

- La supresión de la inmunidad celular es más intensa que la de la inmunidad humoral, y
- el grado de compromiso inmunitario es directamente proporcional a la gravedad de la agresión.

Nosotros fijaremos nuestra atención en la repercusión inmunitaria humoral del traumatismo.

1.5.2.1.- Aspectos experimentales

La repercusión inmunitaria humoral del traumatismo, dentro del campo de la experimentación animal, ha sido seguida fundamentalmente a través del estudio del comportamiento del complemento. FARRELL et al. (1973) estudiando la actividad hemolítica del complemento en ratas sometidas a quemaduras del 25%, observaron una disminución de esta actividad a las seis horas de la agresión, con una recuperación de valores normales, o incluso elevados, entre las 60 y las 100 horas tras la quemadura. DI MAIO y JACQUES (1974), por su parte, han descrito una dismi-

nución en los niveles séricos de complemento en ratas también sometidas a lesión térmica.

HEIDEMAN y sus colaboradores, en una serie muy completa de experiencias realizadas en fechas recientes, han dilucidado en gran medida la respuesta del sistema del complemento a diversos agentes traumáticos, corroborando la existencia de una relación significativa entre la activación de varios sistemas humorales, entre los que el complemento adquiere un lugar preponderante, y los trastornos desarrollados a nivel hematológico, hemodinámico y respiratorio tras las agresiones (HEIDEMAN y GELIN, 1979). Los estudios realizados mediante un modelo experimental similar han permitido comprobar la activación del sistema de forma precoz tras el insulto agresivo. Siguiendo un orden cronológico, se han estudiado en primer lugar los efectos del traumatismo de partes blandas, mediante contusión cuantificada en ambos muslos del animal de experimentación. La reducción en la actividad hemolítica del complemento ha sido significativa ya a la primera hora tras el traumatismo, con unos valores progresivamente decrecientes a lo largo de las horas siguientes. Paralelamente se ha observado una reducción progresiva en el recuento de trombocitos, una leucopenia inicial con posterior leucocitosis y una hemólisis, presuntamente mediada por el complemento, así como una disminución en la tasa de fibrinógeno. Por otra parte, se ha comprobado a lo largo de la experiencia una disminución de los valores de presión arterial y un incremento en los de presión de insuflación traqueal. El estudio histopatológico concomitante de tejido pulmonar ha mostrado acúmulo de plaquetas a este nivel. Estos resultados han permitido concluir que la activación del complemento y su interacción con otros sistemas humorales permiten explicar los trastornos clínicos observados (HEIDEMAN et al., 1978a). En una nueva experiencia estos autores han estudiado el efecto sobre el sistema del complemento de la infusión endovenosa de músculo autólogo homogeneizado, y también sobre los parámetros anteriormente relatados. El patrón de respuesta observado ha sido bastante similar al anterior, destacando el hecho de que un 53% de los animales desarrollaron un shock precoz con fallecimiento en las primeras seis horas, y dentro de ellos el 33% fallecieron en la primera media hora tras la infusión. Dos aspectos fundamentales deben ser destacados con respecto a la primera experiencia: En primer lugar, el establecimiento de las alteraciones ocurrió de manera más brusca y precoz en esta segunda experiencia; y en segundo

lugar, el órgano choque lo constituyó el pulmón, a diferencia del anterior estudio en el cual la activación del complemento tuvo lugar en la propia zona traumatizada (HEIDEMAN et al., 1978b).

HEIDEMAN (1979a) ha estudiado en un modelo similar el efecto de la lesión térmica sobre el sistema del complemento y las situaciones hematológica, hemodinámica y respiratoria, comprobando nuevamente la activación del sistema con un patrón similar a los anteriores, pero con dos características propias: La actividad hemolítica CH_{50} sufrió una mayor depresión en esta última experiencia que en las anteriores; y por otra parte, la localización de la actividad se dió tanto a nivel del área traumatizada como a nivel del pulmón, debido probablemente a la liberación de proteínas desnaturalizadas a partir de la zona quemada.

En un posterior estudio, HEIDEMAN (1979b) continuando en la misma línea ha investigado el comportamiento *in vitro* del complemento frente a la endotoxina, a agregados plasmáticos termoprecipitados, a tejido muscular sano, a tejido muscular quemado, y a tejido muscular homogeneizado, con objeto de dilucidar si la endotoxina o los tejidos autólogos traumatizados son capaces de activar el sistema del complemento *in vitro*. Los resultados han mostrado efectivamente una capacidad de activación del complemento en todos los casos, excepto con el empleo de tejido sano, en las condiciones experimentales expuestas. Todas las experiencias realizadas *in vitro*, tratando los sueros con EGTA uno y con EDTA otro, han permitido establecer la conclusión de que la activación del sistema tiene lugar en todos estos casos a través de la vía alternativa (HEIDEMAN y GELIN, 1979).

En otra vertiente del problema, MILLER y TRUNKEY (1977) han comprobado una disminución en las respuestas tanto primaria como secundaria de anticuerpos frente a eritrocitos, en ratas sometidas a la lesión térmica, resultado concordante en gran medida con el estudio llevado a cabo por ALEXANDER y MONCRIEF en 1966, en el cual se observó un comportamiento similar en los casos en los que la quemadura abarcaba más del 30% de la superficie corporal, mientras que no se obtuvo disminución significativa de la respuesta en casos de menor extensión.

1.5.2.2.- Aspectos clínicos

Dentro del campo de la clínica humana debemos destacar la existencia de escasa información acerca del comportamiento

inmunitario humoral frente a los traumatismos en general, si bien el cuadro de la repercusión humoral en lesiones por quemadura cuenta ya con alguna documentación que proporciona unos conocimientos satisfactorios acerca del problema. Varios autores (ARTURSON et al., 1969; KOHN y CORT, 1969; RITZMANN et al., 1969; BJORNSON et al., 1977) han coincidido en afirmar que a la lesión térmica le sigue un periodo durante el cual se observa una disminución significativa en los niveles séricos de inmunoglobulinas. Con las variaciones dependientes de cada clase de inmunoglobulina, y de la edad del paciente considerado, todas ellas siguen un comportamiento similar, con una depresión inicial intensa a la cual le sucede una recuperación de los valores normales a los siete o más días de la lesión, detectándose en algunas ocasiones niveles superiores a la normalidad durante esta fase. RITZMANN et al. (1969) y BJORNSON et al. (1977) han encontrado sin embargo una disminución persistente de los niveles de inmunoglobulina M, que alcanza hasta el cuadragésimo día postraumático, mientras que ARTURSON et al. (1969) y KOHN y CORT (1969) han observado la recuperación de los valores normales ya hacia la primera semana del traumatismo. ARTURSON et al. (1969) atribuyeron este descenso en los niveles de inmunoglobulinas al aumento de la permeabilidad vascular que conlleva esta lesión, con acúmulo de líquidos y proteínas a nivel del espacio extravascular, y a una posible consecuencia de la intensa terapia con soluciones coloidales. En el estudio realizado se observa una relación bastante estrecha entre la intensidad de la lesión y el grado de trastorno de las inmunoglobulinas. BJORNSON et al. (1977) no han observado sin embargo una diferencia significativa de estos niveles séricos en pacientes con grandes y pequeñas quemaduras, señalando que debe tenerse en cuenta un posible incremento catabólico y/o un decremento en la síntesis. ARTURSON et al. (1969) y KOHN y CORT (1969) han señalado además que la administración parenteral de plasma o gammaglobulinas influye escasamente en la restauración de los valores normales que acontece a partir de la primera semana de la lesión.

BJORNSON et al. (1978b) han observado también disminución de las tres inmunoglobulinas principales (IgG, IgA e IgM) en casos de traumatismo abdominal cerrado y abierto, aunque una verdadera significación estadística tan solo fue encontrada en las variaciones de la inmunoglobulina M.

FJELLSTRÖM y ARTURSON (1963) son los primeros autores

que relatan una disminución en los niveles plasmáticos de ciertos componentes de la vía clásica del complemento en pacientes quemados, atribuyendo tal circunstancia a la presencia de complicaciones infecciosas en estos sujetos. BJORNSON et al. han dilucidado en gran medida durante estos últimos años las alteraciones que sufre el sistema del complemento en los quemados, abordando además el problema infeccioso, tan frecuente dentro de este tipo de patología. Bajo la hipótesis de que un cierto grado de complicación séptica debe ser atribuido a los trastornos inmunológicos consecuentes al trauma térmico, han iniciado sus estudios determinando la actividad opsonica del suero de pacientes quemados frente a *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*, la cual observaron reducida inmediatamente tras el traumatismo, precediendo en algunos casos a los episodios sépticos y desarrollándose en otros como secuela de la propia infección (BJORNSON y ALEXANDER, 1973; BJORNSON y ALEXANDER, 1974). Estudios posteriores han vertido nueva luz sobre este fenómeno, demostrando que tal deficiencia debe atribuirse a una pérdida de proteínas séricas en este tipo de pacientes (BJORNSON et al., 1976, BJORNSON et al., 1977), mostrando sin embargo que la actividad opsonica no se ve alterada en los pacientes no infectados, mientras que se reduce significativamente en los sépticos (BJORNSON et al., 1977), resultados totalmente concordantes con los de ALEXANDER et al. (1976) habiendo acuñado estos últimos el término *Opsoninopatía consuntiva* como resumen de la esencia del proceso observado: La infección bacteriana grave produce un consumo tal de proteínas con actividad opsonica que reduce la capacidad opsonizante del suero, aumentando la susceptibilidad del sujeto a nuevas infecciones, cerrando por lo tanto un círculo vicioso.

Un nuevo punto de interés lo constituye el estudio de la conversión del factor C3 por inulina, como indicador de la integridad funcional de la vía alternativa. Los resultados muestran repetidamente una disminución de tal conversión tanto en los pacientes no infectados (BJORNSON et al., 1977; BJORNSON et al., 1978a; BJORNSON et al., 1980), como en los infectados (BJORNSON et al., 1976; BJORNSON et al., 1977; BJORNSON et al., 1978a; BJORNSON et al., 1979; BJORNSON et al., 1980), habiéndose demostrado que tal defecto es resultado de la presencia de un inhibidor sérico, probablemente liberado por los tejidos lesionados (BJORNSON et al., 1976; BJORNSON et al., 1977).

La actividad hemolítica del suero se ha mostrado nor-

mal en pacientes no infectados, mientras que se ha visto significativamente reducida en los casos en los que hubo infección sobreañadida (BJORNSON et al., 1977; BJORNSON et al., 1978a; BJORNSON et al., 1979; BJORNSON et al., 1980). La concentración sérica de proteínas imbricadas en la vía clásica se ha mostrado normal o incluso aumentada, lo cual se entiende dentro de la posibilidad de que tales proteínas actúen como reactantes de fase aguda (BJORNSON et al., 1977; BJORNSON et al., 1978a; BJORNSON et al., 1979). El enfermo séptico grave ha mostrado sin embargo un consumo significativo de proteínas de la vía clásica (BJORNSON et al., 1979).

BJORNSON et al. (1978b) han incidido así mismo en el campo del traumatismo mecánico, estudiando el comportamiento del complemento en sujetos con traumatismos abdominales cerrados y abiertos, habiendo demostrado la existencia de alteraciones consecuentes en ambas vías de activación. La actividad hemolítica CH_{50} mostró una disminución significativa en este tipo de pacientes, a expensas fundamentalmente de una reducción en los niveles del factor C5. La conversión del factor C3 por CoVF, y los niveles séricos de properdina y KAF mostraron así mismo una disminución significativa, mientras que la conversión del factor C3 por inulina y los niveles de factor B se hallaron dentro de los límites de la normalidad.

ALEXANDER et al. (1979) han estudiado también la capacidad opsónica del suero y los niveles séricos de factor C3, properdina y factor B en varios tipos de pacientes, entre los que se ha incluido un grupo de quemados graves y otro de politraumatizados, observando un rápido aumento de los factores C3 y B tras la agresión, mientras que los niveles de properdina se encontraron en ambos casos disminuídos. No se ha conseguido establecer sin embargo una clara asociación entre estas alteraciones y la presencia de episodios sépticos. La capacidad opsónica del suero mostró mayor intensidad en su disminución en el grupo de politraumatizados.

La síntesis de anticuerpos frente al estímulo antigénico selectivo ha sido escasamente estudiada en el paciente traumatológico. ALEXANDER y MONCRIEF (1966) en un estudio combinado, experimental y clínico, hallaron en individuos con quemaduras un incremento en la respuesta secundaria frente al toxoíde tetánico con un acortamiento además del tiempo de latencia, mientras que la respuesta primaria frente a eritrocitos de lagarto se mostró

sensiblemente disminuída. Tales resultados los atribuyeron los autores a un defecto funcional del asa aferente del proceso inmunitario ocasionado como consecuencia del traumatismo térmico. BJORNSON et al. (1980) coinciden en afirmar que la respuesta humoral del paciente quemado está disminuida, al observar que los títulos de opsoninas y aglutininas frente a microorganismos infectantes no se incrementan durante la sepsis en este tipo de pacientes. BAKER et al. (1979) han estudiado la generación de células formadoras de anticuerpo específico frente a eritrocitos de carnero en sujetos afectos de traumatismos torácicos, encontrando una disminución significativa del proceso en aquellos individuos que posteriormente desarrollaron una sepsis fatal. Una observación interesante es que tales hechos se correspondieron significativamente con el desarrollo anterior de un shock hipovolémico.

1.5.3.- Alteraciones inmunitarias humorales subsecuentes al acto quirúrgico.

La persistente incidencia de una elevada proporción de complicaciones sépticas en la clínica quirúrgica general, el auge actual de la cirugía del transplante y la desagradable observación en numerosos pacientes oncológicos de una rápida diseminación tumoral a distancia tras la intervención quirúrgica son algunos de los motivos que han movido el interés de múltiples cirujanos durante los últimos tiempos por el estudio de los mecanismos de defensa del huésped. MacLEAN et al. (1975) han centrado el problema en pocas palabras señalando que la gran mayoría de cirujanos entienden la prevención de la infección como un control del medio ambiente y una delicada técnica quirúrgica, mientras que son menos los que prestan una adecuada atención al estado inmunitario del huésped y a su posible estimulación en casos de deficiencia. Varios autores (MEAKINS et al., 1977; PIETSCH et al., 1977a; CHRISTOU y MEAKINS, 1979; ADAMI y BACHI, 1980) han comunicado resultados concordantes al señalar la relación existente entre un estado anérgico preoperatorio, detectado a través de las pruebas de hipersensibilidad retardadas, y un incremento en las complicaciones sépticas postoperatorias, evidenciando de esta manera un añadido interés pronóstico al empleo del arsenal inmunológico en el paciente quirúrgico.

Es nuestro interés centrar el tema en los trastornos humorales de la intervención, sin embargo debemos recordar, aun-

que sea de forma somera, dos aspectos más de primordial importancia en el ámbito de la intervención quirúrgica, cuales son los trastornos celulares inmunitarios consecuentes a ella y los efectos inmunodepresores de la anestesia.

1.5.3.1.- Trastorno celular postagresivo

El efecto del acto quirúrgico sobre los parámetros inmunitarios celulares está hoy día bastante bien conocido, y es al parecer de mayor resonancia que el trastorno humoral. SLADE et al. (1975) en un estudio sobre los efectos de la intervención en sujetos normales (donadores en transplante renal) han observado una progresiva disminución de la hipersensibilidad retardada a tres antígenos durante los primeros siete días postoperatorios, con inicio de la recuperación sobre el noveno y siendo ésta total a las tres semanas de la operación. Las pruebas *in vitro*, estudiando la respuesta de los linfocitos a la fitohemaglutinina, han mostrado así mismo una severa alteración en el periodo postoperatorio (RIDDLE y BERENBAUM, 1967). PARK et al. (1971) han demostrado que este defecto se debe a un fallo en la síntesis de DNA, siendo ya detectable a las dos horas de la intervención. El grado de depresión se ha mostrado proporcional a la duración del acto quirúrgico y a la pérdida sanguínea, observándose también una variación en el ritmo de recuperación de los valores normales dependiente de la naturaleza de la enfermedad subyacente. SLADE et al. (1975) también han estudiado la respuesta linfocitaria a fitohemaglutinina en individuos normales intervenidos quirúrgicamente, observando una depresión significativa que alcanza el máximo a las diez horas de la operación y que recupera la normalidad hacia la primera semana. GARCIA GIL et al. (1980) en nuestro medio, han obtenido resultados concordantes, observando una depresión significativa de esta prueba a las 24 horas de la intervención. COHEN et al. (1979), en contraposición con lo hasta ahora expuesto, no han encontrado tal depresión en la transformación linfoblástica, tanto al primer como al séptimo día postoperatorio. Similar resultado han obtenido ROTH et al. (1976) en 35 pacientes neoplásicos considerados como grupo, sin embargo este mismo autor sí había observado dos años antes una depresión significativa de la prueba en los casos en los que hubo apertura de cavidades celómicas, transfusión sanguínea y en los que la intervención superó las dos horas (ROTH et al., 1974).

SLADE et al. (1975) han comunicado además disminución postoperatoria de linfocitos B y T, mientras que GARCIA GIL et al. (1980) no han obtenido resultados significativos en este sentido. SIMO-CAMPS (1978) aún demostrando una depresión postoperatoria de la respuesta linfoblástica a fitohemaglutinina, ha hallado mayor significación estadística mediante el estudio de la formación espontánea de rosetas con hematíes de carnero (linfocito T).

KURZ Y PFEIFFER (1980) han estudiado el comportamiento linfocitario en el paciente quirúrgico infantil, observando una linfopenia postoperatoria que alcanza alrededor de la primera semana, tras la cual se va normalizando el recuento de linfocitos. Un comportamiento paralelo se ha observado en los linfocitos B, mientras que los linfocitos T no alcanzaron valores normales hasta la tercera semana postoperatoria. Estos resultados han sido tanto más significativos cuanto menor era la edad del niño. Por otra parte, a la presencia de complicaciones preoperatorias tales como shock, íleo o infección correspondieron valores iniciales disminuidos, y un incremento de las infecciones postoperatorias.

1.5.3.2.- El papel de la anestesia

Otro aspecto interesante del acto quirúrgico en su efecto sobre las defensas del huésped está constituido por la anestesia. DUNCAN y CULLEN (1976), LEE (1977b), WALTON (1979) y FRANCO GRANDE y GINESTA GALAN (1978) en nuestro medio, han revisado extensamente el problema conjunto de anestesia y cirugía, concluyendo la existencia de una inmunodepresión consecutiva a esta terapéutica.

A nivel experimental varios estudios han relacionado el empleo de ciertos anestésicos con defectos en las funciones inmunitarias. BRUCE y KOEPKE (1966) y PARBROOK (1967) han observado una disminución en la granulopoyesis tras la administración prolongada de halothane y N_2O respectivamente. El efecto del N_2O y del halothane sobre la fagocitosis en el ser humano, estudiado *in vitro* por CULLEN (1974) es muy escaso, habiéndose observado una discreta inhibición de la quimiotaxis. HUMPHREY et al. (1969a) y WINGARD (1973), han observado una reducción de la síntesis de anticuerpos por parte del linfocito B tras la administración de halothane, en un grado proporcional a la dosis de fármaco empleado. HUMPHREY et al. (1969b) en un estudio comparativo que completa el anterior, practicaron la amputación del

miembro inferior del animal de experimentación en un grupo, y sometieron a otro simplemente al halothane, encontrando una depresión más duradera de la síntesis de anticuerpos en el grupo operado que en el grupo sometido solamente al anestésico. Múltiples autores (BRUCE, 1972; CULLEN et al., 1972a; CULLEN et al., 1972b; ESPANOL et al., 1974; FORMEISTER et al., 1980) han estudiado el comportamiento de los linfocitos frente al estímulo con fitohemaglutinina tras el empleo de sustancias anestésicas, observando una depresión de la transformación linfoblástica variable en función del anestésico empleado y del método utilizado, siendo esta disminución francamente significativa con ciertos fármacos como halothane, pentotal sódico, etc... Sin embargo, otros anestésicos como son la ketamina y el ciclopropano no han provocado una disminución significativa de la prueba (CULLEN y CHRETIEN, 1973; LOGERFO y HSU, 1973).

Si bien a nivel experimental no ha resultado excesivamente difícil demostrar la existencia de trastornos inmunitarios consecuentes al empleo de ciertos anestésicos, es a nivel clínico donde existe una mayor dificultad en la clarificación de tales efectos, debido a la interferencia que supone el trauma quirúrgico. En este sentido consideramos de gran interés el estudio realizado por KANTO et al. (1974) en el cual no se ha detectado disminución de la respuesta linfoblástica tras la exposición al agente anestésico en ausencia de intervención quirúrgica. SALO y VAPAAVOURI (1976) han estudiado las poblaciones de linfocitos B y T del personal de quirófano, en comparación con un grupo control, encontrando valores similares. Es por ello que la mayoría de autores (HUMPHREY et al., 1969b; DUNCAN y CULLEN, 1976; FRANCO GRANDE y GINESTA GALAN, 1978; WALTON, 1979) conceden una mayor importancia al efecto hormonal del stress, que supone el trauma quirúrgico, que a la propia acción del fármaco. CULLEN y VAN BELLE (1975) han clarificado en buena medida este punto al comparar dos grupos de individuos, todos ellos sometidos a anestesia, en los que unos fueron sometidos a cirugía mayor, mientras que los otros lo fueron a cirugía menor o bien se administró como terapéutica antiálgica. Una disminución significativa de la transformación blástica de los linfocitos sólo se observó en el primer grupo, y aún más, tal depresión fue proporcional al grado de lesión tisular. BERENBAUM et al. (1973) ya habían postulado dos años antes que la inmunodépresión postquirúrgica estaría en función del grado de traumatismo que conllevara la intervención.

DOMINIONI et al. (1981) en un reciente estudio sobre los factores determinantes de la inmunodepresión postoperatoria, tan solo ha conseguido establecer una correlación significativa con el grado de trauma quirúrgico.

El efecto hormonal propio del estado postagresivo parece pues el mayor condicionante de los trastornos inmunitarios observados durante este periodo. DUNCAN y CULLEN (1976) sin embargo han apuntado la posibilidad de que el trauma y la manipulación de los tejidos liberen algún tipo de factor bloqueante durante el acto quirúrgico. Esta interesante hipótesis se ha visto recientemente refrendada por McLOUGHLIN et al. (1979) al conseguir identificar una fracción polipeptídica en el suero de enfermos operados que posteriormente se transformaron en anérgicos, la cual no se ha encontrado en el suero de sujetos sanos o en pacientes sometidos a cirugía menor.

1.5.3.3.- Alteraciones inmunitarias humorales postquirúrgicas

Las alteraciones humorales de la defensa del huésped inducidas por la cirugía han centrado el interés de algunos autores en los pacientes esplenectomizados, debido indudablemente al papel fundamental que este órgano reticuloendotelial juega en el proceso inmunitario y a la frecuente observación clínica de un incremento de los problemas infecciosos tras su ablación (KRIVIT, 1977); problemas que adquieren una mayor relevancia cuanto menor es la edad del esplenectomizado (CLARET et al., 1975). KRIVIT (1977) en una extensa revisión sobre el tema ha llamado la atención sobre la deficiencia en inmunoglobulina M que se evidencia en este tipo de pacientes.

DE CIUTIIS et al. (1978) y WAGENER et al. (1979) en estudios recientes acerca del comportamiento del sistema del complemento tras la esplenectomía en diferentes tipos de enfermos han evidenciado la existencia de diversas alteraciones subsecuentes a tal intervención. DE CIUTIIS et al. (1978) han incidido en la funcionalidad postesplenectomía de la vía alterna de activación, estudiando la actividad hemolítica CH_{50} y la conversión del factor B en su forma activa y la del factor C3 por inulina. Tal estudio ha mostrado un incremento postoperatorio del valor CH_{50} y una disminución de las otras dos pruebas, con valores prácticamente normales a los cinco meses de la intervención; resultados que

demuestran un trastorno inmediato de la vía alterna, recuperable dentro de los primeros meses postintervención. WAGENER et al. (1979), por su parte, han estudiado exclusivamente al esplenectomizado por linfogranulomatosis de Hodgkin, encontrando un título CH₅₀ completamente superponible al de los anteriores autores. Los niveles sanguíneos de las tres inmunoglobulinas principales (IgG, IgA e IgM) han mostrado sin embargo resultados dispares en esta circunstancia. Postoperatoriamente se ha hallado una disminución significativa en los niveles de las inmunoglobulinas G y M, evidente a los ocho días tras la operación, mientras que la tasa de inmunoglobulina A se ha visto inalterada. Ambos autores coinciden en afirmar que los trastornos descritos pueden contribuir de alguna forma al aumento en los procesos infecciosos que tan frecuentemente aquejan este tipo de enfermos. CORRY et al. (1979), en niños esplenectomizados, han encontrado también una defectuosa función de la vía alternativa en un 10% de ellos. WINKELSTEIN y LAMBERT (1975) sin embargo, no hallaron disminución de la capacidad opsonica del suero de esplenectomizados frente al neumococo, concluyendo por ello que la alta frecuencia de sepsis de esta etiología en estos pacientes no debía ser atribuída a un defecto de esta actividad.

LOPEZ ALONSO et al. (1980), comparando experimentalmente la esplenectomía con la laparotomía simple, han observado una disminución moderada de la respuesta de anticuerpos en el perro esplenectomizado, así como una deplección significativa de inmunoglobulinas en este grupo.

De cualquier modo es nuestro interés ampliar la vista sobre intervenciones quirúrgicas que no comprometen directamente órganos linfoides, para entrar dentro del trastorno humoral consecuente a la intervención en sí.

1.5.3.3.1.- Repercusión sobre las inmunoglobulinas

El estado actual de este tema muestra una notable controversia, motivada en gran medida por una dificultad en la unificación de criterios acerca de la metódica del estudio y por las numerosas variables que inciden en esta cuestión.

PARKER et al. (1972) han estudiado el comportamiento de las inmunoglobulinas en enfermos sometidos a circulación extracorpórea con oxigenador de burbuja, encontrando una disminución precoz de las tres inmunoglobulinas principales, con recuperación

total a los ocho días de la intervención. Cabe señalar que los resultados obtenidos tan solo han sido estadísticamente significativos en el caso de la inmunoglobulina G, cuya máxima depresión se ha dado a las veinte horas de realizado el *bypass*. CLARK et al. (1979), en un estudio reciente de tipo comparativo entre dos modelos de oxigenador, han hallado así mismo una disminución inmediata de las tres inmunoglobulinas. Uno de los principales factores sugeridos por estos autores como inductores de esta alteración es la desnaturalización de proteínas que tiene lugar a nivel de la interfase del oxigenador.

MEYER et al. (1973) y ROBERTS et al. (1975) no han detectado variación en los niveles de inmunoglobulinas en pacientes mastectomizadas por neoplasia mamaria, destacando el hecho de que en sus estudios no han incluido exploraciones precoces sino tardías. WAGENER et al. (1979) han estudiado también la tasa de inmunoglobulinas en veinte pacientes sometidos a cirugía gástrica o biliar, observando un aumento significativo en los valores de las inmunoglobulinas A y M, mientras que los de la G prácticamente no sufrieron variación. MENZEL et al. (1979), en un reciente estudio acerca del comportamiento de varias proteínas séricas en pacientes colecistectomizadas o histerectomizadas incluyendo determinaciones periódicas hasta el quinto día postoperatorio, han detectado un progresivo decremento de la inmunoglobulina G en las histerectomizadas, así como una disminución de esta proteína en las colecistectomizadas hacia el 2º-3º día postoperatorio con una tendencia posterior a la recuperación de los valores preoperatorios.

PAPPOVA et al. (1980) se han interesado también por el comportamiento postoperatorio de la inmunoglobulina G en casos de cirugía torácica, con particular atención al problema de la reposición de la volemia mediante sangre o derivados. Su estudio ha mostrado una depresión precoz de los niveles de esta inmunoglobulina, siendo interesante el hecho de que tan solo tres pacientes entre 135 llegaron a caer por debajo de valores críticos inmediatamente tras la intervención, y solamente uno de ellos desarrolló con posterioridad una infección. De cualquier forma se ha concluido que el riesgo de deplección de inmunoglobulina G en pacientes sometidos a una terapia con sangre o derivados no debe coartar la indicación en los casos realmente necesarios.

MAESO VELEZ et al. (1977) y NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), ambos en nuestro medio, han llevado a cabo estudios

bastante adecuados acerca del trastorno que plantean intervenciones propias de Cirugía General sobre las inmunoglobulinas. Los primeros han determinado las variaciones habidas en 18 intervenciones quirúrgicas mediante dos tomas de muestras: La primera preoperatoria y la segunda en el momento de finalizar la operación, de manera que se han limitado a detectar las variaciones exclusivas del acto quirúrgico. Los resultados más significativos han correspondido a la inmunoglobulina G, si bien en la mayoría de los casos también las inmunoglobulinas A y M han sufrido una disminución. La magnitud del trastorno ha mostrado relación con tres circunstancias: La duración de la intervención, la variación del índice hematocrito y la pérdida sanguínea intraoperatoria. Las conclusiones del estudio afirman que debe tenerse en cuenta varios factores favorecedores de este descenso, como son la pérdida de elementos inmunitarios al exterior, el secuestro de los mismos en los tejidos traumatizados, la hemodilución y la reposición con elementos sustitutivos tales como sangre y derivados, y por último la respuesta suprarrenal al stress quirúrgico (MAESO VELEZ et al., 1977). NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981) han ampliado el estudio hasta la primera semana de la intervención, habiéndolo realizado además en un número sensiblemente mayor de individuos. Estos autores han determinado los niveles séricos de las tres inmunoglobulinas principales de manera preoperatoria, y al primer, cuarto y séptimo día postintervención. En todos los casos se ha visto una disminución inicial de los valores, con una tendencia franca a la normalidad en la última determinación, presentando incluso la inmunoglobulina M un valor medio muy por encima de la cifra normal. Debe destacarse el hecho de que las variaciones sufridas por la inmunoglobulina A no han presentado significación estadística. Como consecuencia de todo ello se concluye que el acto quirúrgico induce un periodo de unos cuatro o cinco días de depresión inmunitaria humoral, seguido de una estimulación positiva en los días subsiguientes. Tal hecho se atribuye a una posible liberación de antígenos durante el acto operatorio, con un aumentado consumo de elementos inmunitarios en el periodo inmediato. El trastorno inmunitario humoral ha sido observado con mayor intensidad ante varias circunstancias: Edad del paciente, ya que en los ancianos no se ha observado la reactivación tardía, el empleo de transfusiones de sangre o derivados en las intervenciones prolongadas, la presencia de infecciones postoperatorias, el tipo concreto de operación, habiendo presentado las

gastrectomías y las herniorrafias el mayor grado de alteración, y la existencia de periodos prolongados de ayuno y fluidoterapia.

1.5.3.3.2.- Respuesta del sistema del complemento

También en este punto nos encontramos con una marcada controversia de resultados, los cuales son llamativamente escasos, y la mayoría de ellos se limitan a una u otra fracción del sistema. THOMPSON y ROWE (1968) fueron de los primeros autores en sospechar que la intervención quirúrgica podría inducir una activación del complemento, al demostrar que tal activación podía tener lugar ante procesos de naturaleza no propiamente inmunológica. PARKER et al. (1972) demostraron que el empleo de circulación extracorpórea daba lugar a una disminución significativa y precoz de la actividad hemolítica del sistema, consecuente a una utilización o en todo caso una desnaturalización de proteínas a nivel del oxigenador. HASLAM et al. (1980) han insistido en el problema, estudiando la conversión del factor C3 por medio de inmunoelectroforesis bidimensional en el mismo tipo de enfermo y en otros toracotomizados por otra causa. En el primer grupo, la conversión del factor C3 tuvo lugar en el 100% de los casos, y en el segundo en un 25% de ellos. Mientras que en el primer grupo se atribuye la activación a la presencia de posibles agregados de inmunoglobulinas, a la plasmina o bien a la heparina, en el segundo se presta especial atención al grado de traumatismo, ya que precisamente se detectó la activación en los dos pacientes en los que la intervención fue más cruenta. BORALESSA et al. (1982) no han observado aumentos de C3d tras circulación extracorpórea por lo que el descenso observado en los niveles de C3 y C4 suponen no sea debido a activación del sistema.

DE CIUTIIS et al. (1978) y WAGENER et al. (1979), en dos estudios sobre la repercusión humoral de la esplenectomía, han utilizado como grupo control pacientes laparotomizados por otros motivos, observando ambos autores un incremento postoperatorio del complemento hemolítico total CH_{50} , el cual se atribuye a la actuación de las proteínas del sistema como reactantes de fase aguda, y a la reacción inflamatoria subsecuente al traumatismo. DE CIUTIIS et al. (1978) han demostrado además una disminución en la conversión del factor C3 y del factor B, lo cual habla a favor de un trastorno en la integridad funcional de la vía alterna en la fase postoperatoria.

Varios autores (MAESO VELEZ et al., 1977; NAVARRO ZORRAQUINO et al., 1981; PAPPOVA et al., 1980; PEITSCH et al., 1979) han determinado los niveles séricos de algunos componentes del complemento con resultados dispares. MAESO VELEZ et al. (1977) han observado una caída inmediata tras la intervención de los niveles séricos de las fracciones C3 y C4; NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981) también han comunicado una disminución precoz de los factores C3, C4 y C5 (a las 24 horas postintervención), muy significativa en enfermos que posteriormente sufrieron una complicación infecciosa. Tardíamente han observado valores muy superiores a los preoperatorios en los enfermos no complicados, mientras que aquellos que se infectaron mostraron una menor tendencia a la recuperación. PEITSCH et al. (1979) sin embargo no han detectado esta disminución postoperatoria en las fracciones C3 y C4 en pacientes sometidos a intervención digestiva por procesos de naturaleza benigna o maligna, y subsidiarios durante los siete días postoperatorios de un programa de nutrición parenteral. PAPPOVA et al. (1980) por el contrario sí han encontrado una disminución del factor C3 en toracotomizados con empleo de sangre o derivados, aunque en muy limitados casos este decremento rebasara los valores críticos. Tampoco se ha conseguido establecer diferencias significativas en los niveles del factor C3 entre el grupo de enfermos infectados y el que cursó sin complicaciones de este tipo.

Dos estudios recientes llaman poderosamente nuestra atención, en base a la adecuación de su metódica a nuestro interés. HAHN-PEDERSEN et al. (1978) han efectuado un exhaustivo seguimiento de tres fracciones del complemento (C3, C4 y C5) y de la conversión del factor C3, mediante el análisis por seis veces durante el día de la intervención, y posteriormente al primer, segundo, cuarto, séptimo y noveno día postoperatorio. En su estudio han incluido diez pacientes: Seis de ellos intervenidos por patología gastroduodenal de tipo ulceroso, tres colecistectomías y una resección de colon sigmoide, y excluyendo pacientes con patología neoplásica o inflamatoria aguda. Debe señalarse que ninguno de los diez pacientes incluidos en el estudio sufrió complicación alguna. Los resultados han mostrado una disminución postoperatoria de las fracciones C3 y C5, con una normalidad de C4, excepto en cuatro casos. Todo ello se ha observado en los primeros cuatro días del postoperatorio, mientras que a partir de entonces ha aparecido una reactivación con valores posteriores superiores

a los preoperatorios. La presencia de productos de conversión del factor C3 demuestra que la disminución observada obedece fundamentalmente a un consumo, más que a un defecto de síntesis; por otra parte, la normalidad en los niveles del componente C4 hace sospechar que la activación sucede a través de la vía alterna, si bien la disminución en cuatro casos de este factor debe ponernos alerta sobre la posibilidad de activación de la vía clásica. La total ausencia de complicaciones infecciosas impide establecer conclusiones en este sentido sobre el papel de tales alteraciones.

MORALES FOCHS y MUÑOZ LOPEZ (1980), han estudiado recientemente en nuestro medio el comportamiento de las fracciones C3 y C4 en 50 niños intervenidos quirúrgicamente, al primero y al séptimo día del postoperatorio, comparándolo al de pacientes anestesiados pero no intervenidos y al de pacientes no anestesiados ni intervenidos. Los resultados son en gran medida superponibles a los hasta ahora relatados. Ambos factores sufren un descenso significativo al primer día postoperatorio, en mayor grado para la fracción C3, observando una recuperación del factor C4 al séptimo día, mientras que el C3 permanece por debajo de los valores preoperatorios. Es significativo el hecho de que mientras el factor C4 desciende sólo a partir de unos valores preoperatorios, el C3 llega a descender incluso por debajo de los límites normales. Ello, unido a una más tardía recuperación de la fracción C3, hace presuponer a los autores que una gran parte de la activación postoperatoria del complemento acontece a través de la vía alterna, si bien se demuestra también cierta participación de la vía clásica. La anestesia por otra parte no parece alterar el sistema, ya que el segundo grupo no ha mostrado variación en los niveles de las fracciones C3 y C4. Destaca sobremanera el que aquellos niños que se intervinieron por procesos infecciosos o por algún tipo de patología de las que conllevan un aumento en los niveles de estos dos factores no sufrieron postoperatoriamente un decremento significativo de ellos, quizá debido a una adaptación al consumo traducida por un incremento de la síntesis.

1.5.3.3.3.- Respuesta humoral de anticuerpos frente al reto antigénico

Es extraordinariamente escasa la literatura en este sentido. No hemos hallado estudios en humanos, quizá debido a

cierta reticencia a la administración de antígenos a enfermos quirúrgicos. Tan solo a nivel experimental KINNAERT et al. (1980) han demostrado que ciertas intervenciones quirúrgicas, tales como la laparotomía y la amputación de miembros incrementan la respuesta de anticuerpos a antígenos introducidos durante el acto operatorio, tanto por vía endovenosa como a nivel del campo operatorio. Los resultados contrastan de forma paradójica con lo expuesto hasta aquí, ya que revelan una estimulación consecuente a la intervención quirúrgica, que no habíamos encontrado antes. Sin embargo, tal como señalan los autores, no se ha demostrado todavía de manera categórica que la inmunodeficiencia observada tras actuaciones quirúrgicas se acompañe de una reducción efectiva de la resistencia en un huésped normal.

2.- HIPOTESIS DE TRABAJO

La actual prevalencia de la patología infecciosa en la Clínica Quirúrgica ha sido lo que inicialmente nos motivó a introducirnos en el campo de la Inmunología Clínica. El extraordinario avance al que en los últimos años hemos asistido en el conocimiento de los mecanismos inmunitarios, y el reconocimiento por parte del cirujano de que la agresión traumática no es más que otra forma de agredir la individualidad de un sujeto, ha dado lugar en las dos últimas décadas a un nuevo enfoque en el tratamiento de la problemática del enfermo séptico.

Es por ello que se plantea una nueva perspectiva ante nosotros, al considerar que la intervención quirúrgica -una variedad más de agresión traumática- induce una serie de trastornos en los sistemas defensivos del huésped. Si bien se han descrito alteraciones diversas de tipo inmunitario tras la intervención quirúrgica, dos cuestiones han llamado nuestra atención: La escasez de estudios acerca de los parámetros humorales en esta circunstancia, y la ausencia de una definición clara en la correlación entre el trastorno inmunitario observado y el curso evolutivo del paciente.

Por tales motivos nos proponemos llevar a cabo un estudio global de las variaciones motivadas por diferentes intervenciones quirúrgicas en la parcela humoral de la defensa, prestando atención a intervenciones que de manera habitual se desarrollan en un Departamento de Cirugía General. Trataremos de correlacionar las posibles alteraciones observadas con el curso postoperatorio del enfermo, y pretendemos contribuir de alguna manera a un mejor conocimiento del estado quirúrgico postagresivo

y su fisiopatología, al observar el comportamiento inmunitario humoral de esta situación.

Para ello centraremos nuestra atención sobre tres grandes grupos de pacientes, en los que se reúne un alto porcentaje de la patología quirúrgica visceral:

- Grupo I. Pacientes afectos de patología no tumoral y no inflamatoria aguda.
- Grupo II. Pacientes afectos de patología tumoral.
- Grupo III. Pacientes afectos de patología inflamatoria aguda (abdomen agudo de tipo peritonítico).

Deliberadamente excluimos del estudio, tratando de conseguir una uniformidad de criterio, dos entidades quirúrgicas tan frecuentes como son el fíleo y el traumatismo con shock hipovolémico.

Para desarrollar el estudio en estos grupos de pacientes pretendemos realizar las siguientes investigaciones:

- 1) Estudiar el estado de integridad funcional del sistema del complemento, mediante la determinación de la actividad hemolítica global CH_{50} .
- 2) Investigar la posible alteración del sistema del complemento, determinando los niveles sanguíneos de los factores Clq, C4, C3A, C3c y C9.
- 3) Conocer si existe alguna variación en los niveles de inmunoglobulinas plasmáticas, efectuando el estudio cuantitativo de las tres inmunoglobulinas de mayor cuantía sérica (IgG, IgA, IgM).
- 4) Deducir de los resultados anteriores si existe alguna alteración considerable de la inmunidad humoral relacionada con la intervención quirúrgica, y su posible implicación en la presencia de alteraciones de los mecanismos de defensa.
- 5) Estudiar la existencia de alguna relación en su caso con el tipo de patología primaria, edad del paciente, estado de nutrición, duración de la intervención, etc...
- 6) Correlacionar en su caso las modificaciones de las variables estudiadas con el empleo de diferentes tipos de fluidoterapia, y su evolución a lo largo del periodo en que ésta es empleada durante la fase postoperatoria.

- 7) Correlacionar las posibles alteraciones detectadas con la evolución clínica del paciente, bien en un sentido favorable o bien atendiendo a posibles complicaciones cicatrizales y/o sépticas.
- 8) Establecer una visión comparativa del comportamiento inmunitario humoral preoperatorio en los tres grupos elegidos, con especial atención al grupo neoplásico y al grupo inflamatorio agudo.

3.- M A T E R I A L Y M E T O D O

3.1.- MATERIAL

3.1.1.- Pacientes estudiados

El presente estudio ha sido llevado a cabo en 68 pacientes que fueron sometidos a cirugía mayor bajo anestesia general en el Departamento de Cirugía Visceral del Hospital Clínico-Universitario de Valencia.

En los pacientes que fueron sometidos a cirugía reglada se ha realizado preoperatoriamente una valoración de los estados cardio-circulatorio, respiratorio, hepático y renal. Así mismo se ha practicado en estos pacientes un estudio hematológico convencional.

En los pacientes intervenidos con carácter de urgencia, y debido a la actitud que exige esta condición, no ha sido posible profundizar en toda la serie de exploraciones complementarias que se han contemplado en los otros grupos, por lo que la situación funcional de los diversos sistemas orgánicos ha sido evaluada en función de parámetros clínicos y ocasionalmente complementarios.

En el cuidado postoperatorio de los pacientes se han seguido las normas habituales de la Clínica en cada caso, evitando escrupulosamente cualquier posible interferencia originada por el estudio.

3.1.2.- Grupos de pacientes

Con objeto de estudiar las posibles variables que inciden en el comportamiento inmunitario del individuo frente a la agresión quirúrgica hemos elaborado una serie de grupos con los pacientes estudiados según distintas variables (naturaleza del proceso patológico, edad, estado nutricional, duración de la intervención, tipo de fluidoterapia y existencia de infección postoperatoria).

Una vez valorada la evolución inmunitaria en el periodo postoperatorio dependiendo de la naturaleza del proceso patológico, hemos estudiado la influencia de las otras variables considerando a los pacientes neoplásicos independientemente, debido a las peculiaridades inmunitarias que ellos presentan.

3.1.2.1.- Naturaleza del proceso patológico

La distribución de los pacientes estudiados ha sido realizada en tres grupos principales con arreglo al siguiente criterio:

Grupo 1º: Este grupo está integrado por 21 pacientes intervenidos quirúrgicamente por procesos de naturaleza benigna y de tipo no inflamatorio agudo, elegidos al azar (Tabla 1).

Grupo 2º: Este grupo está constituido por 29 pacientes intervenidos quirúrgicamente por procesos de naturaleza neoplásica, exigiendo la condición previa de que no hubieran sido sometidos con anterioridad a cualquier tipo de tratamiento oncológico (radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, etc...) (Tabla 2). En todos ellos hubo comprobación histológica de la naturaleza de la enfermedad.

Grupo 3º: Está integrado por 18 pacientes intervenidos por procesos de naturaleza inflamatoria aguda y con carácter de urgencia (abdomen agudo de tipo peritonítico) (Tabla 3). No se han incluido en este grupo aquellos pacientes cuyo síndrome peritonítico apareciera como complicación de una intervención quirúrgica.

TABLA 1

Pacientes intervenidos por patología no neoplásica ni
inflamatoria aguda (grupo 1)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	5
Vagotomía troncular y piloroplastia	(3 casos)
Vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Leiomioma gástrico	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento	1
Funduplicatura de Nissen	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a úlcera duodenal	1
Funduplicatura de Nissen, vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	2
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(2 casos)
Litiasis biliar	10
Colecistectomía	(9 casos)
Coledocotomía y extracción de cálculos	(1 caso)
Colelitiasis asociada a úlcera duodenal	1
Colecistectomía, vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
<hr/> TOTAL	<hr/> 21

TABLA 2

Pacientes intervenidos por patología neoplásica
(grupo 2)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	10
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(2 casos)
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(6 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	10
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(3 casos)
Amputación abdomino-perineal	(4 casos)
Transversostomía	(2 casos)
Neoplasia de mama	8
Mastectomía radical	(8 casos)
<hr/> TOTAL	<hr/> 29

TABLA 3

Pacientes intervenidos por patología inflamatoria
aguda (grupo 3)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Apendicitis aguda	10
Apendicectomía	(10 casos)
Perforación de úlcera duodenal	8
Sutura	(1 caso)
Piloroplastia	(1 caso)
Vagotomía troncular y piloroplastia	(6 casos)
<hr/>	
TOTAL	18

gica practicada con anterioridad.

3.1.2.2.- Edad

Hemos considerado interesante el estudio de la posible diferencia existente entre los individuos de edad inferior y superior a los 60 años, como medio de valoración del comportamiento inmunitario en la edad juvenil o madura y en la edad senil. Para ello hemos elaborado cuatro grupos:

Grupo 4º: Este grupo consta de 29 individuos con edades inferiores a los 60 años (Tabla 4).

Grupo 5º: Este grupo consta de 10 pacientes con edades superiores a los 60 años (Tabla 5).

Grupo 6º: Este grupo lo forman 15 individuos portadores de neoplasia con edades inferiores a los 60 años (Tabla 6).

Grupo 7º: Este grupo lo forman 14 individuos portadores de neoplasia con edades superiores a los 60 años (Tabla 7).

3.1.2.3.- Estado nutricional

Debido a las notables implicaciones que el estado de nutrición tiene en el comportamiento inmunitario hemos considerado interesante incluir esta variable en nuestro estudio. Hemos contemplado dos aspectos diferentes del estado de nutrición del individuo:

- La disminución de la masa magra corporal, referida a la masa magra corporal ideal para un sujeto de la misma edad, sexo y talla.
- La disminución de la transferrina, globulina que se afecta precozmente ante los estados nutricionales deficientes.

3.1.2.3.1.- Masa magra corporal

En el cálculo de estimación de la masa magra corporal hemos empleado la fórmula dada por HUME (1966) para ambos sexos. Para la elaboración del índice de disminución de masa

TABLA 4

Pacientes no neoplásicos de edad inferior a
60 años (grupo 4)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	5
Vagotomía troncular y piloroplastia	(3 casos)
Vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Leiomioma gástrico	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a úlcera duodenal	1
Funduplicatura de Nissen, vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	1
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(1 caso)
Litiasis biliar	6
Colecistectomía	(6 casos)
Colelitiasis asociada a úlcera duodenal	1
Colecistectomía, vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Apendicitis aguda	9
Apendicectomía	(9 casos)
Perforación de úlcera duodenal	5
Sutura	(1 caso)
Vagotomía troncular y piloroplastia	(4 casos)
<hr/> TOTAL	29

TABLA 5

Pacientes no neoplásicos de edad superior a
60 años (grupo 5)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº de casos</u>
Hernia hiatal por deslizamiento	1
Funduplicatura de Nissen	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	1
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(1 caso)
Litiasis biliar	4
Colecistectomía	(3 casos)
Coledocotomía y extracción de cálculos	(1 caso)
Apendicitis aguda	1
Apendicectomía	(1 caso)
Perforación de úlcera duodenal	3
Piloroplastia	(1 caso)
Vagotomía troncular y piloroplastia	(2 casos)
<hr/> TOTAL	10

TABLA 6

Pacientes neoplásicos de edad inferior a
60 años (grupo 6)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	4
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(3 casos)
Neoplasia colo-rectal	3
Resección anterior de sigma	(1 caso)
Amputación abdomino-perineal	(2 casos)
Neoplasia de mama	7
Mastectomía radical	(7 casos)
<hr/> TOTAL	<hr/> 15

TABLA 7

Pacientes neoplásicos de edad superior a
60 años (grupo 7)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia gástrica	6
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(3 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	7
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(2 casos)
Amputación abdomino-perineal	(2 casos)
Transversostomía	(2 casos)
Neoplasia de mama	1
Mastectomía radical	(1 caso)
TOTAL	14

magra corporal hemos tomado como valores ideales de población los establecidos por ALASTRUE VIDAL et al. (1982).

El índice de disminución de masa magra corporal se ha calculado de la siguiente forma:

$$I = \frac{\text{MMC real}}{\text{MMC teórica}} \times 100$$

en la MMC real supone la masa magra corporal real estimada del sujeto, y MMC teórica la masa magra corporal teórica estimada para un individuo de la misma edad, sexo y talla.

Hemos considerado interesante valorar la diferencia existente entre individuos con un índice de disminución inferior al 95% y aquéllos con un índice superior al 95%. Para ello hemos elaborado cuatro grupos:

Grupo 8º: Consta de 13 individuos con índice superior a 95% (Tabla 8).

Grupo 9º: Consta de 8 individuos con índice inferior a 95% (Tabla 9).

Grupo 10º: Consta de 21 pacientes portadores de neoplasia con índice superior a 95% (Tabla 10).

Grupo 11º: Consta de 8 pacientes portadores de neoplasia con índice inferior a 95% (Tabla 11).

3.1.2.3.2.- Transferrina

Hemos valorado la diferencia existente entre los individuos con niveles séricos de transferrina superior e inferior a 240 mg/dl. Para ello hemos elaborado cuatro grupos:

Grupo 12º: Consta de 15 individuos con niveles de transferrina superiores a 240 mg/dl (Tabla 12).

Grupo 13º: Consta de 6 individuos con niveles de transferrina inferiores a 240 mg/dl (Tabla 13).

Grupo 14º: Consta de 14 pacientes portadores de neoplasia con niveles de transferrina superiores a 240 mg/dl (Tabla 14).

Grupo 15º: Consta de 15 pacientes portadores de neoplasia con niveles de transferrina inferiores a 240 mg/dl (Tabla 15).

TABLA 8

Pacientes no neoplásicos con índice de masa magra corporal superior a 95% (grupo 8)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	2
Vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Leiomioma gástrico	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento	1
Funduplicatura de Nissen	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	2
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(2 casos)
Litiasis biliar	6
Colecistectomía	(5 casos)
Coledocotomía y extracción de cálculos	(1 caso)
Colelitiasis asociada a úlcera duodenal	1
Colecistectomía, vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
TOTAL	13

TABLA 9

Pacientes no neoplásicos con índice de masa magra
corporal inferior a 95% (grupo 9)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	3
Vagotomía troncular y piloroplastia	(2 casos)
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a úlcera duodenal	1
Funduplicatura de Nissen, vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Litiasis biliar	4
Colecistectomía	(4 casos)
<hr/>	
TOTAL	8

TABLA 10

Pacientes neoplásicos con índice de masa magra
corporal superior a 95 % (grupo 10)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia gástrica	5
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(2 casos)
Gastrectomía subtotal	(2 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	9
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(3 casos)
Amputación abdomino-perineal	(3 casos)
Transversostomía	(2 casos)
Neoplasia de mama	7
Mastectomía radical	(7 casos)
<hr/>	
TOTAL	21

TABLA 11

Pacientes neoplásicos con índice de masa magra
corporal inferior a 95% (grupo 11)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	5
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(4 casos)
Neoplasia colo-rectal	1
Amputación abdomino-perineal	(1 caso)
Neoplasia de mama	1
Mastectomía radical	(1 caso)
<hr/> TOTAL	<hr/> 8

TABLA 12

Pacientes no neoplásicos con transferrinemia
preoperatoria superior a 240 mg/dl (grupo 12)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	4
Vagotomía troncular y piloroplastia	(3 casos)
Vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Leiomioma gástrico	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a úlcera duodenal	1
Funduplicatura de Nissen, vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	2
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(2 casos)
Litiasis biliar	6
Colecistectomía	(5 casos)
Coledocotomía y extracción de cálculos	(1 caso)
Colelitiasis asociada a úlcera duodenal	1
Colecistectomía, vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
<hr/> TOTAL	<hr/> 15

TABLA 13

Pacientes no neoplásicos con transferrinemia
preoperatoria inferior a 240 mg/dl (grupo 13)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento	1
Funduplicatura de Nissen	(1 caso)
Litiasis biliar	4
Colecistectomía	(4 casos)
<hr/>	
TOTAL	6

TABLA 14

Pacientes neoplásicos con transferrinemia preoperatoria superior a 240 mg/dl (grupo 14)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia gástrica	5
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(3 casos)
Neoplasia colo-rectal	2
Resección anterior de sigma	(2 casos)
Neoplasia de mama	7
Mastectomía radical	(7 casos)
<hr/>	
TOTAL	14

TABLA 15

Pacientes neoplásicos con transferrinemia preoperatoria
inferior a 240 mg/dl (grupo 15)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	5
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(3 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	8
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(1 caso)
Amputación abdomino-perineal	(4 casos)
Transversostomía	(2 casos)
Neoplasia de mama	1
Mastectomía radical	(1 caso)
<hr/>	
TOTAL	15

3.1.2.4.- Duración de la intervención quirúrgica

Hemos considerado importante valorar la duración de la intervención como parámetro ligado a la agresividad del acto quirúrgico e indudablemente ligada al tiempo de anestesia, para lo cual hemos estudiado las diferencias existentes entre intervenciones de duración inferior y superior a dos horas. Para ello hemos elaborado cuatro grupos:

Grupo 16º: Consta de 32 pacientes cuya intervención quirúrgica duró menos de dos horas (Tabla 16).

Grupo 17º: Consta de 7 pacientes cuya intervención quirúrgica duró más de dos horas (Tabla 17).

Grupo 18º: Consta de 17 individuos portadores de neoplasia cuya intervención quirúrgica duró menos de dos horas (Tabla 18).

Grupo 19º: Consta de 12 individuos portadores de neoplasia cuya intervención quirúrgica duró más de dos horas (Tabla 19).

3.1.2.5.- Fluidoterapia

Dentro del grupo de enfermos portadores de una neoplasia, hemos estudiado la diferencia de comportamiento inmunitario entre aquellos pacientes que tan solo precisaron a lo largo del estudio la sustitución con soluciones cristaloides y los que debido a una situación hemodinámica comprometida requirieron la administración durante el periodo de estudio o bien los cinco días anteriores a su intervención de sangre completa y/o soluciones coloides. Para ello hemos elaborado dos grupos:

Grupo 20º: Consta de 11 pacientes portadores de neoplasia a los que tan solo les fueron administradas soluciones cristaloides (Tabla 20).

Grupo 21º: Consta de 18 pacientes portadores de neoplasia a los que fue necesario administrarles sangre completa y/o soluciones coloides (Tabla 21).

TABLA 16

Pacientes no neoplásicos con tiempo de intervención
inferior a 2 horas (grupo 16)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	3
Vagotomía troncular y piloroplastia	(3 casos)
Hernia hiatal por deslizamiento	1
Funduplicatura de Nissen	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a úlcera duodenal	1
Funduplicatura de Nissen, vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	1
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(1 caso)
Litiasis biliar	9
Colecistectomía	(8 casos)
Coledocotomía y extracción de cálculos	(1 caso)
Apendicitis aguda	10
Apendicectomía	(10 casos)
Perforación de úlcera duodenal	7
Sutura	(1 caso)
Piloroplastia	(1 caso)
Vagotomía troncular y piloroplastia	(5 casos)
<hr/>	
TOTAL	32

TABLA 17

Pacientes no neoplásicos con tiempo de intervención superior a 2 horas (grupo 17)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	2
Vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Leiomioma gástrico	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	1
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(1 caso)
Litiasis biliar	1
Colecistectomía	(1 caso)
Colelitiasis asociada a úlcera duodenal	1
Colecistectomía, vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Perforación de úlcera duodenal	1
Vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
<hr/>	
TOTAL	7

TABLA 18

Pacientes neoplásicos con tiempo de intervención
inferior a 2 horas (grupo 18)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia gástrica	5
Gastrectomía subtotal	(4 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	5
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(2 casos)
Transversostomía	(2 casos)
Neoplasia de mama	7
Mastectomía radical	(7 casos)
<hr/>	
TOTAL	17

TABLA 19

Pacientes neoplásicos con tiempo de intervención superior a 2 horas (grupo 19)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	5
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(2 casos)
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(2 casos)
Neoplasia colo-rectal	5
Resección anterior de sigma	(1 caso)
Amputación abdomino-perineal	(4 casos)
Neoplasia de mama	1
Mastectomía radical	(1 caso)
<hr/>	
TOTAL	12

TABLA 20

Pacientes neoplásicos perfundidos exclusivamente
con soluciones cristaloides (grupo 20)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia gástrica	4
Gastrectomía subtotal	(3 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	1
Transversostomía	(1 caso)
Neoplasia de mama	6
Mastectomía radical	(6 casos)
<hr/> TOTAL	11

TABLA 21

Pacientes neoplásicos perfundidos con soluciones cristaloides
y sangre y/o soluciones coloideas (grupo 21)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	6
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(2 casos)
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(3 casos)
Neoplasia colo-rectal	9
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(3 casos)
Amputación abdomino-perineal	(4 casos)
Transversostomía	(1 caso)
Neoplasia de mama	2
Mastectomía radical	(2 casos)
<hr/>	
TOTAL	18

3.1.2.6.- Infección postoperatoria

Hemos intentado valorar la importancia de la presencia de una infección durante la evolución postoperatoria en el comportamiento inmunitario humoral postquirúrgico, considerando dentro del grupo infectado tanto al enfermo que clínicamente manifestó infección durante el periodo de estudio, como a aquél en el que la detección fue más tardía. Para ello hemos elaborado cuatro grupos:

Grupo 22º: Consta de 32 individuos en cuya evolución postoperatoria no se detectó la presencia de infección (Tabla 22).

Grupo 23º: Consta de 7 individuos en cuya evolución postoperatoria se detectó la presencia de infección (Tabla 23).

Grupo 24º: Consta de 21 individuos portadores de neoplasia en cuya evolución postoperatoria no se detectó la presencia de infección (Tabla 24).

Grupo 25º: Consta de 8 individuos portadores de neoplasia en cuya evolución postoperatoria se detectó la presencia de infección (Tabla 25).

3.1.3.- Obtención y conservación de las muestras

La obtención de muestras en los pacientes se ha llevado a cabo por medio de punción venosa periférica, con el siguiente ritmo:

Primera toma: Se realizó dentro de las 24 horas anteriores a la intervención quirúrgica o bien inmediatamente anterior al acto operatorio en el grupo de enfermos intervenidos con carácter de urgencia.

Segunda toma: Esta muestra se tomó en el momento de finalizar el acto operatorio.

Tercera toma: Fué obtenida a las 6 horas de la intervención.

Cuarta toma: Esta muestra se tomó a las 12 horas de la intervención.

TABLA 22

Pacientes no neoplásicos que no presentaron
infección postoperatoria (grupo 22)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Úlcera gastroduodenal	5
Vagotomía troncular y piloroplastia	(3 casos)
Vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento	1
Funduplicatura de Nissen	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a úlcera duodenal	1
Funduplicatura de Nissen, vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	1
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(1 caso)
Litiasis biliar	9
Colecistectomía	(8 casos)
Coledocotomía y extracción de cálculos	(1 caso)
Apendicitis aguda	9
Apendicectomía	(9 casos)
Perforación de úlcera duodenal	6
Sutura	(1 caso)
Vagotomía troncular y piloroplastia	(5 casos)
<hr/> TOTAL	32

TABLA 23

Pacientes no neoplásicos que presentaron
infección postoperatoria (grupo 23)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Leiomioma gástrico	1
Gastrectomía Polya-Hoffmeister	(1 caso)
Hernia hiatal por deslizamiento asociada a litiasis biliar	1
Funduplicatura de Nissen y colecistectomía	(1 caso)
Litiasis biliar	1
Colecistectomía	(1 caso)
Colelitiasis asociada a úlcera duodenal	1
Colecistectomía, vagotomía troncular y antrectomía	(1 caso)
Apendicitis aguda	1
Apendicectomía	(1 caso)
Perforación de úlcera duodenal	2
Piloroplastia	(1 caso)
Vagotomía troncular y piloroplastia	(1 caso)
TOTAL	7

TIPO DE INFECCION POSTOPERATORIA

Infección de herida	4 casos
Absceso intraperitoneal	1 caso
Infección respiratoria	1 caso
Infección urinaria baja	2 casos

TABLA 24

Pacientes neoplásicos que no presentaron
infección postoperatoria (grupo 24)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia gástrica	7
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(2 casos)
Gastrectomía total	(1 caso)
Gastrectomía subtotal	(4 casos)
Neoplasia colo-rectal	7
Hemicolectomía derecha	(1 caso)
Resección anterior de sigma	(2 casos)
Amputación abdomino-perineal	(2 casos)
Transversostomía	(2 casos)
Neoplasia de mama	7
Mastectomía radical	(7 casos)
<hr/> TOTAL	<hr/> 21

TABLA 25

Pacientes neoplásicos que presentaron
infección postoperatoria (grupo 25)

<u>Diagnóstico e intervención</u>	<u>nº casos</u>
Neoplasia de esófago	1
Esofagogastrectomía y esplenectomía	(1 caso)
Neoplasia gástrica	3
Gastrectomía subtotal	(2 casos)
Colecistoyeyunostomía y yeyunostomía de alimentación	(1 caso)
Neoplasia colo-rectal	3
Resección anterior de sigma	(1 caso)
Amputación abdomino-perineal	(2 casos)
Neoplasia de mama	1
Mastectomía radical	(1 caso)
<hr/>	
TOTAL	8

TIPO DE INFECCION POSTOPERATORIA

Infección de herida	5 casos
Absceso intraperitoneal	1 caso
Peritonitis difusa por dehiscencia de anastomosis digestiva	1 caso
Infección respiratoria	1 caso
Infección urinaria baja	2 casos

Quinta toma: Se obtuvo a las 24 horas del postoperatorio (2º día postoperatorio).

Sexta toma: Esta muestra se tomó a las 48 horas del postoperatorio (3º día postoperatorio).

Séptima toma: Fué obtenida a las 72 horas del postoperatorio (4º día postoperatorio).

Octava toma: Se obtuvo a las 96 horas del postoperatorio (5º día postoperatorio).

La muestra de sangre obtenida se ha dispensado en dos tubos de vidrio para la separación de suero y plasma, el primero de ellos en tubo seco y el segundo en tubo conteniendo 0.3 ml de solución EDTA Na₂ (Titriplex III Merck 8418) al 4%, pH 7.4 ajustado con solución de NaOH 10N.

Ambas muestras se han dejado reposar a temperatura ambiente durante una hora, llevando a cabo la separación entre la primera y la segunda hora tras la extracción. La separación ha sido efectuada por centrifugación durante 10 minutos a 500 g en centrífuga BECKMAN TJ-6, y posterior conservación en alícuotas separadas en congelador a -70º C hasta su utilización en las pruebas.

En cada una de las muestras de suero obtenidas ha sido determinada la cantidad de proteínas totales por el método de refractometría.

Para la obtención de un suero humano de control, absolutamente necesario en algunos de los métodos utilizados, se ha preparado una mezcla de suero humano normal a partir de 35 donantes de sangre, la cual ha sido tratada de forma idéntica a las muestras problema.

En la utilización de las muestras se ha evitado la descongelación y recongelación posterior de ellas, debido a la pérdida de capacidad antigénica que ello conlleva.

3.2.- ESTUDIO CUALITATIVO-FUNCIONAL DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO: DOSIS HEMOLITICA 50 (CH₅₀)

El sistema del complemento posee múltiples funciones biológicas desarrolladas mediante su activación a través de dos vías: La clásica y la alterna. El análisis funcional de la vía alterna no ha sido utilizado hasta la actualidad de manera gene-

ral en la práctica clínica. Sin embargo el análisis funcional de la vía clásica sí ha encontrado una mayor utilidad práctica en la detección de los trastornos del sistema.

De todas las actividades biológicas del complemento destaca la citólisis, como consecuencia terminal de la activación del componente C9. Todas y cada una de las once proteínas constitutivas de la vía clásica participan en este proceso. Es precisamente una reacción de este tipo, concretamente una reacción hemolítica, la que se emplea en las pruebas de actividad funcional del complemento, y por tanto nos detectará la normalidad o anormalidad del funcionalismo de la vía clásica en el que se encuentran implicadas las once proteínas de esta vía.

3.2.1.- Fundamento

El fundamento de la prueba Dosis hemolítica 50 (CH_{50}) se basa en la unidad hemolítica 50% de complemento (CH_{50}), descrita por MAYER (1961) y en la que la cuantificación de complemento viene dada por el grado de hemólisis obtenida en un sistema de eritrocitos convenientemente sensibilizados, a los cuales se les añade el complemento a determinar. VON KROGH (1916) demostró que las reacciones de hemólisis describen una curva sigmoide, de manera que la zona central es extremadamente sensible a cualquier variación, mientras que los extremos prácticamente son constantes. En este sentido, la relación existente entre la cantidad de complemento presente en el sistema y la proporción de hemólisis obtenida describe una curva de este tipo. Por ello la sensibilidad es máxima a nivel de la zona central. La dilución de suero que dé lugar a un 50% de lisis de los eritrocitos en condiciones definidas es la que se designa como CH_{50} , y la que se empleará para determinar el funcionalismo del complemento.

GEWURZ y SUYEHIRA (1980) han llamado la atención sobre la arbitrariedad de esta unidad, debido a los múltiples factores que pueden variar las condiciones de la prueba, tales como la concentración y fragilidad de los eritrocitos, la naturaleza y la cantidad del anticuerpo sensibilizante, la fuerza iónica del medio, la concentración de iones Mg y Ca, y el pH del sistema, así como el tiempo de reacción y la temperatura ambiente. Por esta razón debe prestarse especial atención al ensayo previo de la situación óptima en que se dará la reacción en cada laboratorio, precisándose incluso repetidos ensayos cada vez que se varíe

alguno de estos factores contemplados. WHICHER (1978) ha recordado recientemente la escasa sensibilidad de la prueba, ya que decrementos del 50% o incluso inferiores en los componentes individuales del complemento tienen escaso o nulo efecto en el resultado final, y además el rango de normalidad de la prueba es bastante amplio.

El esquema general de realización es el siguiente: a una cantidad fija y definida de eritrocitos de carnero, adecuadamente sensibilizados con hemolisina previamente titulada se le añade el complemento en su dilución apropiada, y se permite la reacción en un sistema tampón durante un tiempo definido y a temperatura constante, determinando posteriormente el grado de hemólisis obtenida.

3.2.2.- Realización de la prueba

En los aspectos básicos se ha seguido las directrices prácticas dadas por LACHMANN y HOBART (1978) (Fig. 9).

3.2.2.1.- Hematíes de carnero

3.2.2.1.1.- Obtención y conservación

La extracción de los eritrocitos de carnero se practicó con rigor de asepsia para evitar su contaminación e inutilización posterior. Para su conservación se mezclaron con un volumen exactamente igual de solución Alsever estéril, preparada según la siguiente composición:

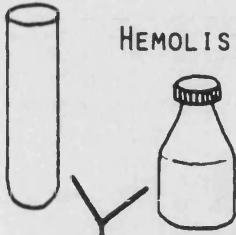
Glucosa (Difco 0155-17)	24.60 g
Cloruro sódico (Panreac 131659)	5.04 g
Citrato sódico (Mallinckrodt 0754)	9.80 g

Los componentes se disolvieron en 1.200 ml de agua destilada, ajustando el pH a 6.1 con ácido cítrico (Merck 241).

La mezcla se llevó a cabo en condiciones de esterilidad, y se mantuvo a temperatura de +2 a +4° C. Debe tenerse en cuenta que su utilización posterior se demora hasta unos siete días de la extracción, a fin de conseguir la total estabilización de los eritrocitos en la solución de Alsever. La conservación de los hematíes puede ser teóricamente tan larga como sea mantenida

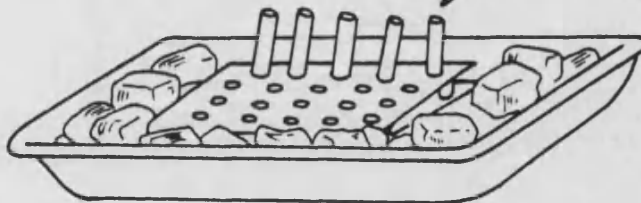
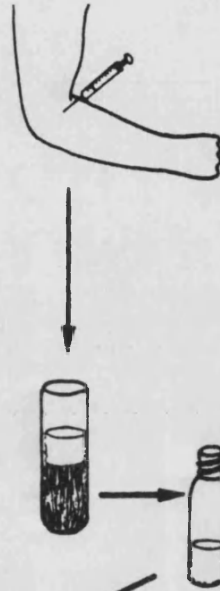
HEMATIES DE
CARNERO

HEMOLISINA

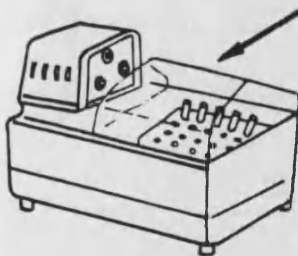


EA

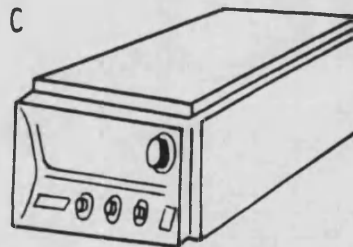
SEPARACION
DE
SUERO



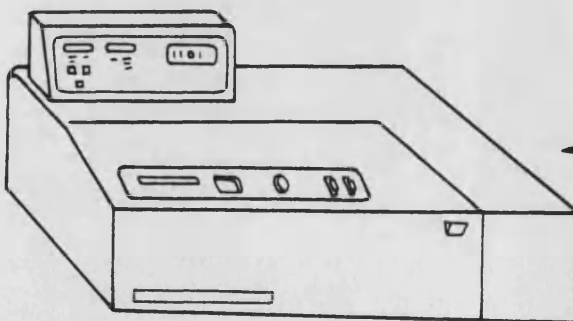
ENFRENTAMIENTO EA + C



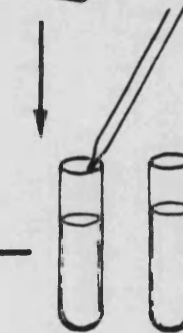
INCUBACION 37°C



CENTRIFUGACION



LECTURA EN ESPECTROFOTOMETRO



SEPARACION DE
SOBRENADANTES

Figura 9.- Esquema general de la prueba: Dosis hemolítica 50
(CH_{50})

la esterilidad en la mezcla, y en nuestro estudio se observó que no existe ningún problema de conservación dentro de las cuatro semanas siguientes a la extracción. Sin embargo hematíes conservados durante un periodo de tiempo superior a éste comienzan a sufrir un cierto grado de hemólisis espontánea, por lo cual deben ser desechados (HOFFMANN y MAYER, 1977).

3.2.2.1.2.- Compactación

El tampón utilizado durante cada una de las etapas de la prueba es CFD-gelatina, cuya preparación es la siguiente:

CFD: Se prepara diluyendo tabletas CFD (Oxoid BR16) en agua destilada, en proporción de una tableta por 100 ml de agua. Su composición por 1.000 ml de agua destilada es la siguiente:

Barbital	0.575 g
Cloruro sódico	8.5 g
Cloruro magnésico	0.168 g
Cloruro cálcico	0.028 g
Barbital sódico	0.185 g
pH	7.2

Gelatina: Se prepara una solución según la siguiente composición: Disolver en baño 20 g de gelatina (bioMérieux 53241) en 200 ml de agua destilada, añadiendo 0.85 g de azida de sodio (Merck 6688). Posteriormente completar los 200 ml de agua destilada.

Esta solución debe ser conservada a +4° C.

En la preparación definitiva del tampón se añade 1 ml de la solución de gelatina por cada 100 ml de la solución de CFD. En nuestro estudio se preparó la cantidad de tampón necesaria para el trabajo del día, y para su adecuada conservación se mantuvo a +4° C, fuera del alcance de la luz.

En el proceso de compactación hemos seguido las siguientes etapas:

Tomar bajo condiciones estériles 2-3 ml de la suspensión de eritrocitos y completar hasta 10-12 ml con solución salina fisiológica, centrifugando durante unos diez minutos a 200 g (Centrífuga BECKMAN TJ-6).

Separar el sobrenadante y agitar el sedimento de hematíes. Posteriormente completar de nuevo hasta 10-12 ml con solución CFD-gelatina. Volver a centrifugar durante unos diez minutos a 200 g.

Repetir nuevamente la operación anterior, completando también 10-12 ml con solución CFD-gelatina, y centrifugar esta última vez a unas 1000 g, también durante diez minutos.

Con ello se obtiene la compactación de los hematíes, y descartando el sobrenadante dispondremos de la masa celular de la cual se efectúa la toma para realizar la prueba (Fig. 10).

Durante esta primera etapa deberemos prestar atención a la ausencia de hemólisis espontánea, ya que si ésta apareciera deberíamos renunciar a los hematíes de que disponemos para los pasos ulteriores (HOFFMANN y MAYER, 1977).

3.2.2.1.3.- Sensibilización

La sensibilización de los eritrocitos se llevó a efecto con hemolisina de conejo antiematíes de carnero (Instituto Pasteur 23-58631). La primera premisa en la realización de la prueba es determinar la dilución a la cual debe utilizarse la hemolisina, lo cual debe ser adecuadamente comprobado para cada lote distinto de hemolisina utilizado, e incluso para mayor rigor de la prueba con cada lote de hematíes a emplear (GEWURZ y SUYEHIRA, 1980).

En nuestro estudio hemos empleado la dilución 1/1600, la cual ha sido determinada por el método siguiente:

Compactación de hematíes,

Preparación de varias diluciones de hemolisina (1/200, 1/400, 1/800, 1/1600, 1/3200, etc...) en cantidad

de 2 ml, a los que se añada 20 microlitros de hemáties compactados y se permite la sedimentación.

Preparación de una dilución 1/50 de complemento de cobaya,

Adición de 100 microlitros de cada una de las suspensiones de hemáties sensibilizadas a 100 microlitros

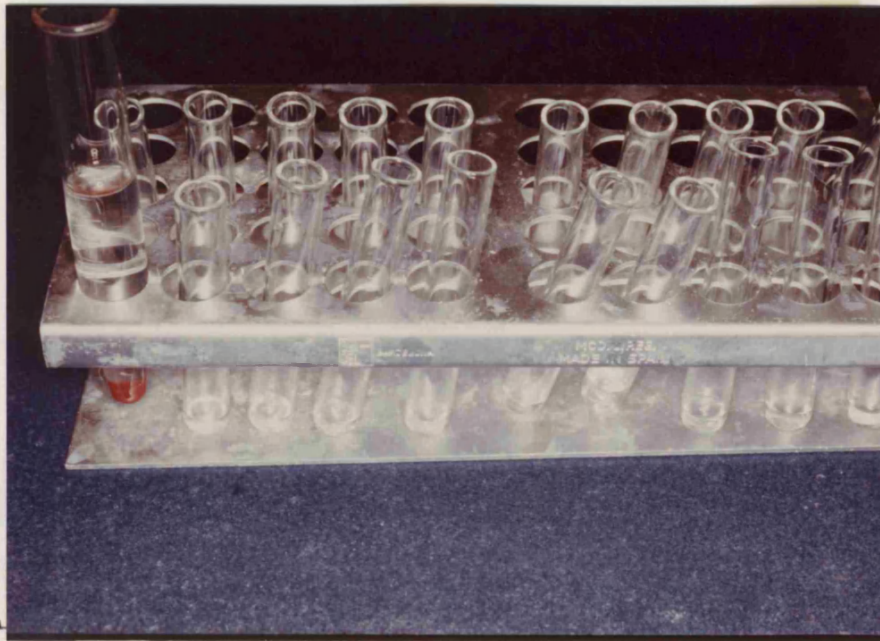


Figura 10.- Compactación de hemáties.

Centrifugación durante diez minutos a 200 g. y reposición posterior de las supernatantes para efectuar la lectura en espectrofotómetro a 415 nm (COULTER MINI-SER™).

Elección para el empleo ulterior de la dilución de hemolisina más elevada que dé lugar a una hemólisis del 100%.

Una vez determinada la dilución óptima a emplear, los pasos seguidos para la sensibilización de los eritrocitos han sido los siguientes:

Dilución de 10 microlitros de hemolisina en 16 ml de tampón CPD-gelatina (1/1600), agitación y posterior separación en alícuotas de 2 ml.

de 2 ml , a los que se añade 20 microlitros de hematíes compactados y se permite la sensibilización,

Preparación de una dilución 1/50 de complemento de cobaya,

Adición de 100 microlitros de cada una de las suspensiones de hematíes sensibilizados a 400 microlitros de la solución de complemento,

Incubación durante dos minutos a +37° C en baño, y actuando con rapidez añadir después 1500 microlitros de solución PBS fría, la cual se ha preparado disolviendo un vial de PBS (bioMérieux 75511) en 1000 ml de agua destilada. La composición de esta solución por 1000 ml de agua destilada es la siguiente:

Cloruro sódico	7.650 g
Fosfato disódico	0.724 g
Fosfato monopotásico	0.210 g
pH	7.2

Centrifugación durante diez minutos a 200 g, y separación posterior de los sobrenadantes para efectuar la lectura en espectrofotómetro a 415 nm (COULTER MINI-KEMTM).

Elección para el empleo ulterior de la dilución de hemolisina más elevada que dé lugar a una hemólisis del 100%.

Una vez determinada la dilución óptima a emplear, los pasos seguidos para la sensibilización de los eritrocitos han sido los siguientes:

Dilución de 10 microlitros de hemolisina en 16 ml de tampón CFD-gelatina (1/1600), agitación y posterior separación en alícuotas de 2 ml.

Adición de los hematíes compactados en cantidad de 20 microlitros, con lo cual tenemos una suspensión de hematíes sensibilizados al 1%. Se trata de un nuevo punto crítico de la prueba, en el cual se debe extremar la atención a un correcto pipeteado de la cantidad señalada de eritrocitos, ya que una suspensión incorrectamente realizada se traducirá en un error del resultado.

Sensibilización de los hematíes durante 30 minutos a temperatura ambiente, agitando la suspensión a intervalos de 10 minutos, a fin de que la sensibilización se realice de manera uniforme (Fig. 11).

Pasado este periodo de tiempo se efectúan tres lavados de los hematíes con tampón CFD-gelatina, centrifugando siempre a 200 g. En la separación de los sobrenadantes después de cada centrifugación debe evitarse el arrastre de células ya que ello provocaría también una alteración en los resultados. Debe efectuarse así mismo una agitación cuidadosa de los hematíes en la solución CFD-gelatina, a fin de que el lavado sea uniforme.

Resuspensión de los hematíes sensibilizados en 2 ml de tampón CFD-gelatina.

Como maniobra de control en esta etapa se prepara una suspensión de 100 microlitros de estos hematíes sensibilizados en 1900 microlitros de agua destilada. La lectura de ella en espectrofotómetro a 415 nm debe mostrar un valor de 1000 ± 100 .

3.2.2.2.- Complemento

Hemos utilizado de forma universal como patrón la dilución de una mezcla de sueros humanos normales (donantes de sangre), que da lugar a un 50% de hemólisis de los hematíes sensibilizados, lo cual ha sido establecido de la forma siguiente:

Compactación de los hematíes,

Preparación de la suspensión de hematíes al 1% en la dilución de hemolisis establecida, y su sensibilización.

Preparación de varias diluciones de suero humano normal, separando por la dilución 1/300 y agregando



Figura 11.- Sensibilización de hematíes. Método de agitación.

prueba se
C, por lo

Para de hematíes y hemolisis utilizados, hemos determinado que la dilución óptima del suero humano normal era 1/300, por lo cual ha sido ésta la empleada para todas las muestras probadas.

Un punto de interés en este momento es la obtención de una dilución uniforme del suero y el plasma en la solución CF0-gelatina, para lo que es imprescindible la cuidadosa agitación de cada tubo.

3.2.2.3.- Reacción hemolítica

La realización sigue las etapas siguientes:

Preparación de la suspensión de hematíes al 1% en la dilución de hemolisina establecida, y su sensibilización,

Preparación de varias diluciones de suero humano normal, empezando por la dilución 1/200 y ascendiendo de 25 en 25 hasta 1/400,

Adición de 100 microlitros de hematíes sensibilizados a 400 microlitros de cada una de las diferentes diluciones de complemento,

Incubación durante 30 minutos a $+37^{\circ}$ C en baño, agitando a intervalos de 10 minutos, y pasado este periodo de tiempo y actuando con rapidez, adición de 1500 microlitros de solución CFD-gelatina fría.

Centrifugación durante diez minutos a 200 g, y separación posterior de los sobrenadantes para efectuar la lectura en espectrofotómetro a 415 nm,

Elección para el empleo ulterior de la dilución de complemento que dé lugar a una hemólisis del 50%.

GEWURZ y SUYEHIRA (1980) han recomendado que la prueba se lleve a cabo a una temperatura ambiente de 0 a $+4^{\circ}$ C, por lo cual hemos trabajado a partir del manejo del complemento en un baño de hielo (Fig. 12).

Para el lote de hematíes y hemolisina utilizados, hemos determinado que la dilución óptima del suero humano normal era 1/300, por lo cual ha sido ésta la empleada para todas las muestras problema.

Un punto de interés en este momento es la obtención de una dilución uniforme del suero y el plasma en la solución CFD-gelatina, para lo que es imprescindible la cuidadosa agitación de cada tubo.

3.2.2.3.- Reacción hemolítica

Su realización sigue las etapas siguientes:

Adición de cada uno de los elementos constitutivos de la reacción en los tubos de hemólisis.

A 500 microlitros de la dilución de la muestra problema se le añade 100 microlitros de la suspensión de hemáties convencionales ya sensibilizadas, las mismas nuevamente se agitan y se toman de cada muestra, de los hemáties y se les agrega el suero, a fin de que la reac-



Figura 12.- Manipulación de la titulación de complemento en baño de hielo.

Centrifugación durante diez minutos a 200 g y separación posterior de los sobrenadantes para efectuar la lectura en espectrofotómetro a 415 m μ (Fig. 14).

3.2.2.4.- Interpretación de resultados

La cantidad de complemento empleada en la reacción y el porcentaje de hemólisis obtenido se comportan según la ecuación de VOR-KROGH (1915), que determina la ley de agregación en un sistema coloidal:

Adición de cada uno de los elementos constitutivos de la reacción en los tubos de hemólisis:

- A 400 microlitros de la dilución de la muestra problema se le añade 100 microlitros de la suspensión de hematíes convenientemente sensibilizados. Insistimos nuevamente en la agitación de cada muestra, de los hematíes y de la mezcla de ambos, a fin de que la reacción sea uniforme.

Preparación de los siguientes controles de la reacción (Fig. 13):

- Suero humano normal, que deberá dar lugar a un 50% de hemólisis,
- Blanco, utilizando 400 microlitros de solución CFD-gelatina, que deberá dar lugar a un 0% de hemólisis,
- Completo, utilizando 400 microlitros de agua destilada, que deberá dar lugar a un 100% de hemólisis.

Incubación durante 30 minutos a $+37^{\circ}$ C en baño, agitando a intervalos de diez minutos, y pasado este periodo de tiempo y actuando con rapidez, adición en cada tubo de hemólisis de 1500 microlitros de solución CFD-gelatina fría.

Centrifugación durante diez minutos a 200 g y separación posterior de los sobrenadantes para efectuar la lectura en espectrofotómetro a 415 nm (Fig. 14).

3.2.2.4.- Lectura de resultados

La cantidad de complemento empleada en la reacción y el porcentaje de hemólisis obtenido se comportan según la ecuación de VON KROGH (1916), que determina la ley de adsorción en un sistema coloidal:



Figura 13.- Resultado de la prueba CH_{50} . De izquierda a derecha: Blanco, completo, agua y suero normal.

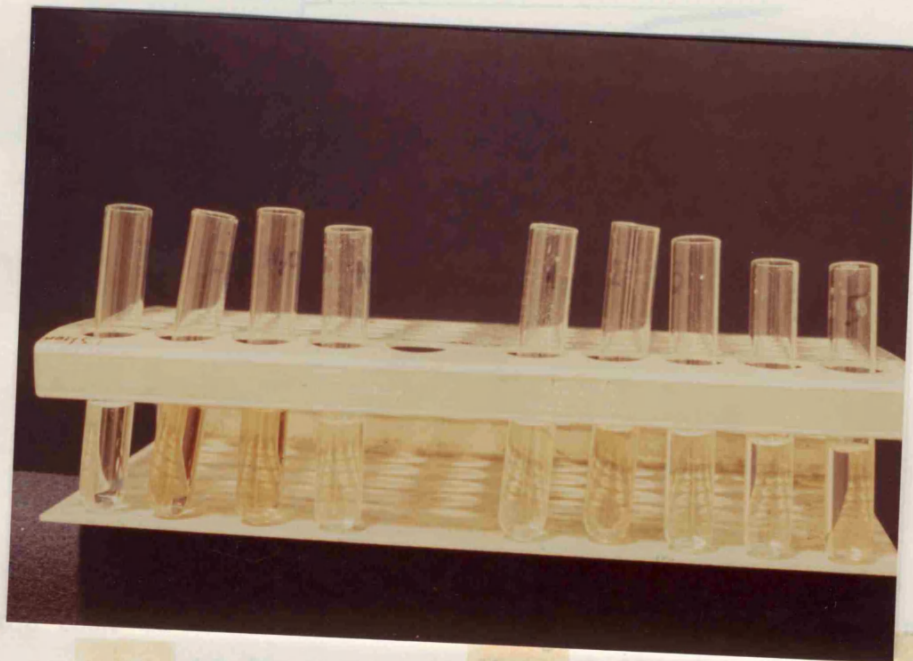


Figura 14.- Resultado de la prueba CH_{50} . En los tubos de la izquierda están los controles y en los de la derecha los sueros problema.

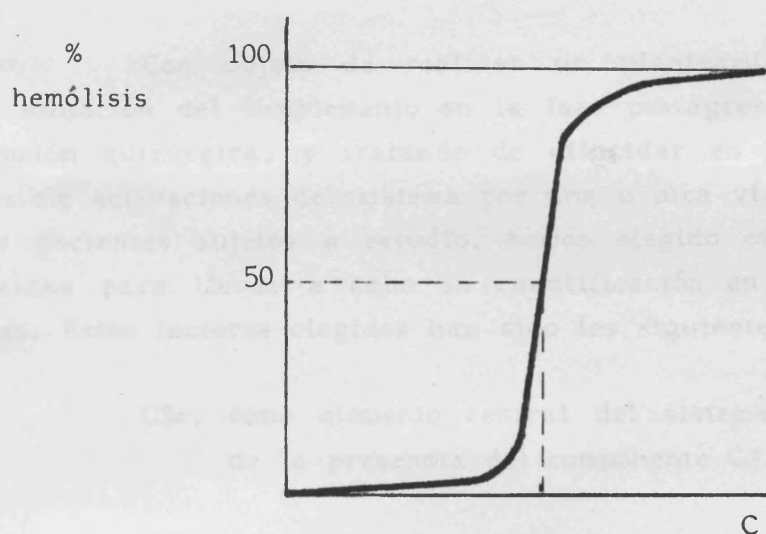
$$x = K \frac{y}{(1 - y)^{1/n}}$$

o lo que es lo mismo:

$$\log x = \log K + 1/n \left(\frac{y}{1 - y} \right)$$

en la cual x representa la cantidad de complemento empleada, e y la fracción de células lisadas o porcentaje de hemólisis. $1/n$ es una constante exponencial, siempre menor que la unidad, dependiente de las condiciones experimentales, y viene definida por la pendiente de la curva hemolítica, mientras que K es el valor representativo CH_{50} y por tanto también constante en condiciones standard (HOFFMANN y MAYER, 1977).

A partir de esta ecuación podremos construir la curva de hemólisis usando papel logarítmico:



El título de complemento bajo estas condiciones vendrá dado como el número de unidades CH_{50} contenidas en un mililitro de suero no diluído capaz de lisar el 50% de una suspensión de hematíes que contenga 5×10^8 células (HOFFMANN y MAYER, 1977). En base a esta propiedad el título CH_{50} hallado en nuestro laboratorio para el suero humano normal ha sido de 37.50 ± 2.50 CH_{50} / mililitro.

Para la evaluación de la actividad funcional del complemento de cada una de las muestras problema, y dado que partimos de nuestro propio patrón de normalidad, hemos procedido de

la siguiente forma:

Cálculo del porcentaje de hemólisis obtenida en la muestra problema frente al completo, con el cual obtenemos el 100% de hemólisis.

Asignación del valor 100 en cada una de las experiencias al porcentaje de hemólisis obtenido con la muestra de suero humano normal.

Cálculo en función de este patrón del valor de la muestra problema, según el porcentaje de hemólisis obtenido en el primer punto.

3.3.- CUANTIFICACION DE LOS FACTORES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO Clq, C4, C3A, C3c y C9.

Con objeto de realizar un planteamiento general de la situación del complemento en la fase postagresiva de la intervención quirúrgica, y tratando de dilucidar en la medida de lo posible activaciones del sistema por una u otra vía en los diferentes pacientes sujetos a estudio, hemos elegido cinco factores del sistema para llevar a cabo su cuantificación en todas las muestras. Estos factores elegidos han sido los siguientes:

C3c, como elemento central del sistema, representativo de la presencia del componente C3.

Clq y C4, ambos como exponentes de la situación de la vía clásica.

C3A, como elemento representativo de la activación de la vía alterna, y finalmente

C9, como factor propio de la unidad final de activación del sistema o fase de ataque a la membrana.

El método de análisis elegido para estas cinco proteínas ha sido la técnica descrita por LAURELL (1966) como electroinmunoensayo o **rocket immunoelectrophoresis**, debido por una parte a

la mayor rapidez y por otra al ahorro de antisueros específicos de las distintas fracciones, frente a la técnica de inmunodifusión radial de MANCINI et al. (1965). El propio LAURELL (1972) ha comparado posteriormente ambas técnicas, concluyendo que la especificidad y sensibilidad del electroinmunoensayo es algo mayor que las de la inmunodifusión radial, siendo aquél el método de elección para cuantificaciones de proteínas cuyo peso molecular sea superior a 40.000.

3.3.1.- Fundamento

La posibilidad de llevar a cabo la cuantificación de una proteína plasmática en un gel de agar se conoce desde hace varios años. La base de ello no es más que una reacción antígeno-anticuerpo en un medio adecuado. HEIDELBERGER y KENDALL (1932) sentaron las bases iniciales del proceso al señalar que la precipitación cuantitativa de una proteína plasmática precisaba de la existencia de un antisuero específico en cantidad suficiente para dar lugar al máximo precipitado. Años más tarde OUDIN (1946) y OUDIN (1949) describieron la difusión simple unidimensional, en la cual únicamente difunde el antígeno mientras que el anticuerpo está incorporado en un gel. OUCHTERLONY (1949), en un paso más avanzado, dió a conocer la difusión doble bidimensional, en la cual tanto el antígeno como el anticuerpo difunden a partir de unos pocillos dando lugar a un precipitado intermedio. Por último, MANCINI et al. (1965) desarrollaron una técnica eminentemente cuantitativa, la inmunodifusión radial, en la que la difusión del antígeno se realiza en un gel que contiene el antisuero incorporado.

OUCHTERLONY y NILSSON (1978) han definido la electroforesis como la migración en un solvente conductor de partículas cargadas bajo la influencia de un campo eléctrico. LIBICH (1959) demostró que la diferente movilidad electroforética entre un antígeno y su anticuerpo podía ser utilizada para acelerar la precipitación de ambos en un gel de agar al que se le aplicaba un campo eléctrico, con fines semicuantitativos. LAURELL (1966) sentó las bases del electroinmunoensayo, cuyo fundamento es la estimación cuantitativa de proteínas plasmáticas a través de una electroforesis en un gel de agarosa que contiene el antisuero incorporado. Por lo tanto, en esencia el método está basado en la aplicación de un campo eléctrico al gel para forzar la migración elec-

troforética del antígeno y su inmunoprecipitación. En términos generales se han de establecer las condiciones adecuadas para que las moléculas de anticuerpo permanezcan estables durante la electroforesis, mientras que las moléculas de antígeno migren durante este periodo. De esta manera el antígeno, inicialmente en exceso sobre el anticuerpo, va precipitando con él y formando unos inmunocomplejos, con progresión hasta la total desaparición de antígeno libre. El exceso de éste último va redisolviendo el precipitado frontal, y va desplazando su frente de forma proporcionalmente decreciente a su disminución hacia uno de los electrodos. El resultado final tras la total desaparición del antígeno será un precipitado triangular en forma de cohete, habiendo demostrado LAURELL (1966) que en estas condiciones el área englobada por el precipitado es proporcional a la cantidad de antígeno empleado. De esta manera, si hacemos constante la base del precipitado la cantidad de antígeno será proporcional a su altura. Por lo tanto incluyendo una serie de determinaciones de sueros cuya cantidad de antígeno es conocida, y a distintas diluciones, podremos construir una gráfica, a partir de la cual se puede inferir los niveles de antígeno en las muestras problema.

3.3.2.- Realización general de la prueba

Las características generales del proceso son similares para cualquier proteína a valorar, variando únicamente algunas condiciones específicas a observar en cada una de las proteínas, de manera particularmente notable si pretendemos estudiar proteínas cuya movilidad electroforética es similar a la de su anticuerpo (Fig. 15).

3.3.2.1.- Gel

La principal propiedad exigible al medio en el que se va a llevar a cabo la precipitación de los complejos antígeno-anticuerpo es precisamente que el anticuerpo utilizado permanezca estacionario en él durante la electroforesis (LAURELL, 1966). LAURELL (1972) ha recomendado utilizar una agarosa con bajo flujo electroendosmótico y de escaso contenido en polisacáridos disueltos tras la gelificación, debido a que en ella los disturbios originados por el flujo de agua y por partículas cargadas son mínimos. Nosotros hemos utilizado Agarosa A 37 INDUBIOSE^R (Phar-

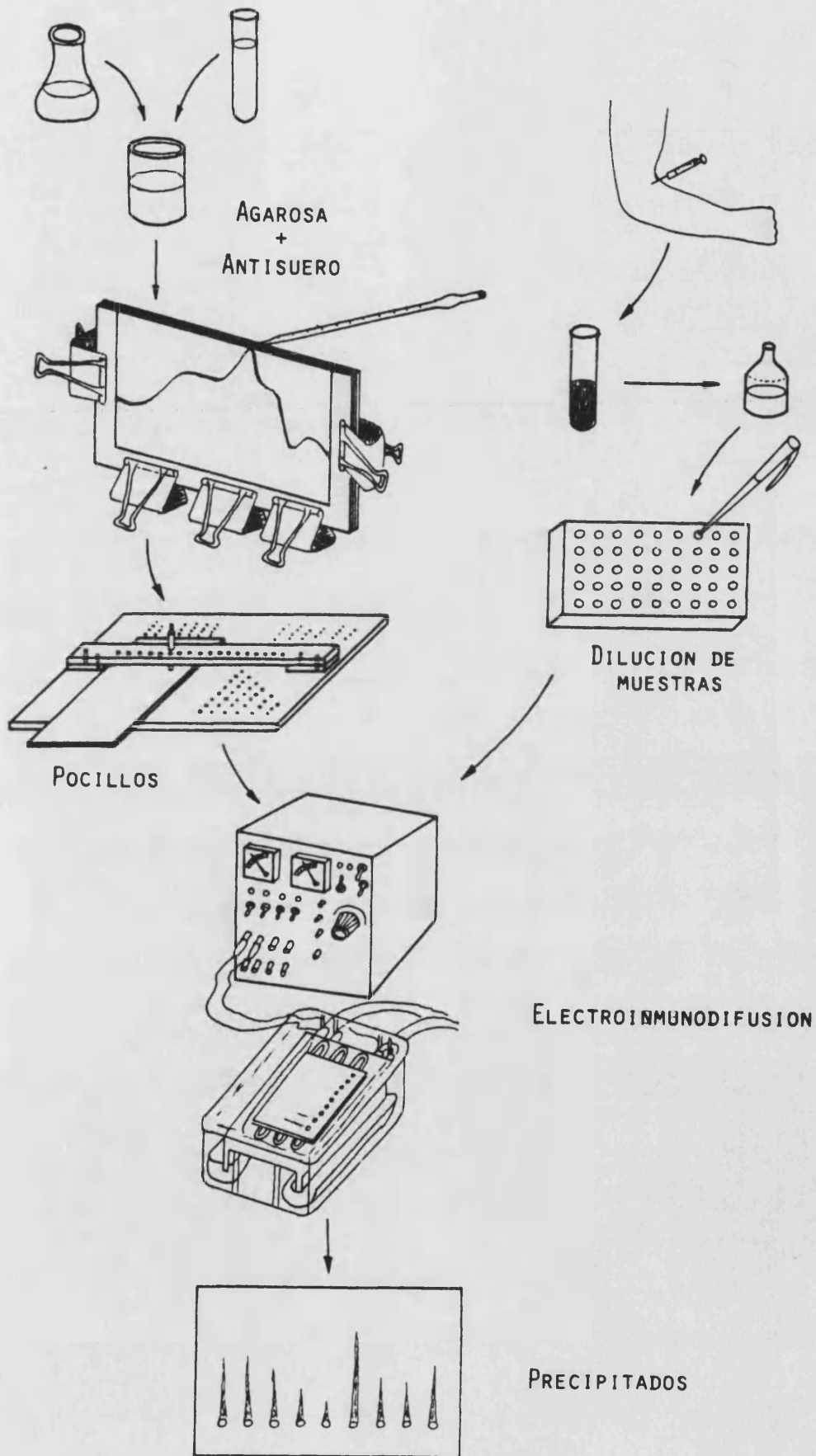


Figura 15.- Esquema general de la prueba: Electroinmuno-
difusión

mindustrie IBF 230222), la cual cumple las condiciones anteriormente propuestas, obteniéndose un desarrollo de precipitados satisfactorio.

Otro punto importante lo constituye el tampón en el cual vamos a diluir la agarosa. Su pH debe ser tal que el anticuerpo permanezca estacionario durante la electroforesis (LAURELL, 1966; LAURELL, 1972). Si bien la literatura describe diversos tipos de tampones, hemos empleado en cada caso el adecuado para obtener unas condiciones óptimas de la prueba. En este sentido nos ha resultado de gran interés el empleo de tampón diluido en agua destilada a la medida oportuna, con lo que disminuye su fuerza iónica, y se consiguen dos efectos beneficiosos: La disminución de la resistencia del gel y por tanto del calentamiento, y una mayor definición de los precipitados. Esta maniobra tiene por el contrario el inconveniente de disminuir la capacidad tampón de la solución, no siendo recomendable por tanto exceder determinados tiempos de electroforesis para los distintos grados de dilución posible (WEEKE, 1973a).

La solución de agarosa se preparó al 1% en el tampón elegido, mediante calentamiento y agitación suave, evitando la ebullición. Tras la dilución se transfirió a un baño a +56° C para que adquiriera esta temperatura. Una vez enfriada la solución de agarosa agregamos el antisuero específico en cantidad previamente establecida y agitamos suavemente el matraz a fin de conseguir una mezcla uniforme.

El medio gelificado que contiene el antisuero debe ser aplicado sobre placas de cristal, de manera que se forme una capa de gel de espesor uniforme, con lo que se unifican las condiciones para cada muestra (MANCINI et al., 1965; LAURELL, 1966). Hemos utilizado placas de cristal rectangulares de tamaño 205 x 110 x 1.5 mm (Behring ref. VAU 15), perfectamente limpias y secas antes de su uso (WEEKE, 1973a). Se consideró conveniente el empleo del molde descrito por MANCINI et al. (1965), y posteriormente preconizado por varios autores (LAURELL, 1966; LAURELL, 1972; WEEKE, 1973a), a fin de lograr la uniformidad del gel (Fig. 16). Para su construcción se enfrentan dos placas de vidrio interponiendo entre ellas un marco en forma de U del tamaño apropiado: 205 x 110 x 1 mm (Behring ref. VBD 03), resultando por tanto un gel de 1 mm de espesor. Su fijación se consigue mediante cuatro pinzas de escritorio colocadas en el margen, de forma que la presión sea ejercida sobre el marco, dos en su parte infe-

rior y una a cada lado, WEEKS (1973a) recomendó efectuar la precontracción de las placas que vayan a constituir el soporte definitivo del medio para evitar desprendimientos del gel en lavados de larga duración. En nuestro estudio observamos también que esta maniobra evita rupturas o desplazamientos del gel al deshacer el molde. Para ello procedimos a esparcir sobre la placa de vidrio una pequeña cantidad de solución de agarosa diluida al 1% en agua destilada, dejando secar totalmente (Fig. 17). Las placas se

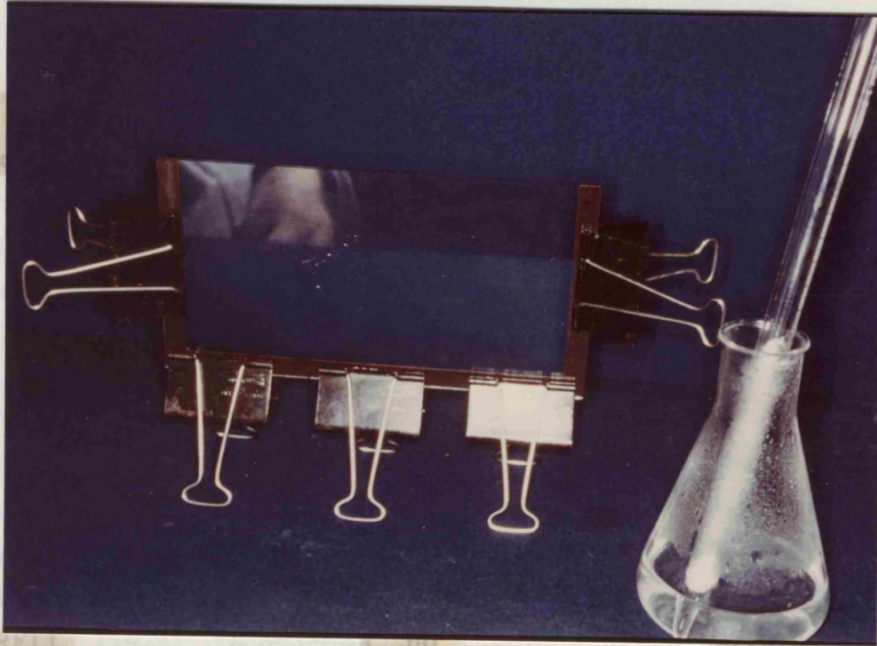


Figura 16.- Molde para la obtención de una capa uniforme de gel de agarosa, y matraz con la solución de agarosa con el anticuerpo.

En nuestro estudio no se sobrepasó la primera media hora, ya que en ese caso aumentaba considerablemente el riesgo de ruptura o por

Pasado este tiempo se debe desmontar cuidadosamente el molde, retirando las placas de los bordes. Después con el bloque en posición horizontal y manteniendo fija la placa precontracción que servirá de soporte definitivo, se desliza la otra sobre el gel, actuando con suavidad, hasta conseguir su total retirada (Fig. 19). El gel debe ser utilizado dentro de las dos horas siguientes al desmontaje (LAURELL, 1972). LAURELL (1972) y WEEKS (1973a) recomendaron dejar el marco puesto hasta el proceso de lavado y/o prueba del gel.

3.5.2.2.- Tratamiento del antígeno

La aplicación de las muestras a cuantificar debe realizarse en una dilución adecuada, que debe preestablecerse para cada factor analizado. Las concentraciones de antígeno y anticuerpo

rior y una a cada lado. WEEKE (1973a) recomendó efectuar la precoaptación de las placas que vayan a constituir el soporte definitivo del medio para evitar desprendimientos del gel en lavados de larga duración. En nuestro estudio observamos también que esta maniobra evita rupturas o desplazamientos del gel al deshacer el molde. Para ello procedimos a esparcir sobre la placa de vidrio una pequeña cantidad de solución de agarosa diluída al 1% en agua destilada, dejándola secar totalmente (Fig. 17). Las placas así preparadas se pueden almacenar duante varias semanas envueltas en papel de estaño.

La solución de agarosa con el antisuero incorporado se introduce en el molde mediante una pipeta adecuada al volumen manejado, que debe ser precalentada para evitar la gelificación en su interior (WEEKE, 1973a). Actuando con rapidez se aplica la punta sobre la ranura superior y se deja discurrir la solución hacia el interior del molde hasta su replección total, evitando la inclusión de burbujas (Fig. 18). Una vez preparado se deja todo el bloque durante unos treinta minutos a temperatura ambiente al objeto de lograr la gelificación de la solución. En caso de que se desee obtener mayor rapidez en este paso, puede mantenerse el molde en cámara fría. Si bien WEEKE (1973b) señala que el gel puede ser conservado en el molde durante una semana a +5° C, LAURELL (1972) recomienda no mantenerlo excesivamente. En nuestro estudio no se sobrepasó la primera media hora, ya que en ese caso aumentaba considerablemente el riesgo de ruptura o por lo menos de fisuraciones del gel durante el desmontaje.

Pasado este lapso de tiempo se procede a desmontar cuidadosamente el molde, comenzando por retirar las pinzas de los márgenes. Después con el bloque en posición horizontal y manteniendo fija la placa precoaptada, que servirá de soporte definitivo, se desliza la otra sobre el gel, actuando con suavidad, hasta conseguir su total retirada (Fig. 19). El gel debe ser utilizado dentro de las dos horas siguientes al desmontaje (LAURELL, 1972). LAURELL (1966) y WEEKE (1973a) recomendaron dejar el marco puesto hasta el proceso de lavado y/o prensado del gel.

3.3.2.2.- Tratamiento del antígeno

La aplicación de las muestras a cuantificar debe realizarse en una dilución adecuada, que debe preestablecerse para cada factor analizado. Las concentraciones de antígeno y anticuer-

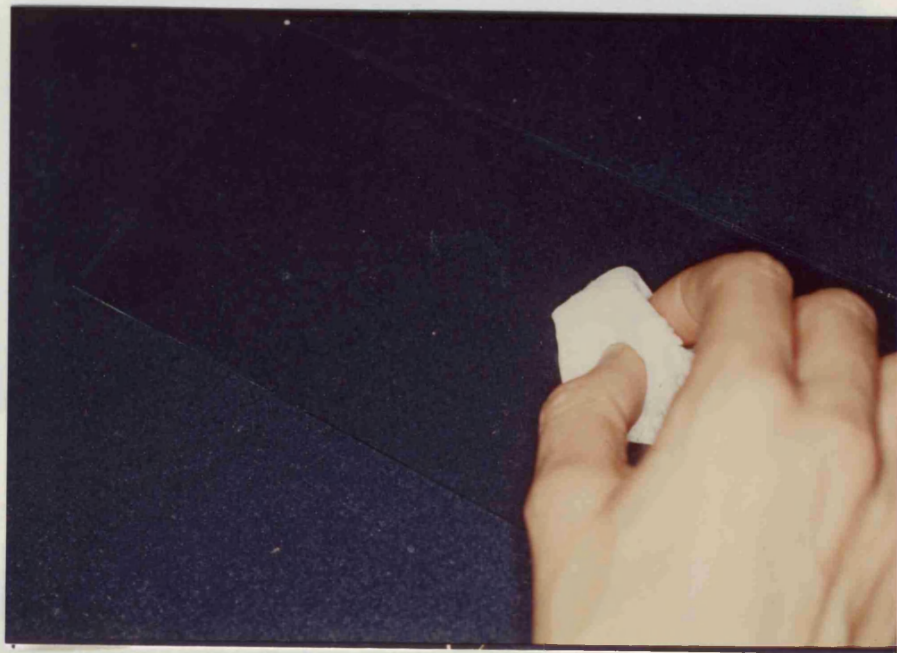


Figura 17.- Precoaptación de las placas para la colocación posterior del gel de agarosa.



Figura 18.- Distribución del gel de agarosa en el molde

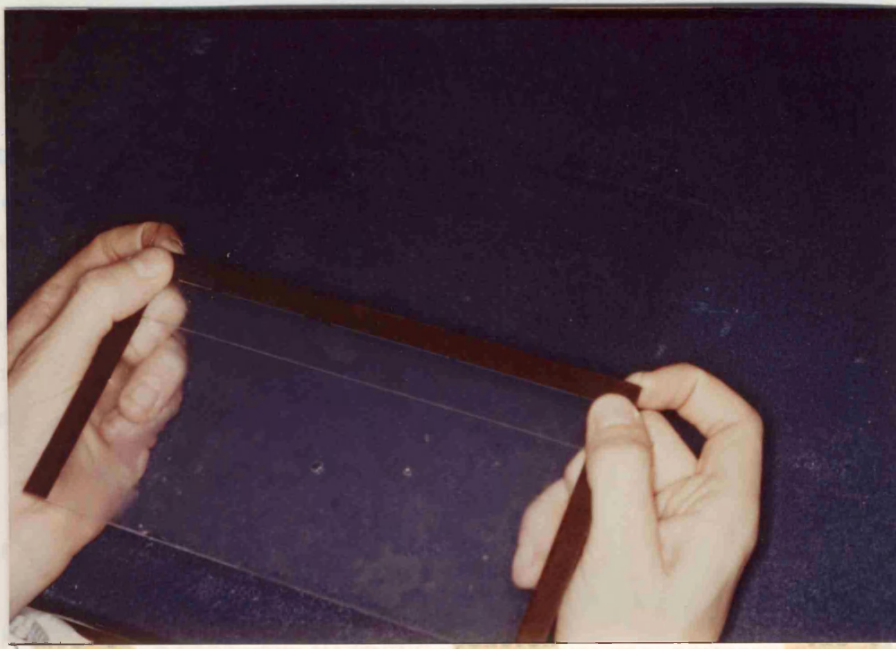


Figura 19.- Desmontaje del molde tras la preparación del gel.

po son variables interrelacionadas entre sí (HEIDELBERGER y KENDALL, 1932). LAURELL (1966) ya señaló que la altura de los picos es inversamente proporcional a la concentración del antisuero, recomendando además la elección de aquellas cantidades mínimas que dieran lugar a una precipitación adecuada. LAURELL (1972) ha aconsejado que la osmolalidad y la fuerza iónica de las muestras sea aproximadamente igual a las del tampón utilizado en el gel. Por ello hemos empleado como diluyente de las muestras el mismo tampón que utilizamos en la dilución de la agarosa. De la misma forma tratamos los sueros tomados como referencia, de los cuales empleamos tres diluciones diferentes, también preestablecidas para cada factor.

Las diluciones se realizan en placas de microtitulación, previamente a la aplicación del antígeno en los pocillos. Una vez diluídas todas las muestras agitamos brevemente la placa durante 10-20 segundos (Fig. 20).

3.3.2.3.- Fuente de electroforesis

La fuente utilizada en nuestras experiencias ha sido suministrada por Behring (ref. VAL 03). Se caracteriza por proporcionar corriente rectificada con un voltaje estabilizado y cumple además las condiciones sugeridas por WEEKE (1973a), al permitir una elección amplia del potencial de salida hacia los electrodos, lo cual posibilita la realización de electroforesis de alto y bajo voltaje, mediante un selector de pasos fijos que logra alcanzar entre 250-300 V. No ha sido sin embargo necesario ni conveniente en nuestro estudio emplear potenciales tan elevados, debido a ciertos aspectos técnicos que se comentarán posteriormente. Nuestra fuente tiene capacidad para suministrar energía eléctrica simultáneamente a cuatro dispositivos de electroforesis.

El aparato lleva incorporado un amperímetro a demanda, el cual permite una rápida comprobación de la idoneidad del montaje, determinando la intensidad de corriente en cada uno de los sistemas. Su escala tiene un rango de 0-100 mA, aunque no hemos rebasado en ninguna ocasión a lo largo de las experiencias los 50 mA por gel.

Así mismo contamos con un interruptor que varía la polaridad de los electrodos, siendo posible por ello la utilización del mismo tampón en dos experiencias, sin precisar desmontajes del sistema cada vez que realizamos una electroforesis, aparte

del abarrotamiento de la solución tampón que tal dispositivo ha supuesto.

Por último disponemos de un voltímetro con un par de electrodos, que nos proporciona una lectura rápida de la diferencia de potencial obtenida por centímetro de gel, lo cual es una de las variables a considerar en la obtención de unos precipitados satisfactorios. Esta misma resistencia comprueba por otra parte la adecuada dirección de la corriente eléctrica, detectando de forma precisa posibles confusiones en la elección de ánodo y cátodo (Fig. 21).

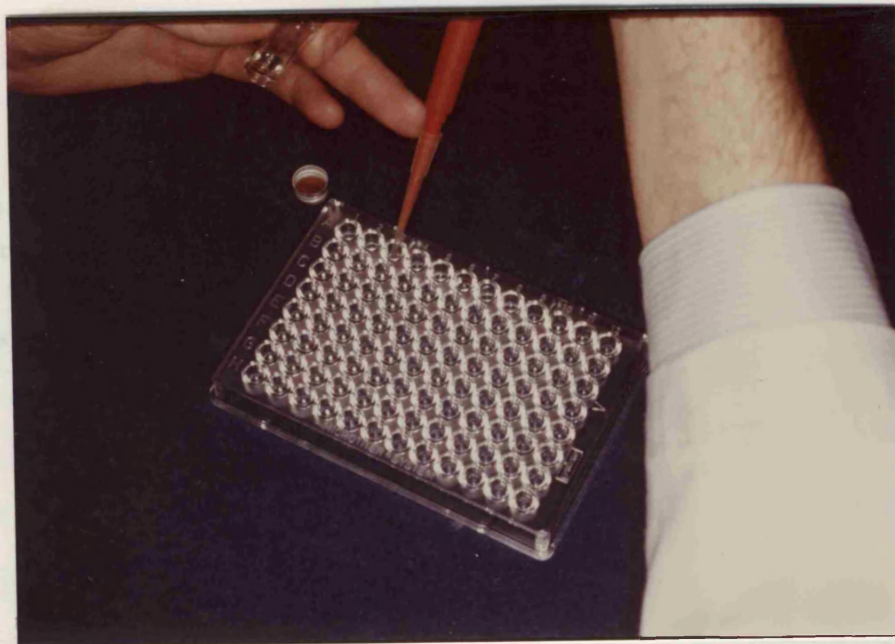


Figura 20.— Dilución de las muestras en las placas de microtitulación.

Se ha prestado atención a una cierta asiduidad en la limpieza de los tres elementos de la cámara, a fin de evitar contaminaciones indeseables, de particular efecto a nivel de los electrodos donde tiene lugar el depósito de sales a lo largo de cada electroforesis. Por esta razón los electrodos deben ser fácilmente accesibles.

La plataforma donde descansa la placa con el gel es de material plástico y lleva incorporada en su interior un serpentina que permite refrigerar la superficie durante el periodo en que se lleva a cabo la migración. Es condición indispensable que la disposición de la plataforma sea horizontal, al objeto de evitar desviaciones laterales de los precipitados (WEERE, 1973b). WEERE (1973a) ha recomendado efectuar la refrigeración mediante un sistema que permita la recirculación del líquido refrigerante y un termostato que mantenga la temperatura adecuadamente constante.

del ahorro de solución tampón que tal dispositivo ha supuesto.

Por último disponemos de un voltímetro con un par de electrodos, que nos proporciona una lectura rápida de la diferencia de potencial obtenida por centímetro de gel, lo cual es una de las variables a considerar en la obtención de unos precipitados satisfactorios. Este mismo voltímetro comprueba por otra parte la adecuada dirección de la corriente eléctrica, detectando de forma precoz posibles confusiones en la elección de ánodo y cátodo (Fig. 21).

3.3.2.4.- Cámara de electroforesis

La cámara de electroforesis empleada ha sido igualmente suministrada por Behring (ref. VAA 03), y sigue las pautas esenciales propuestas por LAURELL (1966) y posteriormente descrita por WEEKE (1973a). Consta este equipo de tres elementos fundamentales:

Dos cubetas con capacidad aproximada de un litro.

Plataforma con serpentín de refrigeración incorporado, y

Electrodos de platino

Se ha prestado atención a una cierta asiduidad en la limpieza de los tres elementos de la cámara, a fin de evitar contaminaciones indeseables, de particular efecto a nivel de los electrodos donde tiene lugar el depósito de sales a lo largo de cada electroforesis. Por esta razón los electrodos deben ser fácilmente accesibles.

La plataforma donde descansa la placa con el gel es de material plástico y lleva incorporada en su interior un serpentín que permite refrigerar la superficie durante el periodo en que se lleva a cabo la migración. Es condición indispensable que la disposición de la plataforma sea horizontal, al objeto de evitar desviaciones laterales de los precipitados (WEEKE, 1973b). WEEKE (1973a) ha recomendado efectuar la refrigeración mediante un sistema que permita la recirculación del líquido refrigerante y un termostato que mantenga la temperatura adecuadamente constante.

Ello, no ha sido posible en nuestro caso, y por tanto hemos utilizado agua del grifo con agua refrigerada, con el inconveniente que supone mantener un flujo de agua no recuperable y un grado de refrigeración menor a la ideal que el obtenido mediante circuitos. Por esta causa no nos ha sido posible superar voltajes de 10-11 V/cm, en comparación con lo señalado por LAURELL (1972), el cual utilizó electroforesis hasta con 20 V/cm en gel sin distorsión de la morfología de los precipitados. La existencia de una excesiva refrigeración de origen a la condensación de agua sobre el gel, muestra que una refrigeración insuficiente aumentará en

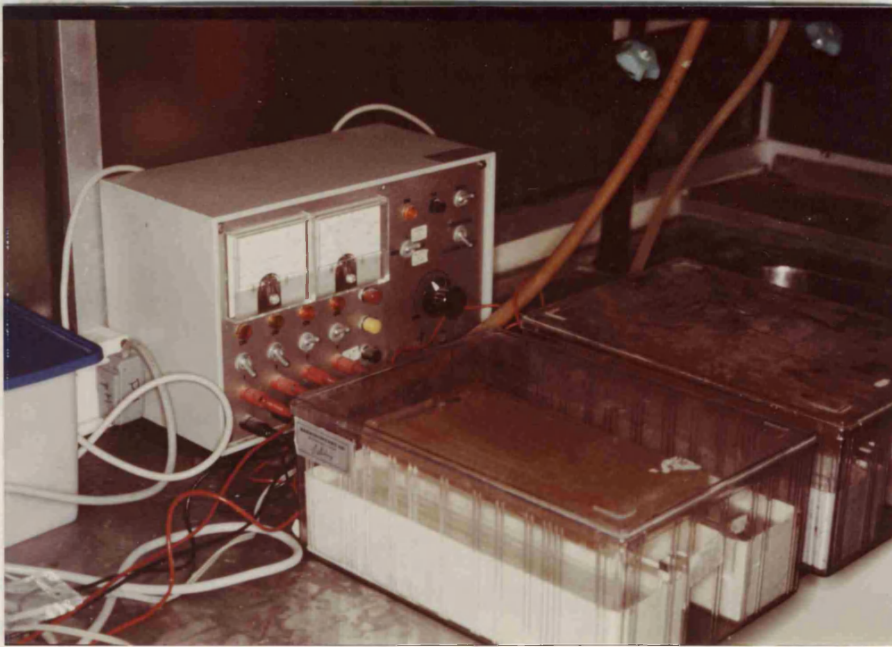


Figura 21.- Fuente y cubetas de electroforesis utilizadas en la electroinmunodifusión.

Ello no ha sido posible en nuestro caso, y por tanto hemos utilizado agua del grifo como agente refrigerante, con el inconveniente que supone mantener un flujo de agua no recuperable y un grado de refrigeración menos satisfactorio que el obtenido mediante circuito. Por esta causa no nos ha sido posible exceder voltajes de 10-11 V/cm, en comparación con lo señalado por LAURELL (1972), el cual consigue electroforesis hasta con 20 V/cm en gel sin distorsiones en la morfología de los precipitados. La existencia de una excesiva refrigeración da origen a la condensación de agua sobre el gel, mientras que una refrigeración insuficiente aumentará en exceso la temperatura del gel, incrementándose la evaporación en su superficie y dando lugar a la condensación de gotitas de agua en la superficie interior de la cubierta. En un caso extremo se desecará totalmente el gel (LAURELL, 1972; WEEKE, 1973a). Otra medida necesaria para lograr una adecuada refrigeración es la colocación de una fina capa de agua entre la placa de cristal y la superficie de la plataforma, evitando la inclusión de burbujas aéreas a este nivel.

El puente de conexión entre el gel y el tampón contenido en las cubetas se denomina mecha, y es imprescindible que posea cierto grado de conductividad, a fin de que no condicione una excesiva caída de potencial. WEEKE (1973a) ha descrito los tres tipos más comunes de mechas empleadas y sus propiedades, pudiendo ser éstas de agarosa, de algodón o de papel. La mecha de agarosa (disuelta en tampón al 1.5%) parece ser el tipo ideal; requiere sin embargo una plataforma especial con moldes adecuados en los laterales. En nuestro estudio hemos empleado las mechas de papel, modificadas con interposición de gasa. Tiene la ventaja de su fácil preparación y manejo, sin embargo presenta el inconveniente de una mayor resistencia y por ello una mayor generación de calor. Por otra parte su uso debe ser único, por lo que se deben preparar de nuevo para cada electroforesis, ya que la imposibilidad de ser lavadas tras su empleo las hace inhábiles para usos repetidos. La resistencia de la mecha aumenta proporcionalmente con la distancia de separación entre el gel y el tampón, por lo que es recomendable llenar al máximo los tanques para disminuir en lo posible esta distancia. El espesor de las mechas debe oscilar alrededor de un milímetro, y por lo tanto nuestra elaboración ha sido la siguiente: Papel de filtro tipo Whatman nº 1 cortado en las medidas apropiadas del gel (185 x 100 mm), usando seis láminas por grupo con interposición de una gasa de

medidas ligeramente menores entre cada dos láminas de papel. A fin de que el paso de corriente se verifique de manera uniforme en todo el gel las mechas deben ser rectas y su medida longitudinal debe ser la del borde del gel con el que contactarán. La mecha debe utilizarse totalmente embebida en tampón del mismo tipo del de las cubetas (WEEKE, 1973a).

El tampón que depositemos en los tanques o cubetas debe ser el mismo tipo que el utilizado para fabricar el gel. En los casos en que empleamos diluciones del tampón en agua destilada para la fabricación del gel, hemos utilizado para las cubetas el mismo tampón pero diluido al doble, o bien puro si lo habíamos diluido al 1/2 en el gel. Con esta medida pretendemos minimizar en lo posible las alteraciones del pH a nivel de los electrodos, que podrían originar en caso de ser excesivas una redisolución de los precipitados (WEEKE, 1973a).

Para aislar todo el sistema del medio ambiente debe estar incluido el equipo en un cámara transparente.

3.3.2.5.- Colocación de muestras

Las muestras se aplicaron en pocillos horadados en el gel mediante un troquelador apropiado de 2 mm de diámetro (Behring ref. VAP 03), conectado a un sistema de aspiración para permitir simultáneamente la conformación del pocillo y la extracción del gel de su interior (WEEKE y THOMSEN, 1968) (Fig. 22).

La distribución de los pocillos en el gel se dispuso en línea horizontal situada paralelamente a unos dos centímetros del borde largo. Los centros deben estar separados por una distancia mínima de 6 mm entre dos adyacentes a fin de evitar cualquier posible interferencia entre las muestras durante la electroforesis (LAURELL, 1966; LAURELL, 1972). Es posible también la realización de una segunda fila de pocillos a distancia conveniente y paralela a la primera, con lo que aumenta extraordinariamente el número de muestras analizadas por gel, con el ahorro de tiempo y economía que ello supone. Sin embargo es absolutamente necesario en esta circunstancia establecer con toda exactitud cuál será la dilución apropiada del antígeno, de manera que los precipitados de la primera línea no sobrepasen la altura máxima posible determinada por la situación de la segunda fila. En nuestro estudio hemos empleado este procedimiento con buen resultado, situando ambas filas a unos tres centímetros de distancia que es aproxima-

damente la altura permitida por la anchura del gel utilizado (Fig. 23).

A fin de que la línea de pocillos quede adecuadamente dispuesta en el gel se utilizó un plantillo apropiado (Bering ref. VBS 63), en el cual se introduce la placa y a través de sus orificios se van horadando las copas (fig. 24).

La placa de gel debidamente preparada se coloca en la cámara de electroforesis, dejando una fina película de agua entre placa y soporte para mejorar la distribución del gel (LAURELL, 1973).

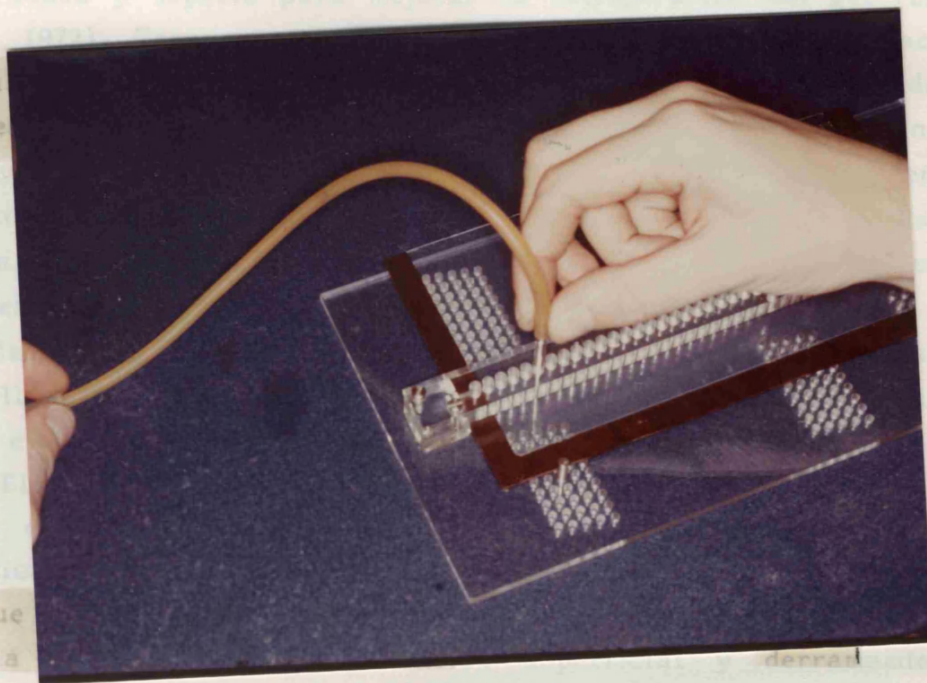


Figura 22.- Conformación de los pocillos para la colocación de muestras en el gel de agarosa.

3.3.2.6.-

Tras la aplicación de las muestras iniciamos la electroforesis suministrando al gel el voltaje adecuado (Fig. 25). El tiempo durante el cual debe mantenerse la migración electroforética depende de la cantidad del antígeno, siendo una de las variables importantes a considerar, ya que la interrupción demasiado precoz de la electroforesis daría lugar a picos redondeados y difusos, debido a la difusión del frente de precipitación (LAURELL, 1966).

La relación voltaje-tiempo es clara en el sentido de que al aumentar el voltaje aumenta la velocidad de migración y se acorta el tiempo de desaparición del antígeno libre. WEEKE (1973b) ha demostrado en base a estas condiciones dos tipos de electroforesis.

damente la altura permitida por la anchura del gel utilizado (Fig. 23).

A fin de que la línea de pocillos quede adecuadamente dispuesta en el gel se utilizó un planillo apropiado (Behring ref. VBS 03), en el cual se introduce la placa y a través de sus orificios se van horadando las copas (fig. 24).

La placa de gel definitivamente preparada se coloca en la cámara de electroforesis, dejando una fina película de agua entre placa y soporte para mejorar la refrigeración del gel (LAURELL, 1972). Tras conectar las mechas procedemos a la aplicación de las muestras en los pocillos. WEEKE (1973b) ha recomendado que esta maniobra se realice ya con paso de corriente mínimo a través del gel para evitar la difusión de las muestras en sentido radial. Con objeto de unificar las condiciones debe actuarse con rapidez durante este paso, aplicando la totalidad de las muestras en un periodo de tiempo no superior a los diez minutos. La cantidad a aplicar en cada pocillo debe ser tal que produzca su relleno total sin derramamiento (WEEKE, 1973b). Si el relleno fuera escaso el precipitado resultante sería excesivamente estrecho (LAURELL, 1972). En nuestro estudio hemos empleado pocillos de 2 mm de diámetro, en los que hemos dispensado un volumen de 2.6 microlitros. Debe evitarse el vaciamiento forzado de la pipeta, ya que ello da lugar a la formación final de una burbuja que origina alteraciones de la tensión superficial y derramamiento hacia afuera del pocillo (LAURELL, 1972).

3.3.2.6.- Migración electroforética

Tras la aplicación de las muestras iniciamos la electroforesis suministrando al gel el voltaje adecuado (Fig. 25). El tiempo durante el cual debe mantenerse la migración electroforética depende de la movilidad del antígeno, siendo otra de las variables importantes a considerar, ya que la interrupción demasiado precoz de la electroforesis daría lugar a picos redondeados y difusos, debido a la difusión del frente de precipitación (LAURELL, 1966).

La relación voltaje-tiempo es clara en el sentido de que al aumentar el voltaje aumenta la velocidad de migración y se acorta el tiempo de desaparición del antígeno libre. WEEKE (1973b) ha diferenciado en base a estas condiciones dos tipos de electroforesis:

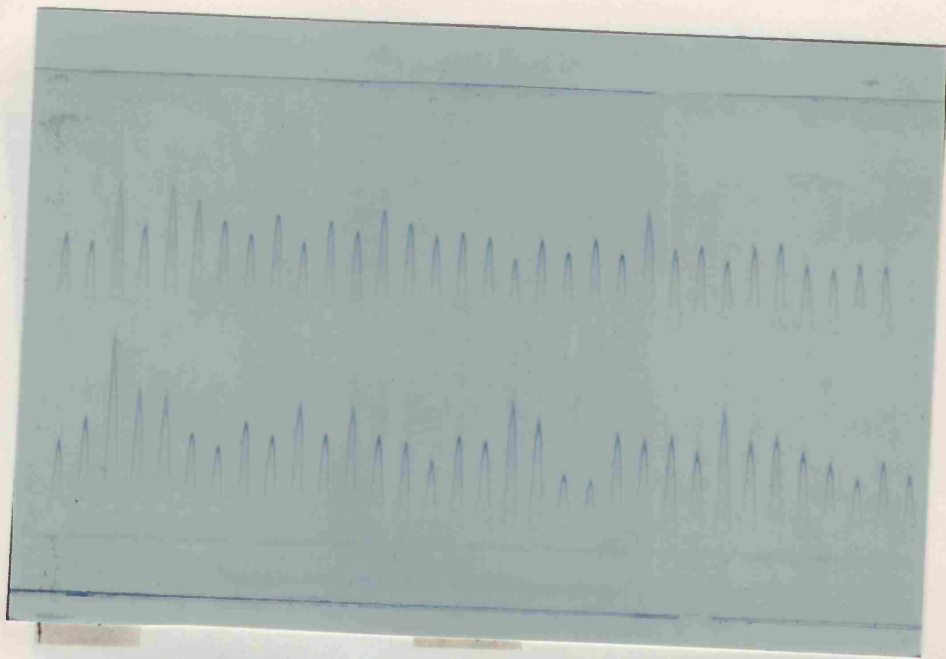


Figura 23.- Doble fila de picos de inmunoprecipitados después de su tinción.

Figura 24.- Planillo para disponer los pocillos en el gel de agarosa.

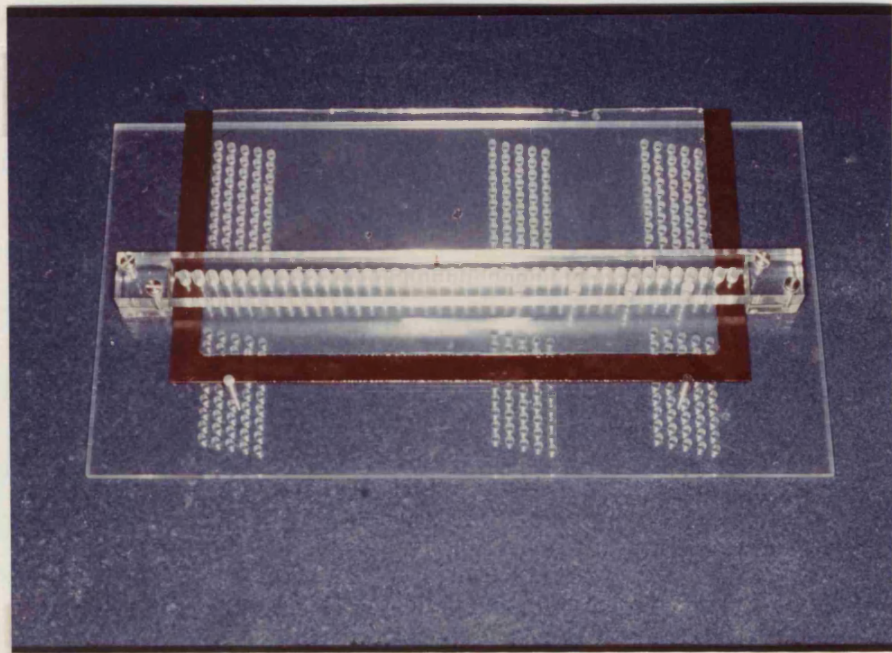


Figura 24.- Planillo para disponer los pocillos en el gel de agarosa.

Alto voltaje, entre 8-10 V/cm, con necesidad de tiempos menores.

Bajo voltaje, sobre 2 V/cm, con necesidad de tiempos mayores.

El propio WREKE (1973b) ha señalado que las electroforesis de alto voltaje requieren una mayor cantidad de anticuerpo en el gel, siendo además más sensibles a las alteraciones del sistema que las de bajo voltaje. Por otra parte LAURELL (1972) ha observado que las electroforesis de alto voltaje producen una mayor migración de las moléculas de anticuerpo.

En el mismo sentido, un mayor voltaje produce una mayor migración de las moléculas de anticuerpo, lo que puede ser aprovechado para la separación de las moléculas de anticuerpo de diferentes pesos moleculares. En la práctica, se recomienda un voltaje de 8-10 V/cm para la electroforesis de anticuerpo, lo que produce una migración de las moléculas de anticuerpo de 1/2 en las de bajo voltaje, reduciendo siempre en las cubetas una dilución del tiempo a la mitad para minimizar las alteraciones del pH a nivel de los electrodos (WREKE, 1973a).

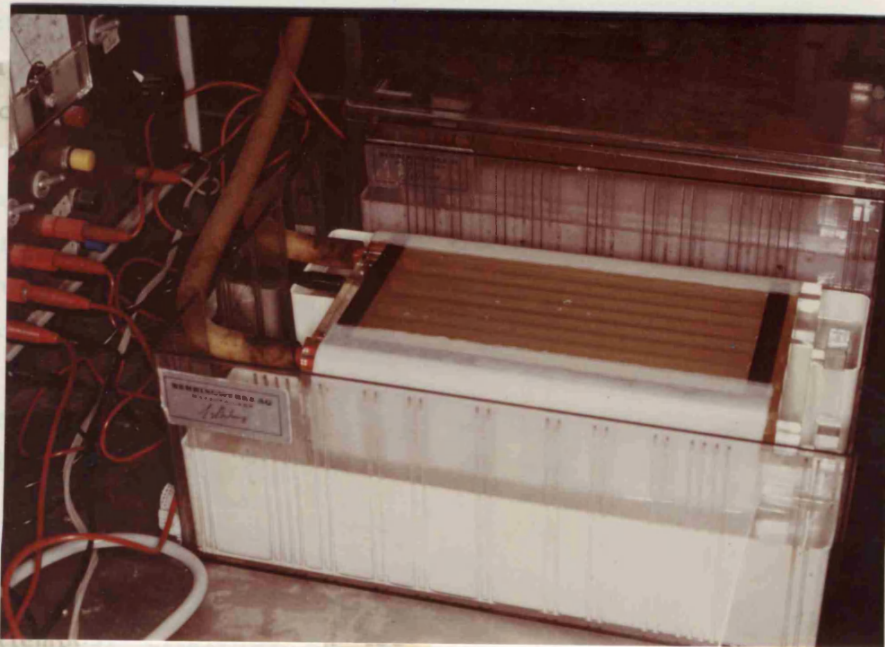


Figura 25.- Placa dispuesta para iniciar la migración electroforética.

3.3.3.3.- Tratamiento posterior de la placa de gel

En base al hecho de que las cantidades de antígeno y anticuerpo manipuladas son pequeñas, debemos proceder inexcusablemente a la tinción de la placa para visualizar los precipitados, ya que estos no son observables directamente. Previamente a la tinción debemos tratar la placa de manera adecuada a fin de eliminar proteínas no precipitadas durante la electroforesis, que darían lugar a una excesiva tinción del fondo y dificultarían la lectura.

Alto voltaje, entre 8-10 V/cm, con necesidad de tiempos menores.

Bajo voltaje, sobre 2 V/cm, con necesidad de tiempos mayores.

El propio WEEKE (1973b) ha señalado que las electroforesis de alto voltaje requieren una mayor cantidad de antisuero en el gel, siendo además más sensibles a las alteraciones del sistema que las de bajo voltaje. Por otra parte LAURELL (1972) ha observado que en el estudio de proteínas de alto y bajo peso molecular (por encima de 200.000 y por debajo de 60.000) se obtienen mejores precipitados utilizando voltajes bajos.

La dilución del tampón, cuya finalidad y efecto fundamental es reducir al máximo el calentamiento del gel, estará asimismo en función del tipo de electroforesis a realizar, precisándose un mayor grado de dilución en las de alto voltaje, ya que en ellas es también mayor la generación de calor.

WEEKE (1973b) ha recomendado ensayar todas estas variables en cada laboratorio, y para ello hemos seguido las directrices de LAURELL (1972) empleando geles de unos 2 cm de anchura en los que taladrábamos dos pocillos, utilizando dos diluciones de antígeno y diluciones crecientes de antisuero (0.5% - 0.7% - 0.9%). Se ha comparado además los resultados con diferentes voltajes y tiempos, eligiendo en los casos posibles voltajes altos en función del ahorro de tiempo que ello supone. La dilución del tampón ha sido de 1/4 en electroforesis de alto voltaje y de 1/2 en las de bajo voltaje, empleando siempre en las cubetas una dilución del tampón a la mitad para minimizar las alteraciones del pH a nivel de los electrodos (WEEKE, 1973a).

3.3.2.7.- Tratamiento posterior de la placa de gel

En base al hecho de que las cantidades de antígeno y anticuerpo manejadas son mínimas, debemos proceder inexcusablemente a la tinción de la placa para visualizar los precipitados, ya que estos no son observables directamente. Previamente a la tinción debemos tratar la placa de manera adecuada a fin de eliminar proteínas no precipitadas durante la electroforesis, que darían lugar a una excesiva tinción del fondo y dificultarían la lectura.

En este sentido WEEKE (1973a) ha sintetizado las dos posibilidades de que disponemos, que se tratan del lavado o bien del prensado del gel. También es posible efectuar una combinación de ambas. En nuestro estudio utilizamos ambos métodos: El lavado durante los ensayos de la técnica, y el prensado durante la realización definitiva de ella, obteniendo con los dos sistemas buenos resultados. El empleo de cantidades muy escasas de antígeno y anticuerpo al que antes aludíamos facilita extraordinariamente este proceso, permitiendo una mayor rapidez de él.

Los dos métodos, tal como han sido utilizados por nosotros, son los siguientes:

Lavado: Tras retirar la placa del aparato de electroforesis se introduce en una solución de cloruro sódico 0.1 M durante 30 minutos, manteniendo una agitación constante de la solución mediante la ayuda de un agitador magnético. Pasado este periodo se introduce la placa en agua destilada durante 15 minutos, manteniendo asimismo una agitación uniforme, con lo cual se consigue la desalinización. Después se coloca la placa en corriente de aire caliente de un secador hasta su total reducción a una fina película (Fig. 26).

Prensado: Una vez retirada la placa del aparato de electroforesis se introduce en agua destilada, con especial atención al completo relleno de todos los pocillos. Se toma una hoja de papel de filtro Whatman nº 1, cuyas medidas sean ligeramente mayores que las del gel y se humedece con agua destilada, colocándolo encima de aquel, prestando atención a evitar la presencia de burbujas entre ambos, ya que éstas podrían ocasionar fracturas del gel durante el secado (Fig. 27). A continuación se coloca en cámara caliente (+37° C) durante unas horas (hasta la reducción del gel a una fina película sobre el cristal). Esta maniobra puede realizarse también en corriente de aire caliente de un secador. Una vez prensado el gel

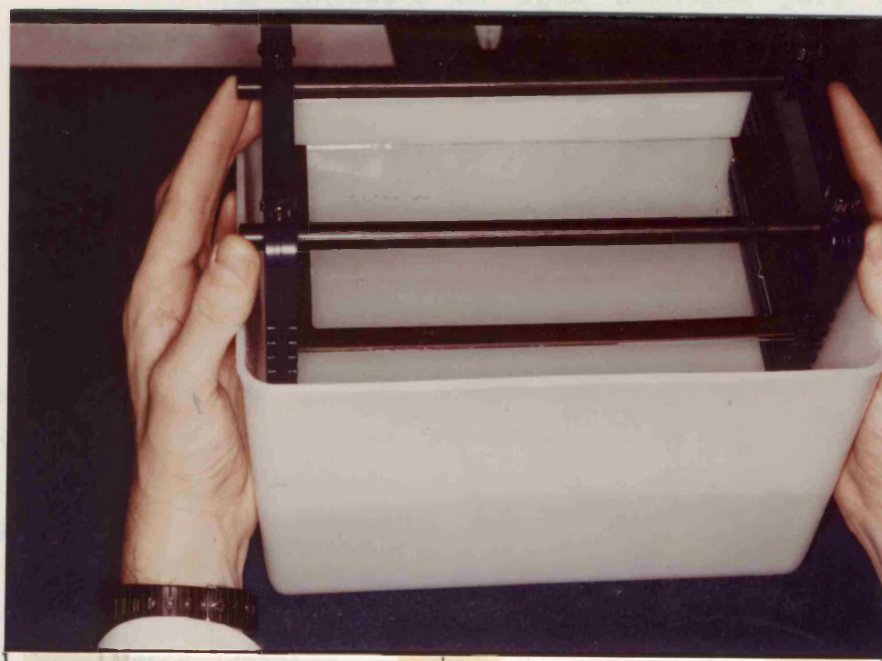


Figura 26.- Lavado de las placas después de la inmunoprecipitación.

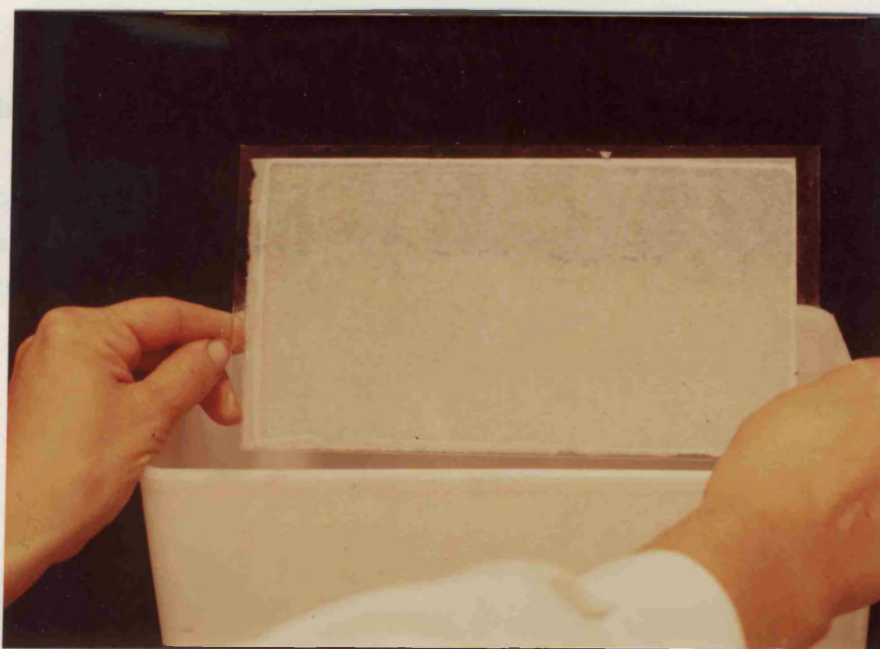


Figura 27.- Prensado de las placas después de la inmunoprecipitación.

se introduce en agua destilada para retirar el papel de filtro, el cual debe despegarse totalmente sin dejar briznas sobre la placa. Por último se coloca la placa en corriente de aire caliente de un secador, sin cubrir, para proceder nuevamente al secado.

Una vez ha sido reducido el gel a una fina película está apto para ser teñido. Hemos utilizado como colorante azul de Coomasie, debido a que su tinción violeta aumenta la sensibilidad con respecto a otro tipo de colorantes convencionales (LAURELL, 1972; WEEKE, 1973a). La solución colorante se preparó según la siguiente composición:

Coomasie Brilliant Blue R 250 (Merck 12553)	10 g
Alcohol etílico (Panreac 131086)	900 ml
Acido acético glacial (Panreac 131008)	200 ml
Agua destilada	900 ml

Una vez preparada la solución se deja a temperatura ambiente durante un día y posteriormente se filtra, con lo cual ya está dispuesta para su uso (WEEKE, 1973a). La placa se introduce en la solución y se mantiene durante unos diez minutos. Pasado este periodo de tiempo debe introducirse en la solución decolorante, la cual se preparó según la siguiente composición:

Alcohol etílico (Panreac 131086)	900 ml
Acido acético glacial (Panreac 131008)	200 ml
Agua destilada	900 ml

El tiempo que debe mantenerse la placa en esta solución decolorante oscila entre los 5-15 minutos, manteniendo una correcta agitación. Es imprescindible prestar atención al grado de decoloración que se obtiene durante este intervalo, a fin de no excedernos en ella, ya que si se decoloraran los precipitados no se conseguiría después una nueva tinción (WEEKE, 1973a).

Una vez alcanzado el grado de tinción-decoloración satisfactorio, introducimos durante unos 5 minutos la placa en agua destilada y posteriormente la colocamos de nuevo en corriente

de aire caliente del secador para proceder al secado definitivo (Fig. 28).

3.3.2.8.- Lectura de resultados

LAURELL (1966) expuso inicialmente que la relación entre la altura del precipitado y la concentración de antígeno en el pocillo es de tipo lineal. En base a ello a partir del valor de las determinaciones testigo, en las cuales la cantidad de antígeno es conocida, puede obtenerse una recta de regresión que defina los valores problema en cada placa, a partir de la cual obtendremos la concentración de antígeno en las diferentes muestras.

En la determinación de C3c y C4 hemos empleado como valores de referencia tres diluciones diferentes de suero humano estabilizado (Behring ref. RDT 03). La determinación de Clq, C3A y C9 no ha sido posible realizarla de esta forma ya que el suero anterior no contiene estos factores. Por ello hemos utilizado como valores normales tres diluciones de una mezcla de suero humano normal (donantes de sangre), aplicando a su forma pura el valor convencional 100 (WEEKE, 1973b).

En el cálculo de los resultados hemos procedido de la siguiente forma:

Medición de cada una de las alturas alcanzadas por los precipitados, incluídos los sueros testigo (tres diluciones por cada placa).

Aplicación de los tres valores obtenidos de suero testigo a un eje de abscisas y ordenadas.

Cálculo de la función descrita por la recta de regresión aplicando la teoría de la regresión mínimo cuadrática, cuyo resultado es una función del tipo:

$$y = ax + b$$

en la que x representa la altura del precipitado, e y la concentración de antígeno.

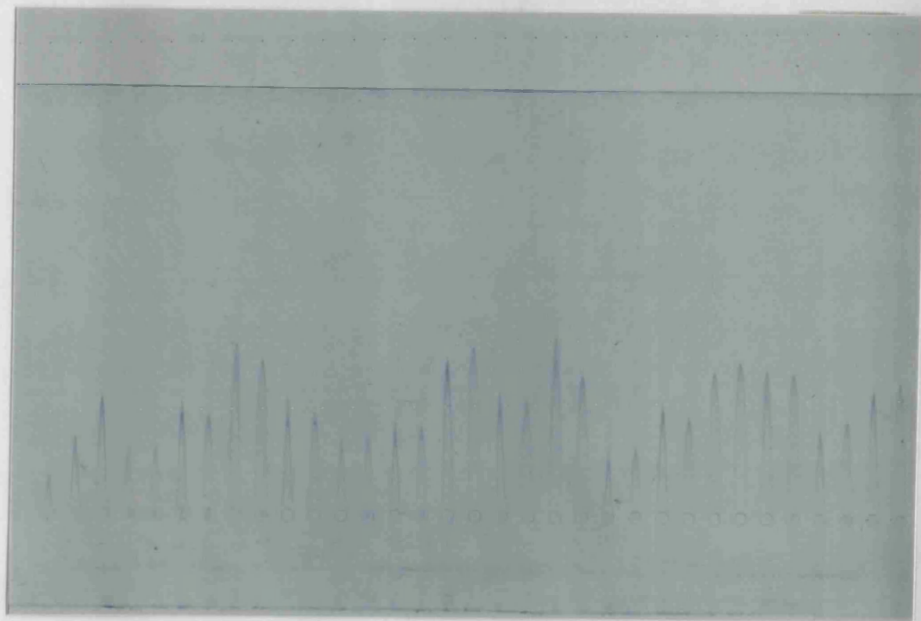


Figura 28.- Inmunoprecipitados obtenidos tras la tinción

Cálculo de cada una de las concentraciones de antígeno problema, en función de la altura del precipitado.

Cálculo de la concentración de antígeno en la muestra problema, multiplicando el valor obtenido anteriormente por el título de dilución utilizada.

3.3.3.- Particularidades de cada uno de los componentes del complemento analizados

3.3.3.1.- Cuantificación de Clq

El tampón utilizado en la cuantificación de Clq se ha preparado según la siguiente composición:

Tris (hidroximetilaminometano) (Merck 8602)	110.8 g
Acido bórico (Merck 165)	30.4 g
EDTA Na ₂ (Titriplex III Merck 8418)	7.2 g
Agua destilada c.s.p.	4000 ml
pH	8.6

Hemos empleado el tampón diluido a 1/2 en agua destilada para la preparación del gel, y puro en las cubetas.

El diluyente empleado para las muestras no ha sido este mismo tampón, debido al hecho de que la movilidad electroforética del antisuero es similar a la de la muestra, por lo que hemos recurrido a la copolimerización de las muestras según técnica descrita por JACKSON y DAVIS (1980), la cual no induce prácticamente pérdida de la capacidad antigénica y permite obtener precipitados satisfactorios. La preparación del diluyente se ha realizado según la siguiente composición:

Barbiturato sódico 0.2 M (Merck 6318)	50 ml
--	-------

Acido clorhídrico 0.2 M (Mallinckrodt 2612)	27.5 ml
Glutaraldehído al 25% (Merck 820603)	1.2 ml
Agua destilada c.s.p.	200 ml

Las muestras han sido previamente diluídas a 2/3 en tampón Tris-borato diluído, y posteriormente a 1/2 en el diluyente con glutaraldehído, de manera que la dilución final obtenida es a 1/3.

Las muestras testigo han sido diluídas a 1/2 y 2/3 en tampón Tris-borato diluído y se ha empleado también otra sin diluir. Posteriormente se ha vuelto a diluir las tres muestras en diluyente con glutaraldehído a 1/2, de manera que las diluciones finales obtenidas son a 1/4, 1/3 y 1/2. El tiempo de contacto de las muestras con el glutaraldehído ha sido establecido en media hora, pasada la cual se aplican en los pocillos.

El antisuero empleado específico para Clq ha sido suministrado por Behring (ref. TNT 05), y se ha utilizado a una dilución en la agarosa del 0.64%.

La migración electroforética ha sido llevada a cabo durante 15 horas a 5-6 V/cm.

3.3.3.2.- Cuantificación de C4

El tampón utilizado en la cuantificación de C4, y C3c debe contener EDTA, para evitar activaciones de estos factores durante la electroforesis. Su preparación se ha realizado según la siguiente composición:

Barbiturato sódico (Merck 6318)	67.7 g
Barbital (Merck 276)	10.35 g
EDTA Na ₂ (Titriplex III Merck 8418)	8.63 g
Agua destilada c.s.p.	5000 ml
pH	8.6

Hemos empleado el tampón diluido a 1/4 en agua destilada para la preparación del gel y a 1/2 en las cubetas.

Las muestras analizadas han sido diluidas así mismo en tampón EDTA diluido al 1/18, tratando de igual forma los patrones cuyas diluciones han sido 1/5, 1/10, 1/20.

El antisuero específico para C4 ha sido suministrado por Behring (ref. TNC 05), utilizándose a una dilución final en la agarosa del 0.5%.

La migración electroforética ha sido llevada a cabo durante 7 horas a 10-11 V/cm.

3.3.3.3.- Cuantificación de C3 activador

El tampón utilizado para la cuantificación de C3A y C9 se ha preparado según la siguiente composición:

Barbiturato sódico (Merck 6318)	67.7 g
Barbital (Merck 276)	10.35 g
Lactato cálcico (Merck 2103)	2.88 g
Agua destilada c.s.p.	5000 ml
pH	8.6

Hemos empleado el tampón diluido a 1/4 en agua destilada para la preparación del gel y a 1/2 en las cubetas.

Las muestras estudiadas han sido diluidas a 1/6, utilizando para los patrones las diluciones 1/4, 1/8, 1/16.

El antisuero específico para C3A ha sido suministrado por Behring (ref. TNS 05), utilizándose a una dilución final en la agarosa del 0.5%.

La migración electroforética ha sido llevada a cabo durante 7 horas a 10-11 V/cm.

3.3.3.4.- Cuantificación de C3c

Se ha utilizado para este factor el tampón EDTA, según composición referida con anterioridad, diluido a 1/4 en agua destilada para la preparación del gel y a 1/2 en las cubetas.

Las muestras estudiadas han sido diluídas en este mismo tampón diluído a 1/26, utilizando para los patrones las diluciones 1/12, 1/24, 1/36.

El antisuero específico para C3c ha sido suministrado por Behring (ref. TEA 05), utilizándose a una dilución final en la agarosa del 0.5%.

La migración electroforética ha sido llevada a cabo durante 7 horas a 10-11 V/cm.

3.3.3.5.- Cuantificación de C9

El tampón utilizado en la cuantificación de este factor ha sido el tampón LACTATO, según composición referida anteriormente, diluído a 1/2 en agua destilada para la preparación del gel y puro en las cubetas.

Las muestras han sido diluídas en este mismo tampón diluído a 1/8, empleando para los patrones las diluciones 1/4, 1/8, 1/12.

El antisuero específico para C9 ha sido suministrado por Behring (ref. TØU 05), utilizándose a una dilución final en la agarosa del 0.68%.

La migración electroforética ha sido llevada a cabo durante 12 horas a 5-6 V/cm.

3.4.- CUANTIFICACION DE INMUNOGLOBULINAS

En la determinación de las inmunoglobulinas de mayor cuantía plasmática (IgG, IgA e IgM) hemos empleado el método de inmunodifusión radial simple, cuyas bases establecieron MANCINI et al. (1965) y FAHEY y McKELVEY (1965).

3.4.1.- Fundamento

En sus características esenciales el método consiste en la difusión de un antígeno bidimensionalmente en un medio que contiene el anticuerpo uniformemente distribuído. Ello da lugar a la formación subsiguiente de un halo de precipitación alrededor del pocillo que contenía el antígeno (OUCHTERLONY y NILSSON, 1978). La propiedad fundamental del método es la existencia de una relación lineal entre la concentración de antígeno y el diáme-

tro del precipitado en las dos variantes de la prueba (JACKSON y DAVIS, 1980).

La técnica descrita por MANCINI et al. (1965) permite la difusión del antígeno hasta su consumo total, de manera que el halo de precipitación sea el mayor posible (limit diffusion). En estas condiciones se observa una relación lineal entre el cuadrado del diámetro, es decir el área del precipitado, y la concentración de antígeno. El inconveniente de esta variante es la lentitud con la que se alcanza en algunos casos las condiciones ideales de la prueba, destacando en este sentido el estudio de proteínas de alto peso molecular, en los que la velocidad de difusión en el gel es lenta.

FAHEY y McKELVEY (1965) describieron una segunda variante (timed diffusion) en la cual la lectura de resultados puede realizarse antes de que los anillos de precipitación alcancen su máximo desarrollo, observando la existencia de relación lineal entre el diámetro del precipitado y el logaritmo de la concentración de antígeno, durante un lapso de tiempo que varía en función de la proteína estudiada. Ello da lugar a la obtención de resultados con mayor rapidez que con la primera variante.

STITES (1978) y JACKSON y DAVIS (1980) han destacado el hecho de que la fiabilidad de resultados en esta segunda modalidad es buena para cualquier diámetro del precipitado, mientras que MANCINI et al. (1965) hicieron hincapié en la utilización de unas diluciones apropiadas de antígeno cuyos diámetros de precipitación estuvieran dentro del rango de los patrones empleados.

3.4.2.- Realización de la prueba

Se ha seguido para la realización de esta prueba las directrices señaladas por PALMER y WOODS (1972) (Fig. 29).

3.4.2.1.- Gel con antisuero

3.4.2.1.1.- Preparación del gel

En la elaboración del gel hemos empleado agar noble (Difco 0142-01) diluído al 1.5% en tampón fosfato.

La solución de tampón fosfato se ha preparado según la siguiente composición:

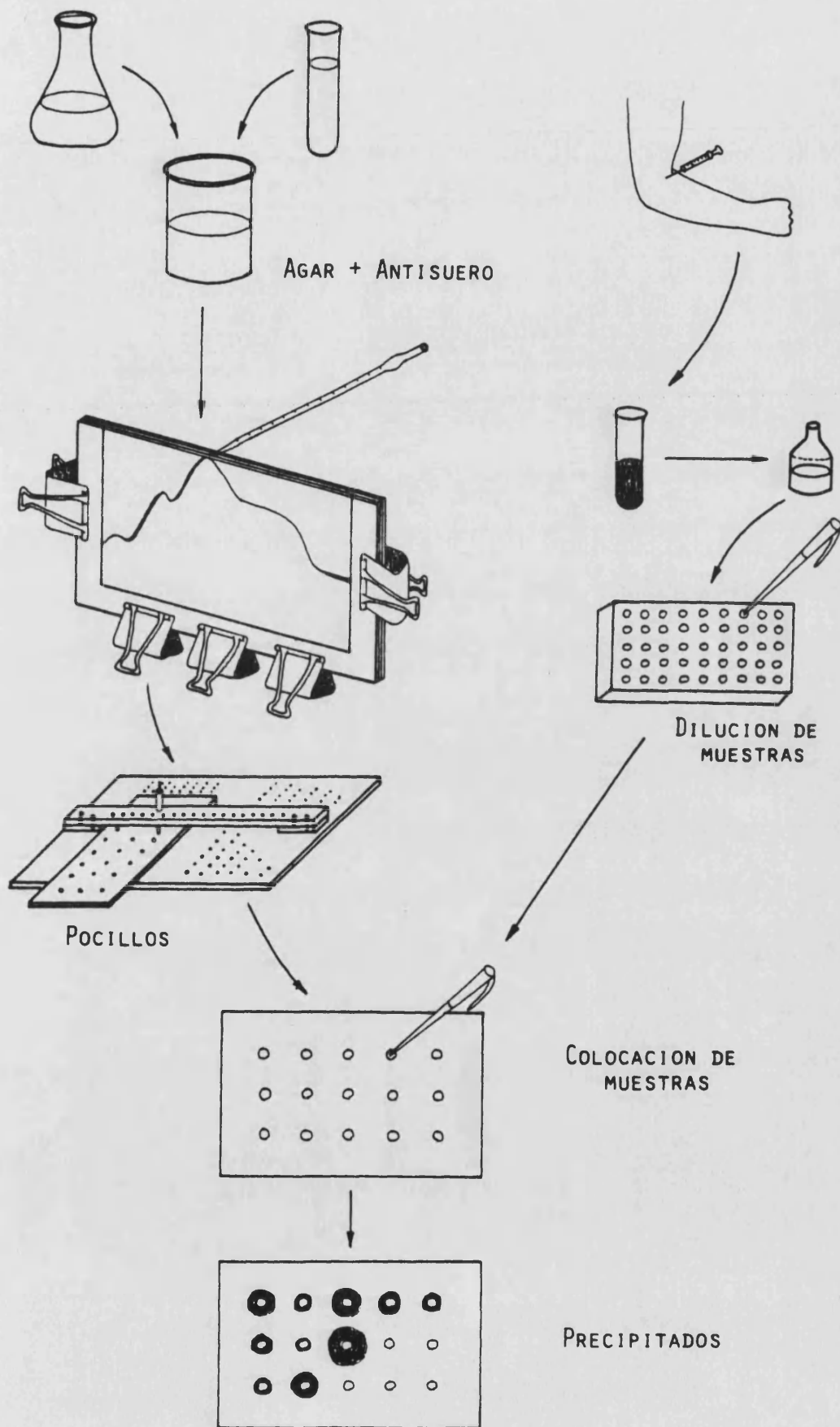


Figura 29.- Esquema general de la prueba: Inmunodifusión radial.

Solución A: Diluir en un litro de agua destilada 52.26 g de fosfato bipotásico (Mallinckrodt 7088),

Solución B: Diluir en 100 ml de agua destilada 4.08 g de fosfato monopotásico (Mallinckrodt 7100),

Mezclar 950 ml de la solución A y 50 ml de la solución B, y disolver en esta mezcla 6.5 g de azida de sodio (Merck 6688),

Ajustar el pH a 8.00 ± 0.05 mediante la adición de hidróxido sódico 7.5 N o ácido clorhídrico 10 N.

El tampón así preparado puede mantenerse durante varias semanas a $+ 4^{\circ}$ C en frasco cerrado y manipulándolo en condiciones de esterilidad para evitar contaminaciones. En su empleo ulterior se utilizó siempre una dilución al 1/10 en agua destilada.

La solución de agar a emplear está compuesta por agar noble (Difco 0142-01) disuelto al 3% en tampón fosfato mediante calentamiento y agitación continua hasta la total desaparición de la turbidez y evitando la ebullición. Una vez preparada la solución se transfiere a un baño donde debe adquirir la temperatura de $+ 56^{\circ}$ C.

3.4.2.1.2.- Dilución del antisuero

Los antisueros utilizados han sido los específicos para cada inmunoglobulina: Anti-IgG (Behring ref. RCM 15), anti-IgA (Behring ref. RCI 15) y anti-IgM (Behring ref. RCK 15). Su dilución se realiza en tampón fosfato en la proporción adecuada, la cual dependerá del tipo concreto de inmunoglobulina estudiada y su concentración debe determinarse previamente en una fase de ensayo.

A este fin se disponen varios portaobjetos en los que se colocan 3 ml de solución de gel, cada una con una concentración diferente de antisuero (p. ej. 1/10, 1/20, 1/40). Tras la gelificación se labran cinco pocillos en los cuales se introduce el antígeno también en distintas concentraciones (p. ej. puro, 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16). A continuación se permite la difusión durante el tiem-

po necesario, y posteriormente se valoran los resultados. Se eligieron aquellas diluciones de antígeno y anticuerpo que dieron lugar a precipitados satisfactorios en cuanto a tamaño y nitidez. Se aconseja elegir la mínima cantidad de antisuero que dé lugar a estas condiciones.

En nuestro laboratorio hemos empleado las siguientes diluciones:

Anti-IgG (Behring ref. RCM 15)	6%
Anti-IgA (Behring ref. RCI 15)	5%
Anti-IgM (Behring ref. RCK 15)	4%

Debe tenerse en cuenta que las diluciones referidas son las del antisuero en tampón fosfato, por lo que la dilución definitiva al ser incorporado el gel se verá incrementada al doble. Una vez preparada la solución de antisuero debe transferirse a un baño a + 56° C para que adquiera esta temperatura.

3.4.2.1.3.- Incorporación del antisuero al gel y preparación de placas

La preparación del medio gelificado definitivo se obtendrá mezclando volúmenes iguales (1:1) de la solución de agar al 3% con la solución de antisuero en tampón fosfato, por lo que la concentración de ambos solventes se verá reducida a la mitad en el medio definitivo. Los volúmenes disponibles deberán ser los necesarios para la preparación de las placas.

El gel con el anticuerpo uniformemente distribuido debe ser aplicado sobre una placa de cristal, cuya función es el soporte. Las condiciones exigibles al gel son absolutamente superponibles a las del gel para electroinmunoensayo. Por tanto también se utilizó el molde descrito por MANCINI et al. (1965), y nuestro procedimiento ha sido el mismo en ambas pruebas, por lo que hemos actuado en esta fase según descripción anterior.

3.4.2.2.- Colocación de muestras

Las muestras se aplican en pocillos horadados en el gel mediante un troquelador apropiado (Behring ref. VAP 03),

conectado a un sistema de aspiración (WEEKE y THOMSEN, 1968).

La distribución de los pocillos en el gel se realiza a todo lo largo y ancho de la placa, situándolos a una distancia mínima entre sí de 12 mm a fin de evitar interferencias en los anillos de precipitación. Para ello se utilizó un planillo adecuado (Behring ref. VBS 03), en el cual se introduce la placa y a través de sus orificios se van conformando los pocillos en su situación conveniente (Fig. 30).

El diámetro de los pocillos ha sido de 2 mm, lo cual permite alojar volúmenes de 2.6 microlitros sin derramamiento de antígeno.

La cuantificación de las inmunoglobulinas A y M se ha realizado empleando muestras no diluídas, mientras que la inmunoglobulina G se ha estudiado tras la dilución de las muestras en tampón fosfato al 1/6, utilizando placas de microtitulación que sometimos tras las diluciones a una breve agitación (10-20 segundos).

En cada prueba han sido empleados tres sueros patrón, que se hallan exactamente titulados, por lo que permiten la construcción de la curva de referencia (Behring ref. TRA 07 para inmunoglobulina G; Behring ref. TRB 07 para inmunoglobulina A; y Behring ref. TRC 07 para inmunoglobulina M). Lógicamente el volumen dispensado ha sido asimismo de 2.6 microlitros.

3.4.2.3.- Difusión de muestras

Una vez colocadas todas las muestras en los pocillos las placas están preparadas para iniciar la difusión. El mantenimiento del gel durante varias horas evitando fenómenos de evaporación se consigue introduciendo las placas en cámaras húmedas, que se prepararon mediante cajas de plástico de tamaño adecuado, herméticamente cerradas, y en cuyo interior se depositaba un papel de filtro húmedo.

Las condiciones de la difusión para cada inmunoglobulina han sido las siguientes:

Inmunoglobulina G: Difusión durante un periodo variable entre 16 y 20 horas a + 4° C.

Inmunoglobulina A: Condiciones similares a la inmunoglobulina G.

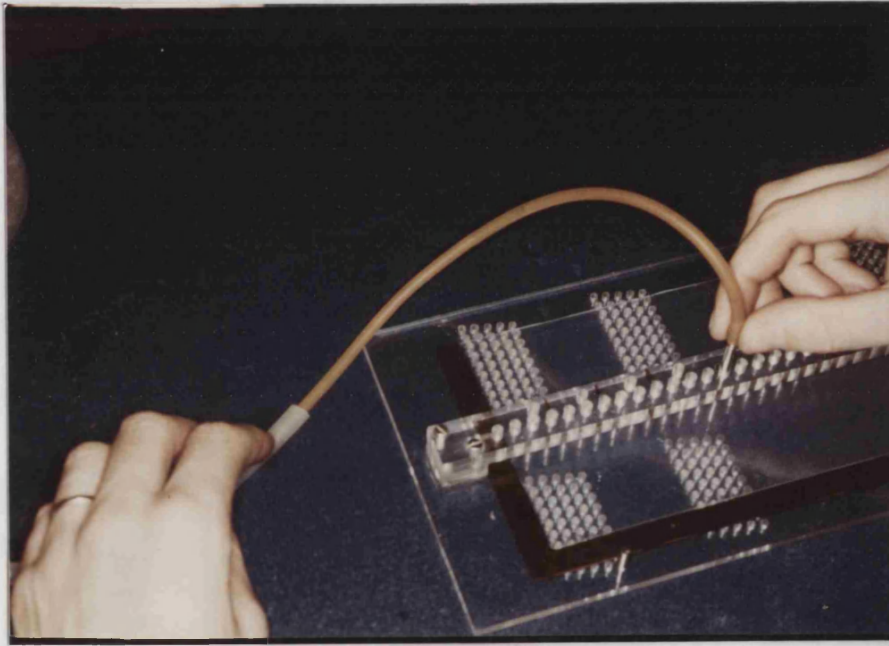


Figura 30.- Conformación de los pocillos en el gel de agar.

Inmunoglobulina M: Difusión durante un periodo variable entre 24 y 36 horas a temperatura ambiente (20-25° C).

Estos periodos de tiempo han sido elegidos en virtud de que son aquellos en los que se cumplen las condiciones dadas por FAHEY y McKELVEY (1965), siendo el diámetro del anillo proporcional al logaritmo de la concentración de antígeno.

3.4.2.4.- Tratamiento de las placas para la cuantificación

La cuantificación de las proteínas analizadas puede realizarse directamente o tras la tinción.

Para la medición directa debe aplicarse la placa sobre un magnificador de fondo oscuro y con incidencia tangencial de luz, lo que permite visualizar el anillo de precipitado y medir su diámetro.

Hemos preferido la medición tras la tinción de la placa, ya que la lectura se facilita con el proceso y al mismo tiempo permite diferirla.

Para conseguir una adecuada tinción es necesario eliminar las proteínas no precipitadas que interferirían en caso contrario con la calidad de lectura de los resultados. El proceso llevado a cabo ha sido el siguiente:

Introducir la placa en una cubeta con agua destilada, permitiendo el llenado de todos los pocillos. Tomar una hoja de papel de filtro Whatman nº 1, cuyas dimensiones sean ligeramente mayores que las del gel, humedecerlo en agua destilada y colocarlo sobre el gel de modo que lo cubra en su totalidad, evitando la inclusión de burbujas de aire en los pocillos que podrían fracturar el gel durante el proceso de secado.

Depositar la placa en cámara caliente (+ 37° C) durante unas horas, generalmente hasta el día siguiente, para que se produzca su secado, quedando el gel reducido a una fina película. De este modo se extrae el exceso de proteínas no precipitadas

por absorción hacia el papel de filtro. Si se desea mayor rapidez puede colocarse la placa así preparada en corriente de aire caliente de un secador.

Reintroducir la placa en agua destilada a fin de retirar el papel de filtro, y actuando con suavidad quitar las posibles briznas restantes.

Introducir la placa en tampón fosfato, donde se mantiene durante unas 4-5 horas sometida a agitación continua y uniforme. Debe cambiarse la solución al menos una vez durante este tiempo.

Reintroducir la placa pasado este periodo en agua destilada durante 5-10 minutos, y posteriormente secar en corriente directa de aire caliente. Debe mantenerse el secado hasta que el gel quede totalmente reducido a una fina película adosada sobre el cristal.

Introducir la placa en solución colorante de rojo tiazina al 0.3% cuya preparación es la siguiente:

Rojo tiazina R (Prolabo 27 419.123)	3 g
Acido acético glacial (Panreac 131008)	10 ml
Agua destilada	990 ml

La placa debe mantenerse introducida en esta solución durante unos diez minutos.

Posteriormente introducir la placa en la solución decolorante, cuya composición es:

Acido acético glacial (Panreac 131008)	10 ml
Agua destilada	990 ml

La placa debe mantenerse durante unos 20 minutos introducida en esta solución y sometida a agitación continua.

Finalmente introducir la placa durante unos 10 minutos en una nueva solución decolorante, cuya composición es:

Acido acético glacial (Panreac 131008)	10 ml
Glicerol (Panreac 141339)	10 ml
Agua destilada	980 ml

Permitir el secado final de la placa ya teñida en corriente directa de aire caliente (Fig. 31).

3.4.2.5.- Lectura de resultados

FAHEY y Mc KELVEY (1965) demostraron que la relación descrita entre el diámetro del precipitado y el logaritmo de la concentración de antígeno en el pocillo es durante cierto periodo de tiempo de tipo lineal. Por lo tanto es posible la obtención de una recta de regresión que defina los valores hallados en cada placa a partir de unas determinaciones testigo, cuya cantidad de antígeno sea conocida.

Las muestras testigo utilizadas han sido suministradas por BEHRING para las tres inmunoglobulinas analizadas:

Inmunoglobulina G (Behring ref. TRA 07)

Inmunoglobulina A (Behring ref. TRB 07)

Inmunoglobulina M (Behring ref. TRC 07)

En el cálculo de los resultados hemos seguido los siguientes pasos:

Medición de cada uno de los diámetros de los precipitados, incluidos los valores testigo (tres por placa).

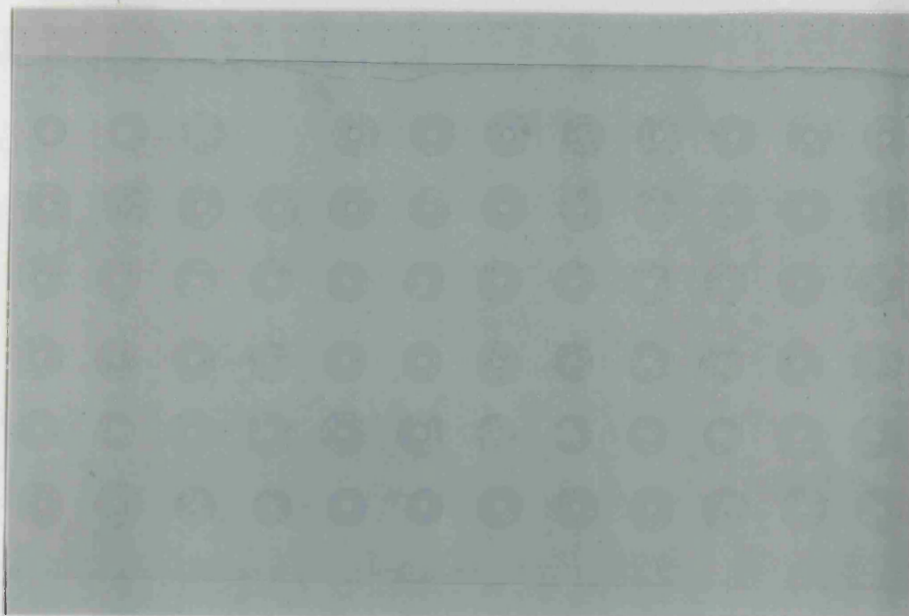


Figura 31.- Inmunoprecipitados de inmunodifusión radial obtenidos tras la tinción.

Aplicación de los tres valores testigo obtenidos a un eje de abscisas y ordenadas de tipo semilogarítmico, colocando en la escala normal el diámetro del precipitado y en la escala logarítmica la concentración de antígeno.

Cálculo de la función descrita por la recta de regresión, aplicando la teoría de la regresión mínimo cuadrática, cuyo resultado es una función de tipo:

$$\log y = ax + b$$

en la que x representa el diámetro del precipitado, e y la concentración de antígeno.

Cálculo de cada una de las concentraciones de antígeno problema en función del diámetro de su precipitado. Debe tenerse en cuenta que el valor real se obtendrá tras el cálculo del antilogaritmo del dato obtenido.

Cálculo de la concentración de antígeno en la muestra problema, que en las determinaciones de inmunoglobulinas A y M se obtuvo directamente, ya que se utilizaron muestras sin diluir. En la determinación de inmunoglobulina G la cantidad definitiva se halló multiplicando el valor obtenido por el título de dilución empleado.

3.5.- METODO ESTADISTICO

El estudio estadístico de los resultados obtenidos ha sido realizado por el proceso siguiente:

Cálculo de los incrementos relativos de cada una de las muestras postoperatorias, asignando el valor 0 a la muestra preoperatoria según la siguiente fórmula:

$$\Delta = \frac{x_i - x_o}{x_o} \times 100$$

en donde Δ supone el incremento relativo porcentual, x_i el valor de cada una de las muestras postoperatorias y x_o el valor de la muestra preoperatoria.

Cálculo del coeficiente de correlación existente entre los incrementos relativos hallados en suero y plasma.

Cálculo de la media aritmética, varianza y desviación típica de cada una de las muestras preoperatorias en los grupos 1, 2 y 3.

Cálculo de la media aritmética, varianza y desviación típica de los incrementos relativos hallados para cada una de las tomas postoperatorias en todos los grupos.

Obtención del valor t de Student en la comparación de los datos estadísticos utilizados.

Determinación de la significación estadística de los diferentes valores t de Student.

Para realizar los cálculos hemos utilizado un ordenador TEXTRONIK 4051.

4.- R E S U L T A D O S

4.1.- ESTUDIO DE LA CORRELACION ENTRE LOS INCREMENTOS RELATIVOS PORCENTUALES DE SUERO Y PLASMA.

El estudio estadístico de la correlación entre suero y plasma de los incrementos relativos porcentuales para los distintos parámetros inmunitarios contemplados ha mostrado en todas las ocasiones valores muy significativos ($p < 0.001$) (Tabla 26).

Por esta razón hemos decidido efectuar el estudio sobre los valores hallados en suero, ya que el comportamiento inmunitario postoperatorio en base a los resultados hallados en el plasma podemos considerarlo similar.

4.2.- EVOLUCION POSTOPERATORIA DE LAS PROTEINAS SERICAS TOTALES.

Hemos observado que de manera inmediata a la intervención quirúrgica acontece un descenso de la proteinemia total que oscila en los tres grupos estudiados entre cifras de 11 y 11.5%. Este descenso es significativo frente al nivel preoperatorio en los tres grupos ($p < 0.001$) (Tabla 27).

En los grupos 1 y 3 se inicia posteriormente una tendencia leve a la recuperación de la proteinemia total, pero persistiendo aún en el quinto día postoperatorio unos descensos de 6.79 y 8.76% respectivamente, los cuales se hallan significativamente por debajo de la situación inicial preoperatoria ($p < 0.001$) (Tabla 27).

TABLA 26.- Correlación de los incrementos relativos porcentuales en suero y plasma.

	PARAMETRO INMUNITARIO								
	IAG	I9A	I9H	CH50	C3c	C4	L1g	C3A	CY
COEFICIENTE CORRELACION	0.7988	0.8253	0.8519	0.9713	0.8447	0.8698	0.8780	0.9081	0.9521
NUMERO DE CASOS	68	68	68	68	68	68	68	68	68

p < 0.001

TABLA 27.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de proteínas totales en función de la naturaleza del proceso patológico.

HORAS DE POSTOPERATORIO		MUESTRA						
		1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
GRUPO 1 N=21	MEDIA	-11.10 [●]	-9.19 [●]	-10.83 [●]	-10.63 [●]	-9.21 [●]	-7.58 [●]	-6.79 [●]
	DESVIACION TIPICA	7.48	6.39	7.25	7.81	8.12	7.54	6.42
GRUPO 2 N=29	MEDIA	-11.37 [●]	-10.55 [●]	-13.72 [●]	-16.06 [●]	-15.06 [●]	-14.44 [●]	-13.88 [●]
	DESVIACION TIPICA	8.89	7.65	6.69	6.92	7.09	6.24	7.62
GRUPO 3 N=18	MEDIA	-11.41 [●]	-10.76 [●]	-10.88 [●]	-9.49 [●]	-7.15 [○]	-8.83 [●]	-8.76 [●]
	DESVIACION TIPICA	5.49	6.04	6.70	8.01	8.59	8.69	8.48

○ p < 0.01
● p < 0.001

En el grupo 2 se detecta durante las primeras 24 horas tras la intervención un descenso aún mayor de las proteínas séricas totales, alcanzándose el mayor decremento en la toma efectuada a las 24 horas, cuyo valor medio es de -16.06%, e iniciándose a partir de este momento una ligera tendencia hacia el ascenso, que prosigue hasta el quinto día postoperatorio, en el que se detecta un decremento medio de -13.88%, el cual se halla significativamente por debajo del nivel preoperatorio ($p < 0.001$) (Tabla 27) (Fig. 32).

4.3.- EVOLUCION POSTOPERATORIA DE LOS NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINAS Y DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

4.3.1.- Naturaleza del proceso patológico

4.3.1.1.- Inmunoglobulinas

El estudio de las inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) ha mostrado un descenso inmediato de sus valores medios tras la intervención quirúrgica con respecto al nivel preoperatorio estadísticamente significativo ($p < 0.001$). La evolución durante las tomas posteriores muestra en líneas generales un leve ascenso, con tendencia a la recuperación del valor preoperatorio.

4.3.1.1.1.- Inmunoglobulina G

La inmunoglobulina G sufre de manera inmediata a la intervención quirúrgica un descenso de 19.06% para el grupo 1, 14.07% para el grupo 2 y 8.17% para el grupo 3. Todos estos valores han sido significativamente diferentes del inicial preoperatorio ($p < 0.001$) (Tabla 28). Este descenso inicial tan solo es estadísticamente significativo frente al que sufren en el mismo periodo las proteínas totales en el grupo 1 ($p < 0.01$). En el grupo 2 la magnitud del descenso postoperatorio ha sido mayor que el de las proteínas totales, mientras que en el grupo 3 ha sido menor, pero en ninguno de estos dos casos se ha evidenciado significación estadística (Tablas 29, 30 y 31).

El grupo 3 ha descendido significativamente menos que el grupo 1 ($p < 0.001$) (Tabla 32).

PROTEINAS TOTALES

- grupo 1
- grupo 2
- ▲ grupo 3

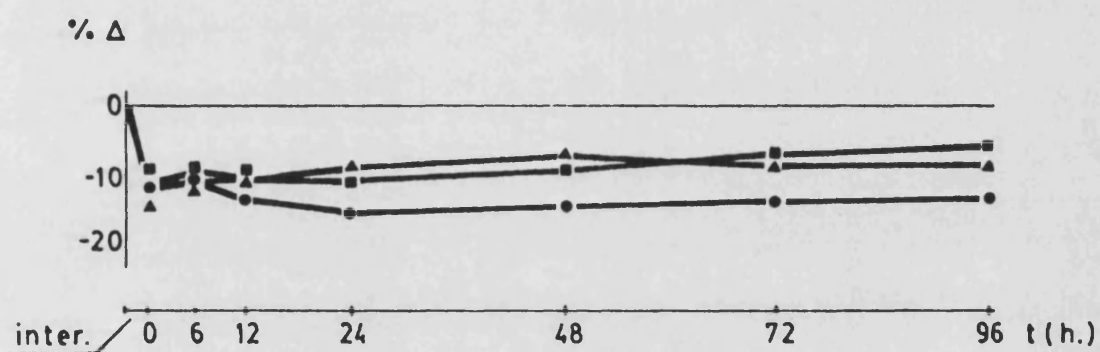


Figura 32.- Evolución postoperatoria de las proteínas séricas totales en función de la naturaleza del proceso patológico.

En la evolución postoperatoria de la inmunoglobulina G se observa en los grupos 1 y 2 unos valores estables a partir del inmediato postoperatorio, con persistencia reiterada de la significación estadística frente al valor inicial hasta el quinto día ($p < 0.001$), en el que se detecta un decremento medio de -11.77% y -11.43% respectivamente. El grupo 3 sin embargo muestra a las 6 horas de la intervención un decremento medio de -9.71% ($p < 0.01$), manteniéndose hasta el cuarto día postoperatorio alrededor de esta cifra y con niveles de significación iguales. El quinto día postoperatorio se observa un decremento medio de -6.72%, valor que si bien es inferior al preoperatorio, no es significativamente diferente de él (Tabla 28).

Durante los cinco días del postoperatorio estudiados no se han observado diferencias de comportamiento entre los tres grupos. Tan solo en la muestra tomada a las 12 horas de la intervención ha mostrado diferencia la obtenida en el grupo 3 frente a la que se obtuvo en el grupo 1 ($p < 0.05$) (Tabla 32) (Fig. 33).

4.3.1.1.2.- Inmunoglobulina A

La inmunoglobulina A sufre un descenso inmediato al acto quirúrgico de 20.80% para el grupo 1, 22.89% para el grupo 2 y 12.41% para el grupo 3, lo cual es en los tres casos estadísticamente significativo ($p < 0.001$) (Tabla 28).

Los grupos 1 y 2 muestran un descenso significativamente mayor que el que se observa en las proteínas totales ($p < 0.01$). El grupo 3 sin embargo muestra un descenso similar al sufrido por las proteínas totales (Tablas 29, 30 y 31). En esta primera toma postoperatoria se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los descensos sufridos por los grupos 1 y 3 (Tabla 32).

Durante el resto del estudio se observa una tendencia ligera de esta inmunoglobulina al ascenso hacia los niveles preoperatorios. En el grupo 3 esta tendencia es muy manifiesta, teniendo en el segundo día postoperatorio un decremento medio de -8.05%, el cual ya no difiere significativamente del valor preoperatorio. En el quinto día tras la intervención se observa en este grupo una superación del nivel inicial (+4.71%), aunque la diferencia no es tampoco estadísticamente significativa.

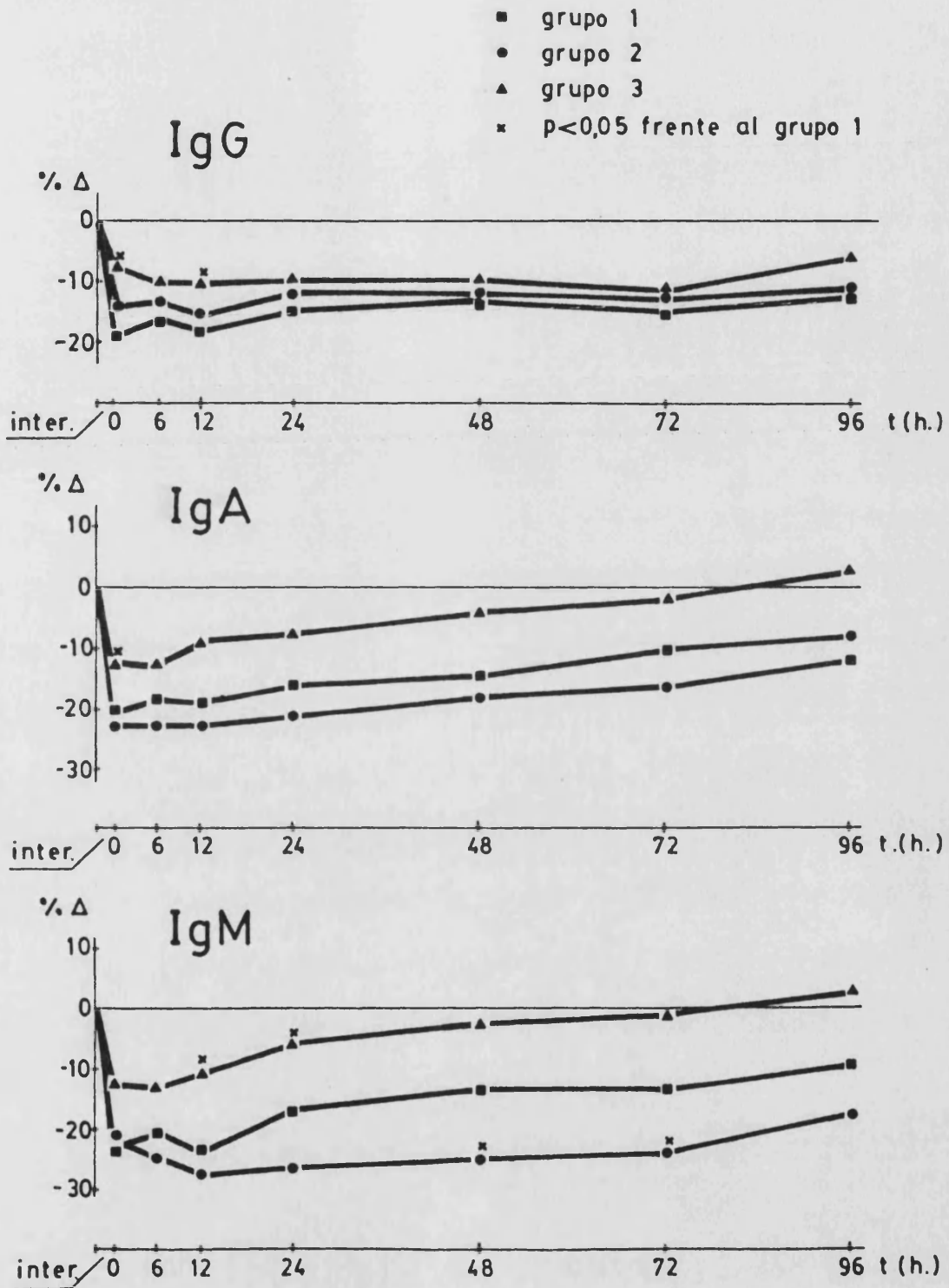


Figura 33.- Evolución postoperatoria de IgG, IgA e IgM en función de la naturaleza del proceso patológico.

El grupo 1 se muestra hasta el tercer día postoperatorio en niveles de significación estadística frente a la situación inicial similares al hallado inmediatamente tras la intervención, aunque también con una tendencia suave a la recuperación. El cuarto día postoperatorio el decremento medio es de -10.26% ($p < 0.05$) y el quinto día de -8.20%, valor desprovisto de significación estadística frente al inicial.

El grupo 2 evidencia también un leve ascenso, pero tan solo consigue alcanzar en el quinto día tras la intervención un decremento medio de -12.10%, manteniéndose durante todo el estudio en niveles significativamente descendidos frente a la situación preoperatoria ($p < 0.001$) (Tabla 28).

No se observa a partir de la segunda toma postoperatoria diferencias significativas de comportamiento entre los grupos 2 y 3 con respecto al grupo 1 (Tabla 32) (Fig. 33).

4.3.1.1.3.- Inmunoglobulina M

Inmediatamente tras la intervención quirúrgica la inmunoglobulina M muestra un descenso de 23.61% para el grupo 1, 22.46% para el grupo 2 y 12.74% para el grupo 3, siendo estos tres valores significativamente diferentes del nivel preoperatorio ($p < 0.001$) (Tabla 28).

El grupo 1 y el grupo 2 descienden significativamente más que las proteínas totales ($p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente), mientras que el descenso hallado en el grupo 3 es similar (Tablas 29, 30 y 31).

El grupo 3 desciende significativamente menos que el grupo 1 ($p < 0.01$) (Tabla 32).

Posteriormente el grupo 1 muestra una ligera tendencia ascendente, si bien persiste durante todo el estudio significativamente por debajo del valor preoperatorio. En el cuarto día postoperatorio se detecta todavía un descenso relativo de 13.41% ($p < 0.001$), mientras que en el quinto día este descenso es sólo de 9.44% ($p < 0.01$) (Tabla 28). A partir del tercer día postoperatorio los descensos obtenidos son paralelos a los detectados en las proteínas totales (Tabla 29).

El grupo 2 muestra durante el primer día postoperatorio un descenso aún mayor, obteniéndose el máximo decremento a las 12 horas de la intervención (-27.31%) e iniciando una ligera recuperación a partir del segundo día (-26.10%), pero manteniéndose

TABLA 28.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A y M en función de la naturaleza del proceso patológico.

			MUESTRA								
			1	2	3	4	5	6	7		
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96		
<u>IgG</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-19.06 [●]	-15.46 [●]	-18.46 [●]	-15.10 [●]	-12.66 [●]	-15.07 [●]	-11.77 [●]		
		DESVIACION TIPICA	8.56	12.52	11.83	13.54	10.92	13.97	12.48		
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-14.07 [●]	-13.09 [●]	-15.96 [●]	-11.64 [●]	-11.65 [●]	-13.31 [●]	-11.43 [●]		
		DESVIACION TIPICA	11.07	10.09	11.23	11.61	14.26	13.94	11.75		
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-8.17 [●]	-9.71 [○]	-10.57 [○]	-9.66 [○]	-9.87 [○]	-12.47 [○]	-6.72		
		DESVIACION TIPICA	8.49	11.32	11.63	11.79	12.99	14.43	17.45		
	<u>IgA</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-20.80 [●]	-18.53 [●]	-18.93 [●]	-16.12 [●]	-14.58 [●]	-10.26 ^{●●}	-8.20	
			DESVIACION TIPICA	13.32	12.07	14.88	16.30	14.99	18.20	20.73	
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-22.89 [●]	-22.94 [●]	-22.82 [●]	-21.02 [●]	-18.25 [●]	-16.37 [●]	-12.10 [●]	
DESVIACION TIPICA			16.23	17.02	16.56	15.40	16.82	16.28	15.70		
GRUPO 3 N=18		MEDIA	-12.41 [●]	-12.89 [●]	-8.96 ^{●●}	-8.05	-3.81	-2.07	4.71		
		DESVIACION TIPICA	5.64	6.21	16.13	17.77	19.78	24.45	25.84		
<u>IgM</u>		GRUPO 1 N=21	MEDIA	-23.61 [●]	-20.67 [●]	-24.60 [●]	-17.06 [●]	-13.16 [●]	-13.41 [●]	-9.44 [○]	
			DESVIACION TIPICA	11.81	15.40	12.53	11.80	13.11	13.98	13.53	
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-22.46 [●]	-25.36 [●]	-27.31 [●]	-26.10 [●]	-25.33 [●]	-24.21 [●]	-17.68 [●]	
	DESVIACION TIPICA		20.26	19.36	20.09	21.90	21.56	20.64	22.31		
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-12.74 [●]	-13.01 [●]	-10.44 [○]	-5.87	-2.96	-0.68	2.45		
		DESVIACION TIPICA	7.09	10.81	11.51	19.42	26.84	25.76	26.43		
				●● P < 0.05							
				○ P < 0.01							
				● P < 0.001							

TABLA 29.— Comparación de los incrementos relativos de inmunoglobulinas y proteínas totales (grupo 1).

HORAS DE POSTOPERATORIO		MUESTRA						
		1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
PROTEINAS TOTALES	MEDIA	-11.10	-9.19	-10.83	-10.63	-9.21	-7.58	-6.79
	DESVIACION TIPICA	7.48	6.39	7.25	7.81	8.12	7.54	6.42
<u>IgG</u>	MEDIA	-19.06 ^{oo}	-15.46	-18.46 ^{oo}	-15.10	-12.66	-15.07 ^o	-11.77
	DESVIACION TIPICA	8.56	12.52	11.83	13.54	10.92	13.97	12.48
<u>IgA</u>	MEDIA	-20.80 ^{oo}	-18.53 ^{oo}	-18.93 ^o	-16.12	-14.58	-10.26	-8.20
	DESVIACION TIPICA	13.32	12.07	14.88	16.30	14.99	18.20	20.73
<u>IgM</u>	MEDIA	-23.61 ^{ooo}	-20.67 ^{oo}	-24.60 ^{ooo}	-17.06 ^o	-13.16	-13.41	-9.44
	DESVIACION TIPICA	11.81	15.40	12.53	11.80	13.11	13.98	13.53

• p < 0.05
 oo p < 0.01
 ooo p < 0.001

TABLA 30.— Comparación de los incrementos relativos de inmunoglobulinas y proteínas totales (grupo 2).

HORAS DE POSTOPERATORIO		MUESTRA						
		1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
PROTEINAS TOTALES	MEDIA	-11.37	-10.55	-13.72	-16.06	-15.06	-14.44	-13.88
	DESVIACION TIPICA	8.89	7.65	6.69	6.92	7.09	6.24	7.62
<u>IgG</u>	MEDIA	-14.07	-13.09	-15.96	-11.64	-11.65	-13.31	-11.43
	DESVIACION TIPICA	11.07	10.09	11.23	11.61	14.26	13.94	11.75
<u>IgA</u>	MEDIA	-22.89 ^{oo}	-22.94 ^{ooo}	-22.82 ^{oo}	-21.02	-18.25	-16.37	-12.10
	DESVIACION TIPICA	16.23	17.02	16.56	15.40	16.82	16.28	15.70
<u>IgM</u>	MEDIA	-22.46 ^o	-25.36 ^{ooo}	-27.31 ^{oo}	-26.10 ^o	-25.33 ^o	-24.21 ^o	-17.68
	DESVIACION TIPICA	20.26	19.36	20.09	21.90	21.56	20.64	22.31

• p < 0.05
 oo p < 0.01
 ooo p < 0.001

TABLA 31.— Comparación de los incrementos relativos de inmunoglobulinas y proteínas totales (grupo 3).

HORAS DE POSTOPERATORIO		MUESTRA						
		1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
PROTEINAS TOTALES	MEDIA	-11.41	-10.76	-10.88	-9.49	-7.15	-8.83	-8.76
	DESVIACION TIPICA	5.49	6.04	6.70	8.01	8.59	8.69	8.48
<u>IgG</u>	MEDIA	-8.17	-9.71	-10.57	-9.66	-9.87	-12.47	-6.72
	DESVIACION TIPICA	8.49	11.32	11.63	11.79	12.99	14.43	17.45
<u>IgA</u>	MEDIA	-12.41	-12.89	-8.96	-8.05	-3.81	-2.07	4.71 ^o
	DESVIACION TIPICA	5.64	6.21	16.13	17.77	19.78	24.45	25.84
<u>IgM</u>	MEDIA	-12.74	-13.01	-10.44	-5.87	-2.96	-0.68	2.45
	DESVIACION TIPICA	7.09	10.81	11.51	19.42	26.84	25.76	26.43

• p < 0.05

TABLA 32.- Niveles séricos postoperatorios de inmunoglobulinas G, A y M. Comparación de los grupos 2 y 3 frente al grupo 1.

			MUESTRA							
			1	2	3	4	5	6	7	
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96	
<u>I_gG</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-19.06	-15.46	-18.46	-15.10	-12.66	-15.07	-11.77	
		DESVIACION TIPICA	8.56	12.52	11.83	13.54	10.92	13.97	12.48	
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-14.07	-13.09	-15.96	-11.64	-11.65	-13.31	-11.43	
		DESVIACION TIPICA	11.07	10.09	11.23	11.61	14.26	13.94	11.75	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-8.17 ^{***}	-9.71	-10.57 [*]	-9.66	-9.87	-12.47	-6.72	
		DESVIACION TIPICA	8.49	11.32	11.63	11.79	12.99	14.43	17.45	
	<u>I_gA</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-20.80	-18.53	-18.93	-16.12	-14.58	-10.26	-8.20
			DESVIACION TIPICA	13.32	12.07	14.88	16.30	14.99	18.20	20.73
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-22.89	-22.94	-22.82	-21.02	-18.25	-16.37	-12.10
DESVIACION TIPICA			16.23	17.02	16.56	15.40	16.82	16.28	15.70	
GRUPO 3 N=18		MEDIA	-12.41 [*]	-12.89	-8.96	-8.05	-3.81	-2.07	4.71	
		DESVIACION TIPICA	5.64	6.21	16.13	17.77	19.78	24.45	25.84	
<u>I_gM</u>		GRUPO 1 N=21	MEDIA	-23.61	-20.67	-24.60	-17.06	-13.16	-13.41	-9.44
			DESVIACION TIPICA	11.81	15.40	12.53	11.80	13.11	13.98	13.53
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-22.46	-25.36	-27.31	-26.10	-25.33 [*]	-24.21 [*]	-17.68
	DESVIACION TIPICA		20.26	19.36	20.09	21.90	21.56	20.64	22.31	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-12.74 ^{**}	-13.01	-10.44 ^{**}	-5.87 [*]	-2.96	-0.68	2.45	
		DESVIACION TIPICA	7.09	10.81	11.51	19.42	26.84	25.76	26.43	

* P < 0.05

** P < 0.01

*** P < 0.001

siempre en niveles significativamente inferiores al inicial preoperatorio ($p < 0.001$) hasta el quinto día en que se detecta un decremento medio de -17.68% (Tabla 28). Hasta el cuarto día inclusive los descensos observados han sido superiores a los detectados en las proteínas totales ($p < 0.05$) (Tabla 30).

En el grupo 3 se observa ya a las 12 horas de la intervención el inicio del ascenso hacia el valor preoperatorio, al detectarse un decremento medio de -10.44% ($p < 0.01$). A las 24 horas del postoperatorio este decremento medio se reduce a -5.87% , desapareciendo la significación estadística frente al valor preoperatorio, y continuando el ascenso hasta el quinto día postoperatorio en el que se obtiene un incremento medio de $+2.45\%$ (Tabla 28).

Con respecto a la evolución postoperatoria del grupo 1, el grupo 2 ha mostrado el tercer y cuarto día una diferencia significativa ($p < 0.05$), mientras que el grupo 3 la ha presentado en las primeras tomas postoperatorias ($p < 0.05$ a las 12 y a las 24 horas) (Tabla 32) (Fig. 33).

4.3.1.2.- Sistema del complemento

El sistema del complemento se comporta en líneas generales de manera diferente a las inmunoglobulinas, aconteciendo de manera inmediata a la intervención un descenso en los niveles sanguíneos, que posteriormente va estabilizándose para iniciar recuperaciones en sus valores, con ascensos notables que en varias ocasiones llegan a superar de forma manifiesta el nivel inicial preoperatorio.

4.3.1.2.1.- Dosis hemolítica 50: CH₅₀

El funcionalismo global de la vía clásica del complemento experimenta de forma inmediata a la intervención quirúrgica un descenso con respecto a la situación preoperatoria estadísticamente significativo ($p < 0.001$) y que alcanza cifras de -25.02% en el grupo 1, -30.51% en el grupo 2 y -21.14% en el grupo 3 (Tabla 33).

Con respecto a la situación de las proteínas totales en el mismo periodo la situación es diferente, ya que la cuantía del descenso es significativamente mayor ($p < 0.001$ para los grupos 1 y 2, y $p < 0.01$ para el grupo 3) (Tablas 34, 35 y 36).

No se han observado diferencias de comportamiento de los grupos 2 y 3 frente al grupo 1 en esta primera muestra postoperatoria (Tabla 37).

En la evolución subsiguiente el grupo 1 y el grupo 3 se comportan de forma muy similar, iniciándose el ascenso hacia los valores preoperatorios a las 6 horas en el grupo 1 (-22.78%) y a las 12 horas en el grupo 3 (-14.27%). Durante estas primeras 12 horas los descensos en ambos grupos son significativos frente al valor inicial preoperatorio ($p < 0.001$). A las 24 horas de la intervención el nivel medio en ambos grupos ha perdido ya la significación estadística frente al valor preoperatorio (-5.64% en el grupo 1 y -0.17% en el grupo 3). En los días posteriores continúa la recuperación progresiva de CH_{50} , que en el grupo 1 alcanza significación estadística el cuarto día (+23.55%; $p < 0.001$) y en el grupo 3 el tercero (+13.60%; $p < 0.01$). El último día del estudio se observa un incremento medio aún mayor en ambos grupos (+36.44% en el grupo 1 y +47.86% en el grupo 3) (Tabla 33). Consecuentemente la situación frente a las proteínas totales en estos últimos días es también notablemente diferente, pues los niveles medios de éstas permanecen durante todo el estudio por debajo del valor preoperatorio (Tablas 34, 35 y 36).

El grupo 2 sin embargo, aunque también muestra a partir de las 12 horas de la intervención (-29.14%) un progresivo aumento de CH_{50} hacia el valor preoperatorio, no presenta tan notable recuperación, persistiendo en el quinto día tras la intervención un decremento medio de -6.16%, aunque ello no es significativo frente al valor preoperatorio inicial. El nivel medio se ha mantenido en este grupo notablemente disminuído frente a la situación inicial hasta el cuarto día del estudio ($p < 0.001$ hasta el tercer día postoperatorio y $p < 0.01$ el cuarto día) (Tabla 33).

El comportamiento evolutivo del grupo 2 ha sido a partir de las 6 horas de la intervención significativamente diferente del que acontece en el grupo 1 ($p < 0.01$ a las 6 horas del acto quirúrgico y $p < 0.001$ en las restantes muestras) (Tabla 37) (Fig. 34).

4.3.1.2.2.- C3c

Nuevamente hemos observado para el factor C3c un descenso postoperatorio inmediato significativo en los tres grupos ($p < 0.001$), que alcanza unos decrementos medios de -23.72% en

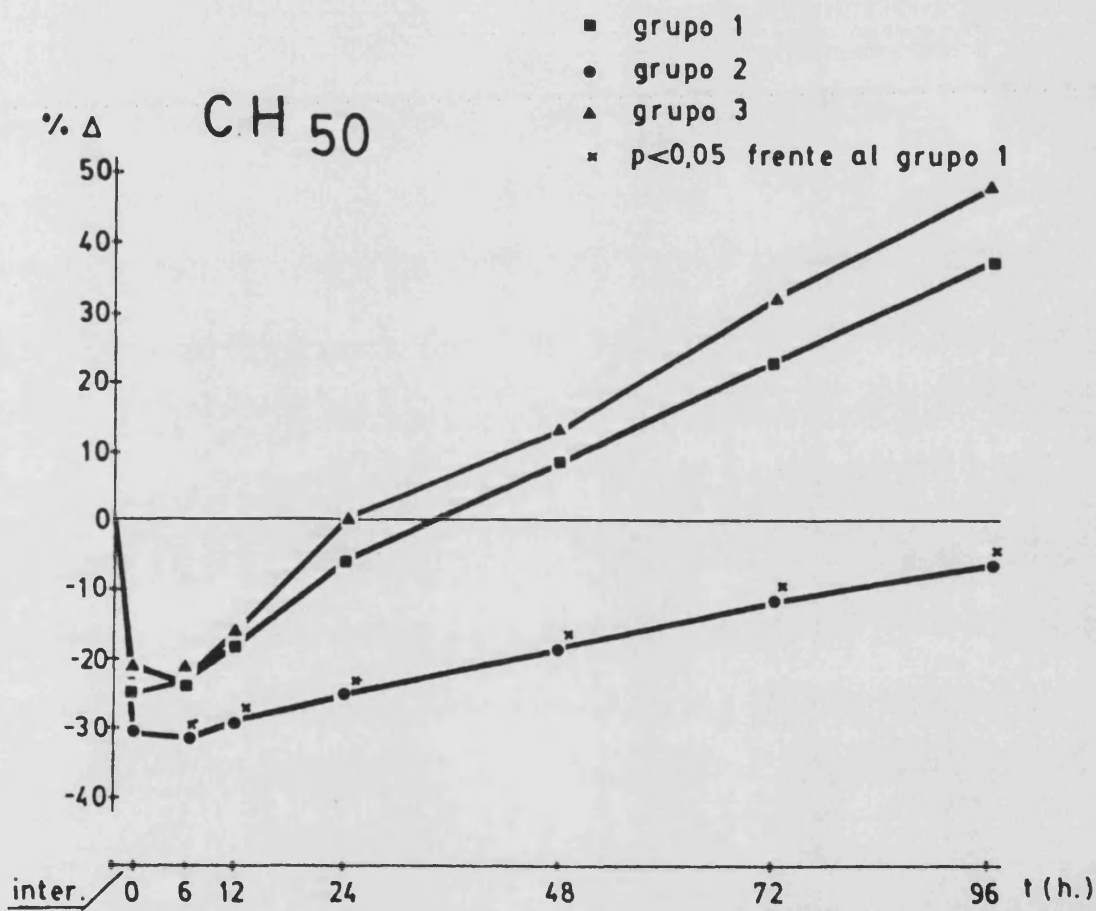


Figura 34.- Evolución postoperatoria de CH₅₀ en función de la naturaleza del proceso patológico.

el grupo 1, -26.70% en el grupo 2 y -20.26% en el grupo 3 (Tabla 33).

Este descenso es también de mayor cuantía que el que se observa en las proteínas totales en este momento ($p < 0.001$ para los grupos 1 y 2, y $p < 0.05$ para el grupo 3) (Tablas 34, 35 y 36). No se ha evidenciado diferencias entre los grupos 2 y 3 frente al grupo 1 en esta toma postoperatoria inmediata (Tabla 37).

El comportamiento del factor C3c en el estudio posterior muestra un patrón similar en los grupos 1 y 3, manteniéndose éste último siempre en niveles algo superiores a los del grupo 1, pero que carecen de significación estadística. A las 24 horas de la intervención en el grupo 3 ya se ha retornado prácticamente al nivel preoperatorio (-4.01%), mientras que en el grupo 1 se logra a las 48 horas (+0.93%). Posteriormente continúa el ascenso del factor C3c siendo su incremento medio al inicio del cuarto día postoperatorio +13.51% en el grupo 1 y +17.72% en el grupo 3 ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente). En ambos grupos se observa todavía un mayor incremento en el quinto día postoperatorio (+27.46% en el grupo 1 y +30.50% en el grupo 3; $p < 0.01$ para ambos) (Tabla 33).

En el grupo 2 por el contrario se ha visto que el factor C3c continúa descendiendo de forma progresiva aunque realmente ligera hasta la toma efectuada a las 24 horas de la intervención, en la cual se observa un decremento medio de -28.86% ($p < 0.001$). A las 48 horas ya se observa una tendencia a la recuperación, siendo el decremento medio de -21.73% ($p < 0.001$), continuando ésta hasta el quinto día postoperatorio en el que se observa un valor medio de -9.59% ($p < 0.05$) (Tabla 33).

El comportamiento evolutivo de este grupo es a partir de las 12 horas de la intervención significativamente diferente del observado en el grupo 1 ($p < 0.05$ a las 12 horas, y $p < 0.001$ a partir del segundo día postoperatorio) (Tabla 37) (Fig. 35).

4.3.1.2.3.- C4

El factor C4 desciende inmediatamente tras la intervención de manera significativa en los tres grupos ($p < 0.001$), observándose unos decrementos medios de -18.32% en el grupo 1, -19.70% en el grupo 2 y -14.18% en el grupo 3 (Tabla 33).

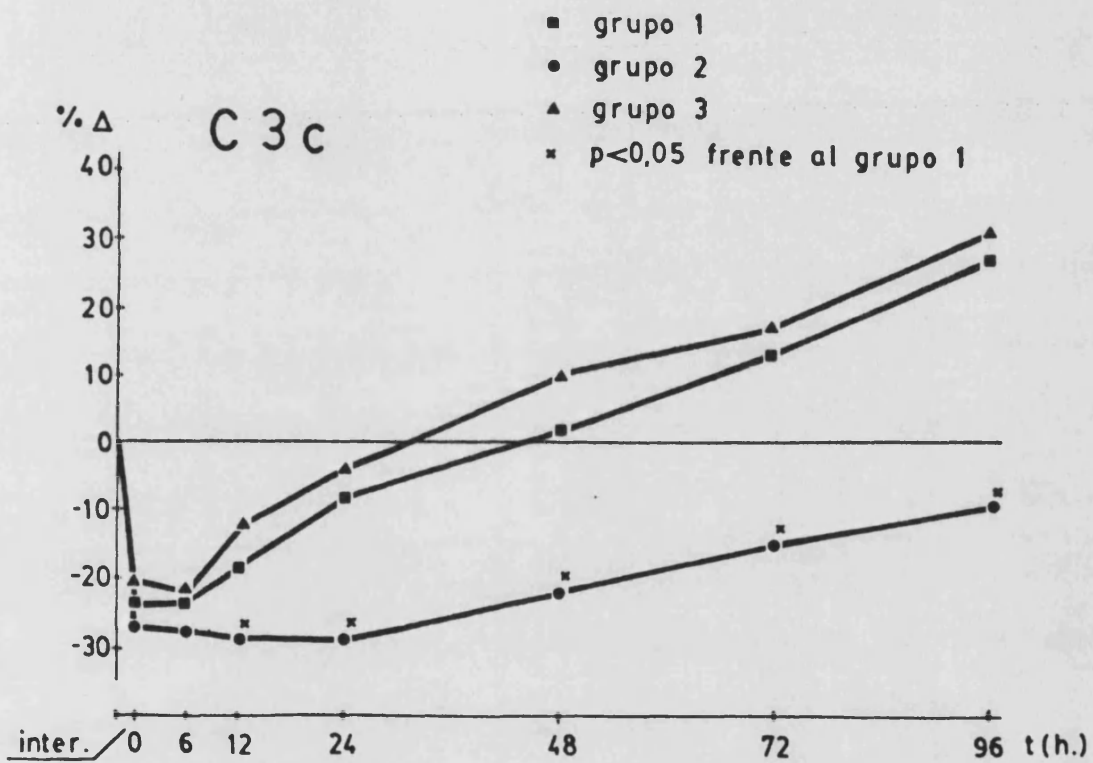


Figura 35.- Evolución postoperatoria de C3c en función de la naturaleza del proceso patológico.

En los grupos 1 y 2 se detecta un mayor descenso que el que sufren las proteínas totales en este momento ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente), mientras que en el grupo 3 se observa un descenso estadísticamente similar al sufrido por las proteínas totales (Tablas 34, 35 y 36). Por otro lado no se ha constatado la existencia de diferencias significativas en esta primera toma postoperatoria entre los grupos 2 y 3 frente al grupo 1 (Tabla 37).

La evolución posterior del factor C4 muestra a partir del segundo día postoperatorio una tendencia uniforme a la recuperación de los valores iniciales con ascenso progresivo hasta el quinto día.

En el grupo 1 se observa a las 6 horas del acto quirúrgico un nuevo descenso (-22.12%), haciéndose francamente significativo frente al sufrido por las proteínas totales en esta misma toma ($p < 0.001$). Sin embargo a las 12 horas de la intervención el decremento ya se ha reducido a -13.13% iniciándose la recuperación, y consiguiendo sobrepasar el nivel preoperatorio al tercer día (+3.96%). El ascenso continúa durante los dos días siguientes hasta conseguir en el último día del estudio un incremento medio de +18.06% ($p < 0.01$) (Tabla 33).

En el grupo 2 continúa el descenso postoperatorio hasta las 12 horas (-22.82%), siendo en la siguiente muestra, obtenida el segundo día del postoperatorio, en donde se detecta el inicio de la recuperación (-18.92%). El ascenso del factor C4 continúa a partir de aquí progresivamente, situándose en el quinto día postoperatorio en un incremento medio de +1.54%, el cual no es estadísticamente significativo frente a la situación inicial (Tabla 33). A las 12 horas de la intervención ya se observa diferencia de comportamiento de este grupo frente al grupo 1 ($p < 0.05$), detectándose en los días siguientes de forma repetida esta diferencia ($p < 0.01$) (Tabla 37).

El grupo 3 inicia por el contrario una recuperación precoz, hallándose un decremento medio a las 6 horas de la intervención de -10.44% ($p < 0.01$). El estudio posterior permite observar un ascenso uniforme en los valores de este factor, que presenta en el segundo día postoperatorio un incremento medio de +2.27%. En el tercer día el incremento medio es de +13.08% ($p < 0.05$), continuando el ascenso hasta el quinto día (+28.57%; $p < 0.05$) (Tabla 33). Esta diferencia de comportamiento inicial frente a lo que acontece en el grupo 1 se traduce efectivamente a las 6

y a las 12 horas tras la intervención ($p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente), desapareciendo sin embargo en el segundo día del postoperatorio y siendo su evolución posterior similar (Tabla 37) (Fig. 36).

4.3.1.2.4.- C1q

El factor C1q muestra inmediatamente tras el acto quirúrgico un descenso de 8.88% en el grupo 1, 13.98% en el grupo 2 y 7.63% en el grupo 3 ($p < 0.001$ para los tres grupos) (Tabla 38).

En ningún caso se ha observado diferencia significativa con el descenso sufrido por las proteínas totales en este momento (Tablas 34, 35 y 36).

En la evolución posterior el grupo 1 y el grupo 3 se comportan de modo superponible, desapareciendo la diferencia con los niveles preoperatorios en el segundo día tras la intervención (-2.54% en el grupo 1, y -2.13% en el grupo 3). Durante las tomas posteriores se observa un ascenso suave hasta conseguir en el quinto día postoperatorio unos incrementos medios de +7.44% ($p < 0.01$) en el grupo 1 y +8.67% ($p < 0.05$) en el grupo 3 (Tabla 38). A las 12 horas de la intervención aparece ya diferencia de comportamiento frente a las proteínas totales en el sentido de una mayor recuperación ($p < 0.05$), la cual es muy evidente al quinto día postoperatorio ($p < 0.001$) (Tablas 34 y 36).

El grupo 2 presenta durante el primer día postoperatorio unos niveles de C1q estables, detectándose un decremento medio de -12.47% ($p < 0.001$) en el segundo día, con el que se inicia su recuperación, la cual es progresiva hasta el quinto día, en el que se obtiene un decremento medio de -3.40%, no siendo este valor significativo frente al inicial preoperatorio (Tabla 38). A partir del tercer día se observa diferencia significativa con respecto a las proteínas totales ($p < 0.05$), la cual va aumentando en las tomas posteriores ($p < 0.01$ el cuarto día y $p < 0.001$ el quinto) (Tabla 35). El comportamiento de este grupo frente al grupo 1 ha sido en lo que respecta al factor C1q significativamente distinto durante todo el estudio ($p < 0.05$) (Tabla 39) (Fig. 36).

4.3.1.2.5.- C3 activador

También este factor ha disminuído inmediatamente tras

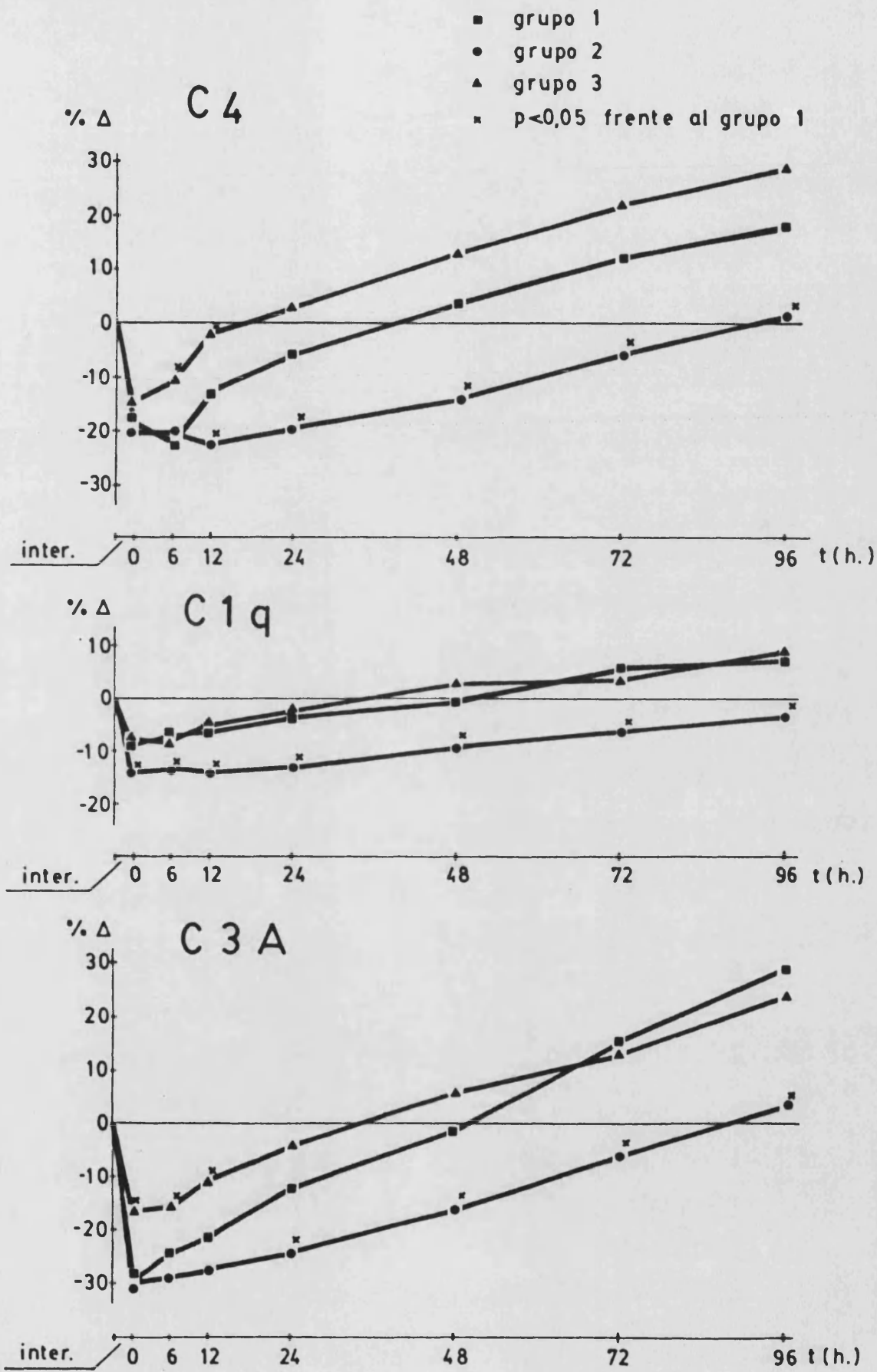


Figura 36.- Evolución postoperatoria de C4, C1q y C3A en función de la naturaleza del proceso patológico.

la operación de forma significativa en los tres grupos, observándose unos decrementos medios de -29.92% en el grupo 1, -30.03% en el grupo 2 y -16.40% en el grupo 3 ($p < 0.001$) (Tabla 38).

En los grupos 1 y 2 el descenso ha sido significativamente mayor que el detectado en esa toma para las proteínas totales ($p < 0.001$), sin embargo no se ha constatado diferencias en el caso del grupo 3 (Tablas 34, 35 y 36).

Se ha encontrado una diferencia significativa entre los decrementos medios del factor C3A de los grupos 1 y 3 en esta primera toma postoperatoria ($p < 0.01$) (Tabla 39).

En los tres grupos se observa a partir de este momento una tendencia más o menos importante a la recuperación, ya que la muestra recogida a las 6 horas pone de manifiesto unos decrementos medios inferiores a los obtenidos anteriormente (-24.49% en el grupo 1, -28.10% en el grupo 2 y -16.16% en el grupo 3). Al tercer día postoperatorio se detecta en el grupo 1 un nivel similar al preoperatorio (-1.84%), al cuarto día en el grupo 2 (-5.84%) y al segundo día en el grupo 3 (-4.05%). En el grupo 1 se encuentra en el quinto día postoperatorio un incremento medio de +28.13% ($p < 0.001$), en el grupo 2 de +3.44% (no significativo) y en el grupo 3 de +24.07% ($p < 0.05$) (Tabla 38). El nivel medio de C3A es en el quinto día postoperatorio significativamente diferente para los tres grupos del de las proteínas totales ($p < 0.001$) (Tablas 34, 35 y 36).

El grupo 2 muestra a partir de las 24 horas tras la intervención diferencias significativas de comportamiento con respecto al grupo 1 ($p < 0.05$), que son ya muy evidentes los dos últimos días del estudio ($p < 0.001$), mientras que el grupo 3 presenta una tendencia al acercamiento al grupo 1, siendo menor la diferencia entre ambos a las 6 horas de la intervención que inmediatamente tras ésta ($p < 0.05$), y desapareciendo totalmente a las 24 horas del postoperatorio (Tabla 39) (Fig. 36).

4.3.1.2.6.- C9

El factor C9 disminuye también tras la intervención quirúrgica en todos los grupos ($p < 0.001$), encontrándose en la muestra inmediata a la intervención unos descensos de 23.99% en el grupo 1, 23.19% en el grupo 2 y 13.97% en el grupo 3 (Tabla 38).

TABLA 33.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en función de la naturaleza del proceso patológico.

			MUESTRA							
			1	2	3	4	5	6	7	
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96	
<u>CH50</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-25.02 [●]	-22.78 [●]	-15.88 [●]	-5.64	8.42	23.55 [●]	36.44 [●]	
		DESVIACION TIPICA	9.06	10.72	14.06	14.06	21.37	23.02	25.75	
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-30.51 [●]	-31.32 [●]	-29.14 [●]	-24.90 [●]	-18.39 [●]	-11.55 [○]	-6.16	
		DESVIACION TIPICA	12.26	9.78	10.67	11.83	14.50	17.04	19.03	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-21.14 [●]	-22.75 [●]	-14.27 [●]	-0.17	13.60 [○]	32.20 [●]	47.86 [●]	
		DESVIACION TIPICA	10.30	12.70	13.11	13.95	15.51	20.70	30.63	
	<u>C3c</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-23.72 [●]	-22.60 [●]	-18.06 [●]	-7.63 ^{●●}	0.93	13.51 ^{●●}	27.46 [○]
			DESVIACION TIPICA	12.62	11.41	19.31	15.93	27.62	28.46	40.25
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-26.70 [●]	-26.86 [●]	-27.97 [●]	-28.86 [●]	-21.73 [●]	-14.52 [●]	-9.55 ^{●●}
DESVIACION TIPICA			15.13	12.45	11.71	15.43	17.65	20.43	22.80	
GRUPO 3 N=18		MEDIA	-20.26 [●]	-21.73 [●]	-12.85 [○]	-4.01	10.23 ^{●●}	17.72 [○]	30.50 [○]	
		DESVIACION TIPICA	13.18	16.13	17.79	20.46	19.13	24.25	34.02	
<u>C4</u>		GRUPO 1 N=21	MEDIA	-18.32 [●]	-22.12 [●]	-13.13 [●]	-5.90	3.96	11.76 [○]	18.06 [○]
			DESVIACION TIPICA	11.67	14.55	15.26	18.59	14.66	17.94	24.05
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-19.70 [●]	-21.06 [●]	-22.82 [●]	-18.92 [●]	-13.68 [●]	-5.56	1.54
	DESVIACION TIPICA		11.34	12.57	14.51	14.92	14.30	16.72	17.90	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-14.18 [●]	-10.44 [○]	-2.07	2.27	13.08 ^{●●}	21.68 [○]	28.57 ^{●●}	
		DESVIACION TIPICA	10.40	10.99	15.20	13.31	23.77	28.87	45.13	

●● P < 0.05

○ P < 0.01

● P < 0.001

TABLA 34.- Comparación de los incrementos relativos de complemento y proteínas totales (grupo 1).

		MUESTRA						
		1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO		0	6	12	24	48	72	96
PROTEINAS TOTALES	MEDIA	-11.10	-9.19	-10.83	-10.63	-9.21	-7.58	-6.79
	DESVIACION TIPICA	7.48	6.39	7.25	7.81	8.12	7.54	6.42
<u>CH50</u>	MEDIA	-25.02 ^{***}	-22.78 ^{***}	-15.88	-5.64	8.42 ^{**}	23.55 ^{***}	36.44 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	9.06	10.72	14.06	14.06	21.37	23.02	25.75
<u>C3c</u>	MEDIA	-23.72 ^{***}	-22.60 ^{***}	-18.06	-7.63	0.93	13.51 ^{**}	27.46 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	12.62	11.41	19.31	15.93	27.62	28.46	40.25
<u>C4</u>	MEDIA	-18.32 [*]	-22.12 ^{***}	-13.13	-5.90	3.96 ^{**}	11.76 ^{***}	18.06 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	11.67	14.55	15.26	18.59	14.66	17.94	24.05
<u>C1a</u>	MEDIA	-8.88	-7.47	-5.20 [*]	-2.54 ^{**}	-0.27 ^{***}	5.23 ^{***}	7.44 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	4.42	4.42	6.61	7.09	7.73	12.24	9.14
<u>C3A</u>	MEDIA	-29.92 ^{***}	-24.49 ^{***}	-21.73 ^{**}	-12.79	-1.84	15.04 ^{***}	28.13 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	14.10	12.22	13.45	19.00	21.55	25.43	29.98
<u>C9</u>	MEDIA	-23.99 ^{**}	-17.41 [*]	-1.83	15.33 ^{***}	50.63 ^{***}	80.59 ^{***}	99.52 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	14.72	14.76	22.34	26.02	40.15	46.69	51.45

• p < 0.05

•• p < 0.01

••• p < 0.001

TABLA 35.- Comparación de los incrementos relativos de complemento y proteínas totales (grupo 2).

		MUESTRA						
		1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO		0	6	12	24	48	72	96
PROTEINAS TOTALES	MEDIA	-11.37	-10.55	-13.72	-16.06	-15.06	-14.44	-13.88
	DESVIACION TIPICA	8.89	7.65	6.69	6.92	7.09	6.24	7.62
<u>CH50</u>	MEDIA	-30.51 ^{***}	-31.32 ^{***}	-29.14 ^{***}	-24.90 ^{**}	-18.39	-11.55	-6.16
	DESVIACION TIPICA	12.26	9.78	10.67	11.83	14.50	17.04	19.03
<u>C3c</u>	MEDIA	-26.70 ^{***}	-26.86 ^{***}	-27.97 ^{***}	-28.86 ^{***}	-21.73	-14.52	-9.59
	DESVIACION TIPICA	15.13	12.45	11.71	15.43	17.65	20.43	22.80
<u>C4</u>	MEDIA	-19.70 ^{**}	-21.06 ^{***}	-22.82 ^{**}	-18.92	-13.68	-5.56 [•]	1.54 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	11.34	12.57	14.51	14.92	14.30	16.72	17.90
<u>C1a</u>	MEDIA	-13.98	-13.59	-13.82	-12.47	-8.93 [•]	-6.27 ^{**}	-3.40 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	9.17	9.21	9.36	10.39	10.26	11.99	11.41
<u>C3A</u>	MEDIA	-30.03 ^{***}	-28.10 ^{***}	-27.64 ^{***}	-24.15 [•]	-16.44	-5.84 [•]	3.44 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	14.31	12.75	14.79	17.45	15.56	20.55	23.84
<u>C9</u>	MEDIA	-23.19 ^{***}	-20.39 ^{***}	-14.60	-2.32 ^{**}	16.73 ^{***}	29.38 ^{***}	40.55 ^{***}
	DESVIACION TIPICA	11.69	11.62	14.69	21.96	35.70	42.96	45.06

• p < 0.05

** p < 0.01

*** p < 0.001

TABLA 36.- Comparación de los incrementos relativos de complemento y proteínas totales (grupo 3)

		MUESTRA						
		1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO		0	6	12	24	48	72	96
PROTEINAS TOTALES	MEDIA	-11.41	-10.76	-10.88	-9.49	-7.15	-8.83	-8.76
	DESVIACION TIPICA	5.49	6.04	6.70	8.01	8.59	8.69	8.48
<u>CH50</u>	MEDIA	-21.14 ^{••}	-22.75 ^{••}	-14.27	-0.17 [•]	13.60 ^{•••}	32.20 ^{•••}	47.86 ^{•••}
	DESVIACION TIPICA	10.30	12.70	13.11	13.95	15.51	20.70	30.63
<u>C3c</u>	MEDIA	-20.26 [•]	-21.73 [•]	-12.85	-4.01	10.23 ^{••}	17.72 ^{•••}	30.50 ^{•••}
	DESVIACION TIPICA	13.18	16.13	17.79	20.46	19.13	24.25	34.02
<u>C4</u>	MEDIA	-14.18	-10.44	-2.07 [•]	2.27 ^{••}	13.08 ^{••}	21.68 ^{•••}	28.57 ^{••}
	DESVIACION TIPICA	10.40	10.99	15.20	13.31	23.77	28.87	45.13
<u>C1a</u>	MEDIA	-7.63	-7.86	-4.79 [•]	-2.13 [•]	2.14 [•]	3.59 ^{••}	8.67 ^{•••}
	DESVIACION TIPICA	5.55	6.87	9.25	9.92	12.10	12.74	14.00
<u>C3A</u>	MEDIA	-16.40	-16.16	-11.01	-4.05	5.69 [•]	13.76 ^{•••}	24.07 ^{•••}
	DESVIACION TIPICA	12.43	11.71	12.20	19.02	19.56	23.89	34.82
<u>C9</u>	MEDIA	-13.97	-9.96	4.60 ^{•••}	24.86 ^{•••}	53.38 ^{•••}	67.69 ^{•••}	87.89 ^{•••}
	DESVIACION TIPICA	6.07	12.10	12.01	25.48	28.83	30.15	40.32

• p < 0.05

•• p < 0.01

••• p < 0.001

TABLA 37.- Niveles séricos postoperatorios de CH₅₀, C3c y C4. Comparación de los grupos 2 y 3 frente al grupo 1.

			MUESTRA							
			1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96	
HORAS DE POSTOPERATORIO										
<u>CH50</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-25.02	-22.78	-15.88	-5.64	8.42	23.55	36.44	
		DESVIACION TIPICA	9.06	10.72	14.06	14.06	21.37	23.02	25.75	
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-30.51	-31.32**	-29.14***	-24.90***	-18.39***	-11.55***	-6.16***	
		DESVIACION TIPICA	12.26	9.78	10.67	11.83	14.50	17.04	19.03	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-21.14	-22.75	-14.27	-0.17	13.60	32.20	47.86	
		DESVIACION TIPICA	10.30	12.70	13.11	13.95	15.51	20.70	30.63	
	<u>C3c</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-23.72	-22.60	-18.06	-7.63	0.93	13.51	27.46
			DESVIACION TIPICA	12.62	11.41	19.31	15.93	27.62	28.46	40.25
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-26.70	-26.86	-27.97*	-28.86***	-21.73**	-14.52**	-9.59**
DESVIACION TIPICA			15.13	12.45	11.71	15.43	17.65	20.43	22.80	
GRUPO 3 N=18		MEDIA	-20.26	-21.73	-12.85	-4.01	10.23	17.72	30.50	
		DESVIACION TIPICA	13.18	16.13	17.79	20.46	19.13	24.25	34.02	
<u>C4</u>		GRUPO 1 N=21	MEDIA	-18.32	-22.12	-13.13	-5.90	3.96	11.76	18.06
			DESVIACION TIPICA	11.67	14.55	15.26	18.59	14.66	17.94	24.05
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-19.70	-21.06	-22.82*	-18.92**	-13.68***	-5.56**	1.54**
	DESVIACION TIPICA		11.34	12.57	14.51	14.92	14.30	16.72	17.90	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-14.18	-10.44**	-2.07*	2.27	13.08	21.68	28.57	
		DESVIACION TIPICA	10.40	10.99	15.20	13.31	23.77	28.87	45.13	

* p < 0.05

** p < 0.01

*** p < 0.001

TABLA 38.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de Clq, C3A y C9 en función de la naturaleza del proceso patológico.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
C1a	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-8.88●	-7.47●	-5.20○	-2.54	-0.27	5.23	7.44○
		DESVIACION TIPICA	4.42	4.42	6.61	7.09	7.73	12.24	9.14
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-13.98●	-13.59●	-13.82●	-12.47●	-8.93●	-6.27○	-3.40
		DESVIACION TIPICA	9.17	9.21	9.36	10.39	10.26	11.99	11.41
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-7.63●	-7.86●	-4.79●●	-2.13	2.14	3.59	8.67●●
		DESVIACION TIPICA	5.55	6.87	9.25	9.92	12.10	12.74	14.00
C3A	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-29.92●	-24.49●	-21.73●	-12.79○	-1.84	15.04●●	28.13●
		DESVIACION TIPICA	14.10	12.22	13.45	19.00	21.55	25.43	29.98
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-30.03●	-28.10●	-27.64●	-24.15●	-16.44●	-5.84	3.44
		DESVIACION TIPICA	14.31	12.75	14.79	17.45	15.56	20.55	23.84
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-16.40●	-16.16●	-11.01○	-4.05	5.69	13.76●●	24.07●●
		DESVIACION TIPICA	12.43	11.71	12.20	19.02	19.56	23.89	34.82
C9	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-23.99●	-17.41●	-1.83	15.33●●	50.63●	80.59●	99.52●
		DESVIACION TIPICA	14.72	14.76	22.34	26.02	40.15	46.69	51.45
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-23.19●	-20.39●	-14.60●	-2.32	16.73●●	29.38○	40.55●
		DESVIACION TIPICA	11.69	11.62	14.69	21.96	35.70	42.96	45.06
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-13.97●	-9.96○	4.60	24.86●	53.38●	67.69●	87.89●
		DESVIACION TIPICA	6.07	12.10	12.01	25.48	28.83	30.15	40.32

●● P < 0.05

○ P < 0.01

● P < 0.001

TABLA 39.- Niveles séricos postoperatorios de C1q, C3A y C9. Comparación de los grupos 2 y 3 frente al grupo 1.

			MUESTRA							
			1	2	3	4	5	6	7	
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96	
<u>C1q</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-8.88	-7.47	-5.20	-2.54	-0.27	5.23	7.44	
		DESVIACION TIPICA	4.42	4.42	6.61	7.09	7.73	12.24	9.14	
	GRUPO 2 N=29	MEDIA	-13.98 [•]	-13.59 ^{••}	-13.82 ^{•••}	-12.47 ^{•••}	-8.93 ^{••}	-6.27 ^{••}	-3.40 ^{•••}	
		DESVIACION TIPICA	9.17	9.21	9.36	10.39	10.26	11.99	11.41	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-7.63	-7.86	-4.79	-2.13	2.14	3.59	8.67	
		DESVIACION TIPICA	5.55	6.87	9.25	9.92	12.10	12.74	14.00	
	<u>C3A</u>	GRUPO 1 N=21	MEDIA	-29.92	-24.49	-21.73	-12.79	-1.84	15.04	28.13
			DESVIACION TIPICA	14.10	12.22	13.45	19.00	21.55	25.43	29.98
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-30.03	-28.10	-27.64	-24.15 [•]	-16.44 ^{••}	-5.84 ^{••}	3.44 ^{•••}
DESVIACION TIPICA			14.31	12.75	14.79	17.45	15.56	20.55	23.84	
GRUPO 3 N=18		MEDIA	-16.40 ^{••}	-16.16 [•]	-11.01 [•]	-4.05	5.69	13.76	24.07	
		DESVIACION TIPICA	12.43	11.71	12.20	19.02	19.56	23.69	34.82	
<u>C9</u>		GRUPO 1 N=21	MEDIA	-23.99	-17.41	-1.83	15.33	50.63	80.59	99.52
			DESVIACION TIPICA	14.72	14.76	22.34	26.02	40.15	46.69	51.45
		GRUPO 2 N=29	MEDIA	-23.19	-20.39	-14.60 [•]	-2.32 [•]	16.73 ^{••}	29.38 ^{•••}	40.55 ^{•••}
	DESVIACION TIPICA		11.69	11.62	14.69	21.96	35.70	42.96	45.06	
	GRUPO 3 N=18	MEDIA	-13.97 [•]	-9.96	4.60	24.86	53.38	67.69	87.89	
		DESVIACION TIPICA	6.07	12.10	12.01	25.48	28.83	30.15	40.32	

• p < 0.05

•• p < 0.01

••• p < 0.001

Con respecto a la situación de las proteínas totales en este momento sólo los grupos 1 y 2 presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$ para el grupo 1 y $p < 0.001$ para el grupo 2) (Tablas 34, 35 y 36).

El descenso sufrido por el grupo 3 es significativamente menor que el que se observa en el grupo 1 ($p < 0.05$) (Tabla 39).

En el factor C9 se observa la recuperación más intensa de todo el estudio. El nivel preoperatorio se alcanza en los grupos 1 y 3 a las 12 horas del acto quirúrgico, siendo el valor medio del grupo 1 en esta toma -1.83% y el del grupo 3 $+4.60\%$. En la siguiente muestra, obtenida a las 24 horas de la intervención se detecta un incremento medio de $+15.33\%$ ($p < 0.05$) en el grupo 1 y de $+24.86\%$ ($p < 0.001$) en el grupo 3. En las muestras posteriores se evidencia un ascenso progresivo de los valores, hallando al tercer día postoperatorio unos incrementos medios de $+50.63\%$ en el grupo 1 y $+53.38\%$ en el grupo 3 ($p < 0.001$ para ambos valores). En el quinto día postoperatorio la situación es aún más clara con unos incrementos medios de $+99.52\%$ en el grupo 1 y $+87.89\%$ en el grupo 3 ($p < 0.001$ para ambos valores) (Tabla 38).

En el grupo 2 se observa asimismo una notable recuperación del factor C9, aunque menos acusada que en el grupo 1 ($p < 0.05$ a las 12 horas del postoperatorio, $p < 0.01$ al tercer día y $p < 0.001$ al cuarto y quinto día) (Tabla 39). De cualquier forma a las 24 horas de la intervención el nivel medio de C9 es similar al preoperatorio, siendo su valor en esta muestra de -2.32% , y al tercer día postoperatorio ya es significativamente más alto ($+16.73\%$; $p < 0.05$). El ascenso continúa de forma manifiesta hasta el quinto día postoperatorio, en el que se detecta un incremento medio de $+40.55\%$ ($p < 0.001$) (Tabla 38) (Fig. 37).

4.3.2.- Edad

Dentro del estudio de la variable edad hemos encontrado los siguientes resultados.

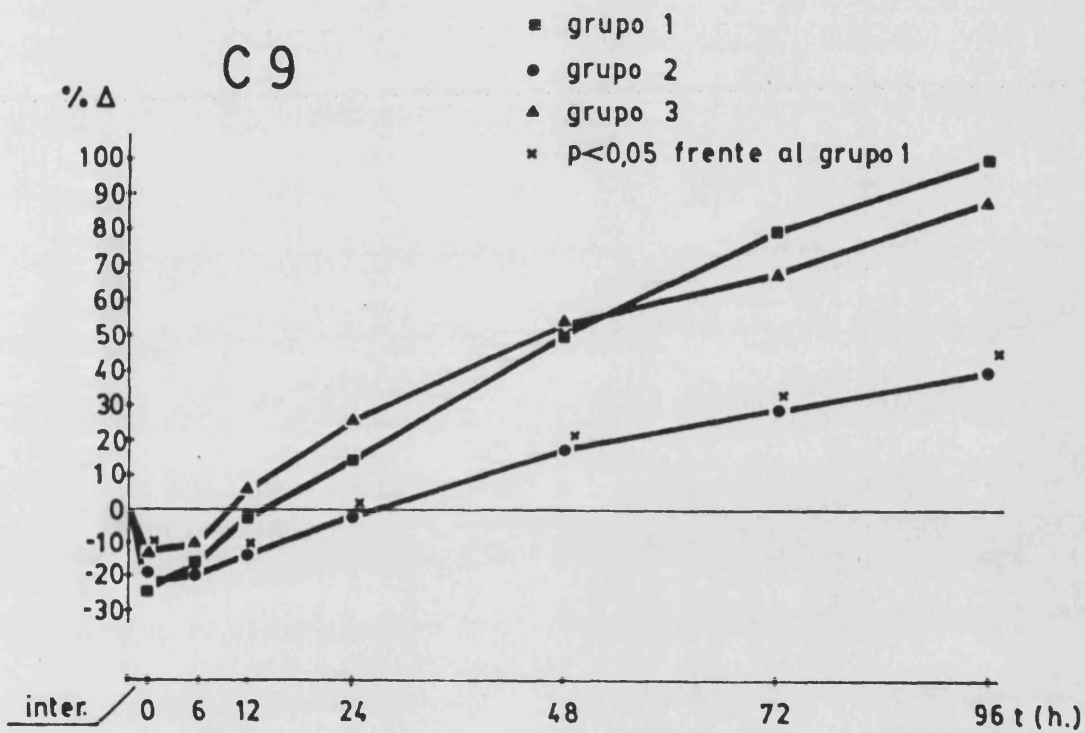


Figura 37.- Evolución postoperatoria de C9 en función de la naturaleza del proceso patológico.

4.3.2.1.- Inmunoglobulinas

4.3.2.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

La inmunoglobulina G desciende ya en el primer momento tras la intervención más en el grupo 5 que en el grupo 4, si bien no se aprecia diferencia significativa entre ambos. En las muestras posteriores se observa en el grupo 4 una estabilización alrededor de un decremento medio de -10% hasta el cuarto día postoperatorio con una ligera tendencia a iniciar la recuperación hacia el nivel preoperatorio, mientras que en el grupo 5 se aprecia un descenso progresivo de la inmunoglobulina G tras la intervención que llega a situar su decremento medio en el segundo día postoperatorio en -22.85%, iniciándose la recuperación al tercer día (-18.40%). Este fenómeno se ha traducido en la aparición de diferencias significativas entre ambos grupos a las 6, a las 24 y a las 48 horas tras la intervención ($p < 0.05$). En los dos últimos días del estudio se observa una desaparición de la significación estadística aunque el grupo 5 persiste en decrementos medios superiores a los que se observan en el grupo 4, detectándose finalmente al quinto día postoperatorio unos valores medios de -8.06% en el grupo 4 y -13.42% en el grupo 5 (Tabla 40) (Fig. 38).

Las inmunoglobulinas A y M, si bien han mostrado en todas las tomas postoperatorias unos decrementos medios superiores en el grupo 5 que en el grupo 4, lo cual traduce un mayor descenso postoperatorio, no han presentado en ningún caso significación estadística entre los dos grupos (Tabla 40).

4.3.2.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

En los enfermos intervenidos por procesos neoplásicos la inmunoglobulina G desciende inicialmente más en el grupo 6 que en el grupo 7, persistiendo esta situación a las 6 horas de la intervención. Sin embargo en la toma siguiente, obtenida a las 12 horas del postoperatorio se invierte la situación al sufrir esta inmunoglobulina un nuevo descenso en el grupo 7, y hallándose a partir de este momento siempre unos decrementos medios superiores en el grupo 7 que en el grupo 6. En ninguno de los

TABLA 40.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes no neoplásicos en función de la edad.

			MUESTRA						
			1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96
<u>IgG</u>	GRUPO 4 N=29	MEDIA	-13.20	-10.06	-12.65	-9.05	-8.95	-11.51	-8.06
		DESVIACION TIPICA	10.89	12.25	12.90	12.25	11.44	13.85	14.73
	GRUPO 5 N=10	MEDIA	-16.45	-20.78	-21.11	-22.85	-18.40	-20.70	-13.42
		DESVIACION TIPICA	6.84	8.46	7.84	9.33	10.76	13.13	15.81
	T DE STUDENT		0.86	2.50 [•]	1.90	3.17 ^{••}	2.23 [•]	1.79	0.95
	<u>IgA</u>	GRUPO 4 N=29	MEDIA	-16.83	-15.21	-13.21	-10.20	-7.73	-5.54
DESVIACION TIPICA			11.82	11.04	17.60	17.68	19.23	22.34	25.50
GRUPO 5 N=10		MEDIA	-17.20	-18.01	-17.59	-18.75	-15.06	-9.21	-3.47
		DESVIACION TIPICA	9.62	6.83	10.82	15.11	13.27	19.45	19.46
T DE STUDENT		0.09	0.73	0.72	1.33	1.09	0.45	0.18	
<u>IgM</u>		GRUPO 4 N=29	MEDIA	-18.05	-15.78	-16.16	-9.97	-7.36	-5.61
	DESVIACION TIPICA		11.17	14.94	14.83	17.78	21.99	22.35	22.55
	GRUPO 5 N=10	MEDIA	-20.17	-21.07	-23.59	-17.48	-11.61	-13.12	-12.29
		DESVIACION TIPICA	11.52	9.85	9.16	11.58	18.53	16.45	14.51
	T DE STUDENT		0.50	1.02	1.45	1.21	0.53	0.95	1.43

• p < 0.05

•• p < 0.01

IgG

— edad inferior a 60 años
— edad superior a 60 años
* $p < 0,05$

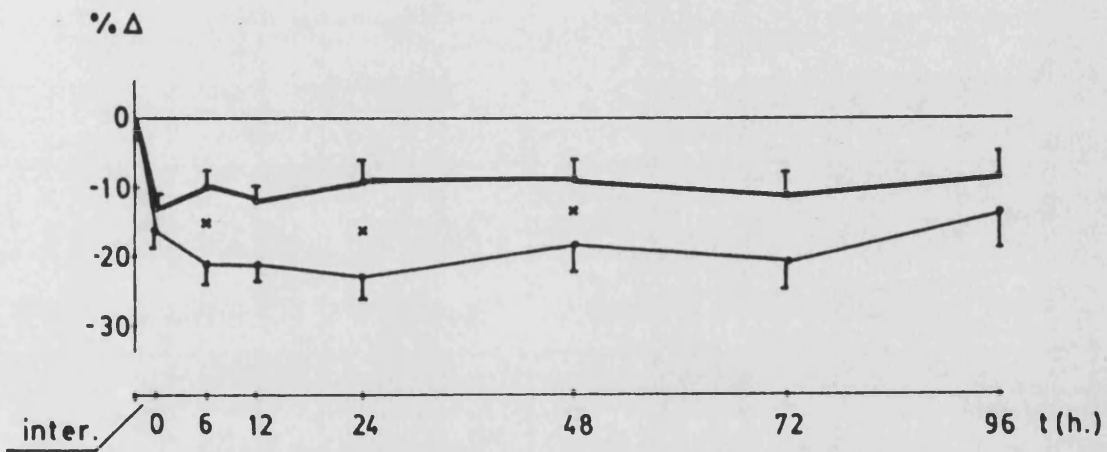


Figura 38.- Evolución postoperatoria de IgG en pacientes no neoplásicos en función de la edad.

Media y error standard

periodos estudiados se ha detectado entre ambos grupos diferencias de comportamiento estadísticamente significativas (Tabla 41).

La inmunoglobulina A sufre también inicialmente un mayor descenso en el grupo 6 que en el grupo 7, aunque no estadísticamente significativo. A las 6 horas de la intervención se observa un nuevo descenso en el grupo 6, situándose su decremento medio en -30.80%, mientras que en el grupo 7 se observa una pequeña recuperación con un decremento medio de -14.52%, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0.01$). A partir de este momento se inicia el ascenso de la inmunoglobulina A en el grupo 6, siendo su decremento medio de -24.83% a las 12 horas tras la intervención, mientras que en el grupo 7 se detecta un nuevo descenso con un decremento medio de -20.68%, lo que hace desaparecer la diferencia anteriormente observada. En las muestras posteriores se ha detectado en ambos grupos decrementos medios progresivamente menores, con una tendencia cada vez más evidente al acercamiento de los valores de los dos grupos, llegando finalmente en el quinto día postoperatorio a invertirse la situación hasta entonces hallada pues el decremento medio de la inmunoglobulina A en el grupo 6 es de -10.77%, mientras que en el grupo 7 es de -13.52% (Tabla 41).

La inmunoglobulina M desciende también inicialmente más en el grupo 6 que en el grupo 7. A las 6 horas de la intervención se aprecia un mayor descenso en ambos grupos, pero a partir de las 12 horas ya se observa el inicio de la recuperación de los niveles de inmunoglobulina M en el grupo 6, siendo su decremento medio de -28.95%, mientras que en el grupo 7 prosigue el descenso hasta el segundo día postoperatorio, en el que se observa un decremento medio de -29.93%, detectándose en esta toma la inversión de los resultados hasta entonces encontrados, ya que el decremento medio de la inmunoglobulina M en el grupo 6 en este momento es de -22.54%. Posteriormente se observa la recuperación progresiva de los niveles de esta inmunoglobulina, encontrando una situación final en el quinto día, en la que los decrementos medios son de -15.96% en el grupo 6 y -19.53% en el grupo 7. En ninguna de las tomas postoperatorias obtenidas ha existido diferencia significativa entre ambos grupos (Tabla 41).

TABLA 41.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A y M en pacientes neoplásicos en función de la edad.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>IgG</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-14.92	-13.99	-14.66	-9.25	-10.60	-10.39	-8.19
		DESVIACION TIPICA	11.55	10.03	8.76	9.43	14.39	10.80	11.51
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-13.16	-12.12	-17.36	-14.20	-12.78	-16.43	-14.90
		DESVIACION TIPICA	10.45	10.07	13.24	13.09	14.04	16.09	10.99
		T DE STUDENT	-0.41	-0.48	0.63	1.13	0.40	1.15	1.55
	<u>IgA</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-28.20	-30.80	-24.83	-22.13	-20.87	-17.19
DESVIACION TIPICA			18.05	17.32	14.84	12.51	14.10	15.42	14.55
GRUPO 7 N=14		MEDIA	-17.20	-14.52	-20.68	-19.83	-15.43	-15.48	-13.52
		DESVIACION TIPICA	11.57	11.88	17.97	17.92	18.91	17.11	16.73
		T DE STUDENT	-1.87	-2.83**	-0.66	-0.39	-0.85	-0.27	0.46
<u>IgM</u>		GRUPO 6 N=15	MEDIA	-25.16	-30.66	-28.95	-22.54	-24.19	-22.71
	DESVIACION TIPICA		19.99	15.62	15.30	16.08	17.78	18.80	20.59
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-19.57	-19.68	-25.55	-29.93	-26.55	-25.82	-19.53
		DESVIACION TIPICA	20.15	21.27	24.08	26.23	24.93	22.33	23.88
		T DE STUDENT	-0.72	-1.53	-0.44	0.89	0.29	0.39	0.42

**p < 0.01

4.3.2.2.- Sistema del complemento

En el estudio del sistema del complemento hemos encontrado unos resultados bastante similares en los enfermos que se intervinieron por neoplasias y en los que lo hicieron por procesos de otra naturaleza.

4.3.2.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

Se ha observado de forma general unos incrementos relativos medios en sentido negativo superiores en los enfermos del grupo 5, mientras que la recuperación subsiguiente no ha sido tan acentuada en estos enfermos como en los del grupo 4.

Los factores C4, C1q y C3A se han comportado según esta norma, hallándose tan solo una diferencia significativa entre ambos grupos en el estudio del factor C4 a las 6 horas de la intervención ($p < 0.05$), y siendo las diferencias del resto de los resultados hallados para estos tres factores no significativas (Tablas 42 y 43).

En el estudio del funcionalismo global del complemento se ha detectado durante todo el periodo postoperatorio unos niveles inferiores en el grupo 5 frente a los del grupo 4. Esta diferencia de comportamiento entre los dos grupos no se manifiesta estadísticamente, sin embargo hasta los dos últimos días del postoperatorio ($p < 0.01$). El incremento medio de CH_{50} es en el grupo 4 de +32.92% el cuarto día y +48.60% el quinto, mientras que en el grupo 5 es de +11.92% el cuarto día y +21.73% el quinto (Tabla 42) (Fig. 39).

El factor C3c también muestra inicialmente un descenso mayor en el grupo 5 que en el grupo 4, aunque no significativo. A las 6 horas se inicia la recuperación de este factor en el grupo 4, siendo su decremento medio de -19.02%, mientras que en el grupo 5 continúa descendiendo (-31.42%), apareciendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$). A las 12 horas ya se ha iniciado también la recuperación en el grupo 5, con lo que desaparece la diferencia anteriormente observada, que reaparece sin embargo en la siguiente muestra en la que los decrementos medios son de -2.38% en el grupo 4 y de -16.34% en el grupo 5 ($p < 0.05$). El grupo 5 logra alcanzar el nivel preoperatorio al tercer día tras la intervención (-4.25%) y después se

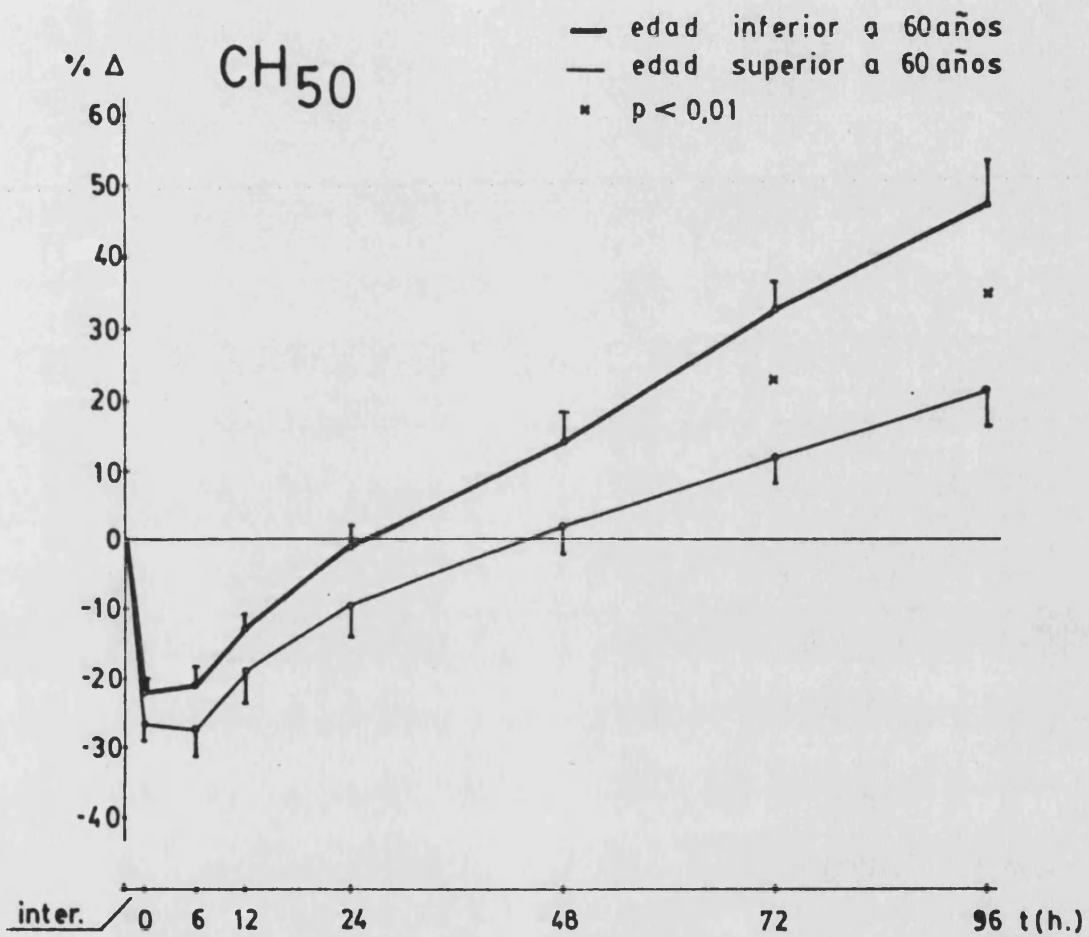


Figura 39.— Evolución postoperatoria de CH₅₀ en pacientes no neoplásicos en función de la edad.

Media y error standard

va estabilizando alrededor de éste hasta conseguir en el último día un incremento medio de +2.49%. Sin embargo el grupo 4 lo ha alcanzado ya en el segundo día (-2.38%), continuando después su ascenso progresivo hasta situarse en el quinto día postoperatorio con un incremento medio de +37.96%. Ello da lugar a la aparición en estos dos últimos días del estudio de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$ en el cuarto día y $p < 0.01$ en el quinto) (Tabla 42) (Fig. 40).

El factor C9 desciende también más en el grupo 5 que en el grupo 4, aunque de forma no significativa. La recuperación se inicia precozmente en ambos grupos, pero más notablemente en el grupo 4, en el que su incremento medio al segundo día postoperatorio es de +26.65%, mientras que en el grupo 5 es de -0.34% ($p < 0.01$). El nivel preoperatorio se alcanza en el grupo 4 a las 12 horas de la intervención (+3.94%) y en el grupo 5 al segundo día postoperatorio (-0.34%). Posteriormente continúa el ascenso en ambos grupos, más notable en el grupo 4, aunque la dispersión de valores hace disminuir progresivamente la significación estadística a $p < 0.05$ en el tercer día postoperatorio, con desaparición total de ésta en los dos últimos días del estudio. Sin embargo los incrementos medios de C9 detectados en el último día son de +102.07% en el grupo 4 y +71.20% en el grupo 5 (Tabla 43) (Fig. 40).

4.3.2.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

Los enfermos del grupo 7 han presentado generalmente una recuperación postoperatoria de las diferentes fracciones del complemento menos intensa que los del grupo 6.

Los factores C4, Clq y C3A han mostrado inicialmente un descenso algo mayor en los enfermos del grupo 6 que en los del grupo 7, aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa, excepto en el caso del factor Clq, en el que la toma postoperatoria inmediata ha mostrado un descenso medio de 17.36% en el grupo 6 y de 10.36% en el grupo 7 ($p < 0.05$). En la evolución posterior se observa una tendencia a la recuperación del valor preoperatorio en ambos grupos, detectándose entre los días segundo y cuarto del postoperatorio una inversión de la situación, con niveles medios más altos en los enfermos del grupo 6 que en los del grupo 7. Sin embargo no se ha observado en nin-

TABLA 42.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes no neoplásicos en función de la edad.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>CH50</u>	GRUPO 4 N=29	MEDIA	-22.18	-21.25	-13.61	-0.88	13.74	32.92	48.60
		DESVIACION TIPICA	10.11	10.83	13.38	14.56	20.29	22.80	29.27
	GRUPO 5 N=10	MEDIA	-26.27	-27.18	-19.54	-9.61	2.30	11.92	21.73
		DESVIACION TIPICA	8.33	12.87	13.48	11.09	11.26	10.96	13.66
		T DE STUDENT	1.12	1.38	1.17	1.69	1.65	2.73**	2.73**
	<hr/>								
<u>C3c</u>	GRUPO 4 N=29	MEDIA	-20.23	-19.02	-12.85	-2.38	8.49	20.86	37.96
		DESVIACION TIPICA	12.46	12.55	19.14	16.49	25.05	26.37	37.98
	GRUPO 5 N=10	MEDIA	-27.61	-31.42	-23.77	-16.34	-4.25	-0.24	2.49
		DESVIACION TIPICA	12.96	13.09	15.11	19.14	20.10	20.72	19.41
		T DE STUDENT	1.56	2.59*	1.59	2.16*	1.42	2.24*	2.75**
	<hr/>								
<u>C4</u>	GRUPO 4 N=29	MEDIA	-15.03	-13.90	-5.70	0.73	11.00	17.73	27.19
		DESVIACION TIPICA	10.95	14.21	17.31	16.96	21.10	26.52	39.61
	GRUPO 5 N=10	MEDIA	-20.41	-24.94	-14.79	-10.42	-0.05	12.30	10.52
		DESVIACION TIPICA	11.32	10.86	9.64	13.49	12.94	14.49	15.19
		T DE STUDENT	1.29	2.18*	1.54	1.84	1.52	0.60	1.26

* p < 0.05

** p < 0.01

TABLA 43.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de C1q, C3A y C9 en pacientes no neoplásicos en función de la edad.

				MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIU				1	2	3	4	5	6	7
				0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 4 N=29	4	MEDIA	-8.20	-7.45	-4.41	-1.22	2.25	5.71	9.10
			DESVIACION TIPICA	4.77	5.96	8.49	7.91	10.13	12.88	11.50
	GRUPO 5 N=10	5	MEDIA	-8.59	-8.23	-6.75	-5.61	-3.24	0.87	4.84
			DESVIACION TIPICA	5.64	4.77	5.74	9.34	8.62	10.53	11.30
	T DE STUDENT			0.21	0.36	0.79	1.40	1.49	1.04	0.98
	<hr/>									
<u>C3A</u>	GRUPO 4 N=29	4	MEDIA	-23.34	-20.30	-16.41	-8.61	1.65	16.02	27.79
			DESVIACION TIPICA	15.35	11.98	13.65	20.02	21.92	24.94	32.71
	GRUPO 5 N=10	5	MEDIA	-24.69	-21.66	-17.85	-9.17	1.60	9.89	21.81
			DESVIACION TIPICA	13.70	14.50	14.75	17.93	18.06	23.56	30.90
	T DE STUDENT			0.24	0.29	0.27	0.08	0.01	0.66	0.49
	<hr/>									
<u>C9</u>	GRUPO 4 N=29	4	MEDIA	-18.17	-11.50	3.94	26.65	59.96	81.59	102.07
			DESVIACION TIPICA	10.36	10.67	16.74	24.68	34.30	42.40	47.88
	GRUPO 5 N=10	5	MEDIA	-22.85	-21.15	-6.98	-0.34	28.52	54.48	71.20
			DESVIACION TIPICA	17.08	19.39	21.12	19.22	27.22	24.80	35.49
	T DE STUDENT			1.00	1.91	1.61	3.06 ^{••}	2.56 [•]	1.86	1.82

• p < 0.05
•• p < 0.01

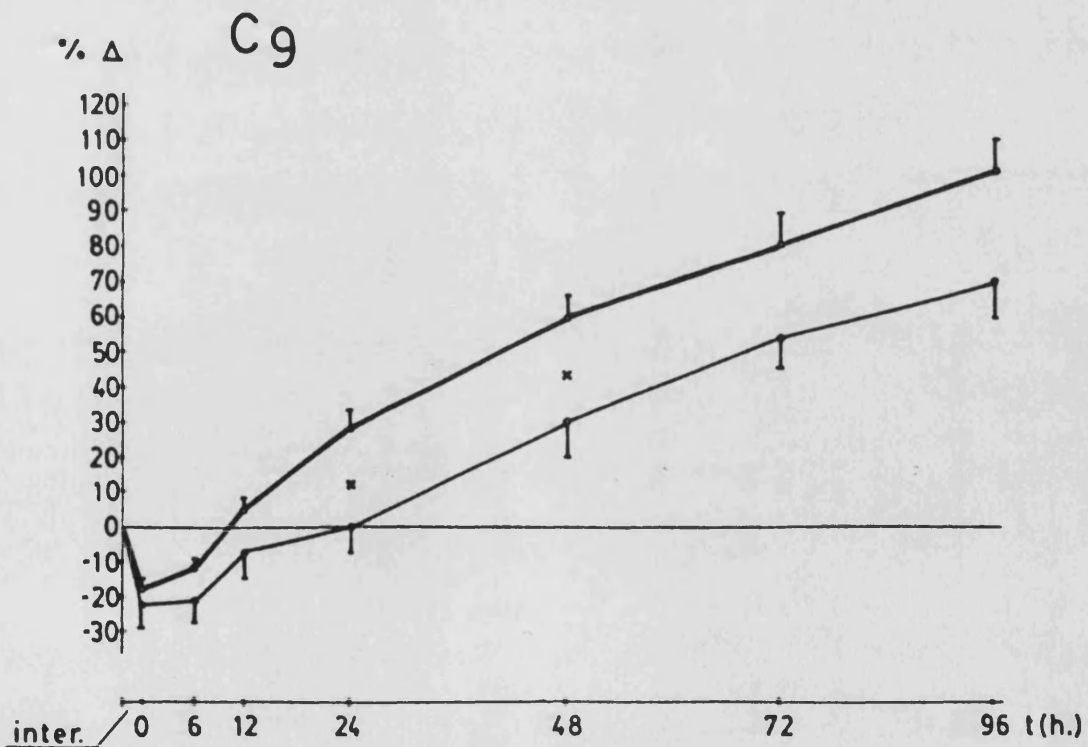
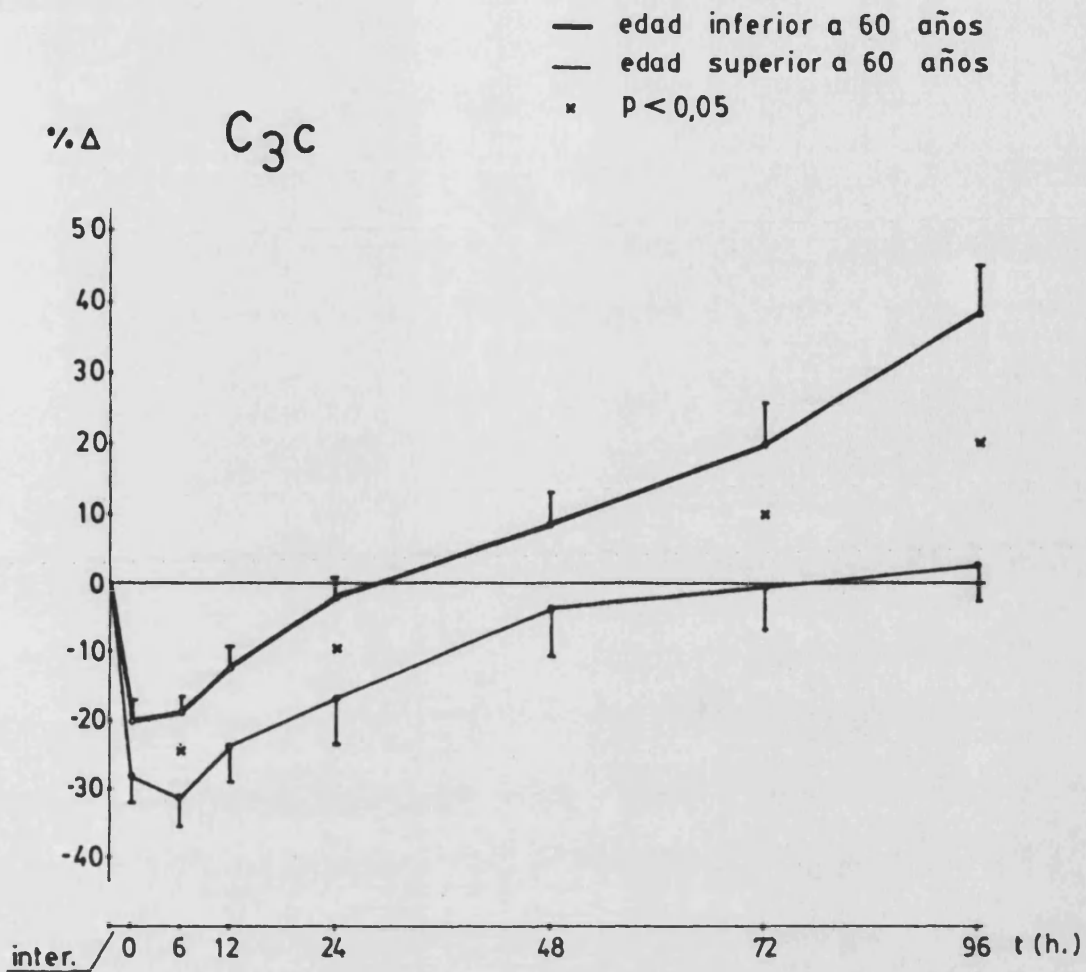


Figura 40.- Evolución postoperatoria de C_{3c} y C₉ en pacientes no neoplásicos en función de la edad.

Media y error standard

gún caso, excepto en el comentado anteriormente, diferencias significativas entre los grupos 6 y 7 (Tablas 44 y 45).

El funcionalismo de la vía clásica del complemento muestra inicialmente un mayor descenso en el grupo 7 que en el grupo 6, aunque no es significativo. A las 6 horas de la intervención se detecta en ambos grupos un leve descenso sobre el valor anterior, iniciándose la recuperación hacia el valor preoperatorio a las 12 horas, y continuando en las tomas subsiguientes, pero de forma más notable en el grupo 7. Al segundo día postoperatorio el decremento medio de CH_{50} es de -20.55% en el grupo 6 y de -29.57% en el grupo 7 ($p < 0.05$). Al tercer día postoperatorio continúa apreciándose esta diferencia entre ambos grupos ($p < 0.05$), mientras que al cuarto día el decremento medio en el grupo 6 es de -3.43% y en el grupo 7 de -20.26% ($p < 0.01$). Al quinto día en el grupo 6 se ha conseguido rebasar el nivel preoperatorio (+3.25%), mientras que en el grupo 7 no se ha conseguido (-16.24) ($p < 0.01$) (Tabla 44) (Fig. 41).

El factor C3c también desciende inicialmente más en el grupo 7 que en el grupo 6 de manera no significativa. En el grupo 6 se observa el máximo descenso a las 6 horas de la intervención (-26.84%), mientras que en el grupo 7 se observa un descenso progresivo hasta el segundo día postoperatorio (-33.57%). Tras estos dos valores se detecta una recuperación del factor C3c en ambos grupos, pero más notable en el grupo 6, apareciendo diferencia significativa entre ambos grupos al tercer día postoperatorio, en el que sus decrementos medios son de -11.82% en el grupo 6 y -32.35% en el grupo 7 ($p < 0.001$). En el último día del estudio se detectan unos valores medios de +2.50% en el grupo 6 y -22.54% en el grupo 7 ($p < 0.01$) (Tabla 44) (Fig. 42).

El factor C9 sufre inicialmente un menor descenso en el grupo 7 aunque no es significativo. A las 6 horas se detecta en ambos grupos el inicio de la recuperación, y a las 12 horas ya se ha invertido la situación, hallándose unos decrementos medios de -11.48% en el grupo 6 y de -17.94% en el grupo 7. A las 24 horas aparece ya diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$) siendo los valores medios de +5.99% en el grupo 6 y de -11.23% en el grupo 7. Esta diferencia se incrementa en la muestra obtenida al tercer día postoperatorio ($p < 0.01$), pero vuelve a disminuir en los dos últimos días debido a la dispersión de los valores encontrados ($p < 0.05$). El último día del estudio se observa un incremento medio de +57.46% en el grupo 6 y de

TABLA 44.— Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes neoplásicos en función de la edad.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>CH50</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-29.92	-30.35	-26.84	-20.55	-12.54	-3.43	3.25
		DESVIACION TIPICA	12.69	8.94	7.92	9.53	11.57	13.44	13.52
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-31.13	-32.36	-31.61	-29.57	-24.67	-20.26	-16.24
		DESVIACION TIPICA	11.76	10.51	12.52	12.27	14.69	16.16	18.91
	T DE STUDENT		0.26	0.54	1.19	2.14 [•]	2.39 [•]	2.95 ^{••}	3.10 ^{••}
	<hr/>								
<u>C3c</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-26.58	-26.84	-25.55	-24.46	-11.82	-3.29	2.50
		DESVIACION TIPICA	16.99	12.58	10.06	11.52	12.00	11.65	12.05
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-26.83	-26.89	-30.57	-33.57	-32.35	-26.55	-22.54
		DESVIACION TIPICA	12.83	12.31	12.75	17.55	16.53	20.95	24.43
	T DE STUDENT		0.04	0.01	1.14	1.61	3.71 ^{•••}	3.60 ^{••}	3.41 ^{••}
	<hr/>								
<u>C4</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-22.06	-22.43	-23.22	-20.05	-14.73	-3.84	3.68
		DESVIACION TIPICA	14.38	15.00	14.69	16.71	16.08	18.70	15.88
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-17.16	-19.59	-22.40	-17.72	-12.56	-7.40	-0.76
		DESVIACION TIPICA	5.68	9.04	14.31	12.62	12.01	14.04	19.57
	T DE STUDENT		-1.15	-0.59	-0.15	-0.41	-0.40	0.56	0.65

• p < 0.05

•• p < 0.01

••• p < 0.001

TABLA 45.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de C1q, C3A y C9 en pacientes neoplásicos en función de la edad.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1a</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-17.36	-15.40	-15.75	-14.96	-9.46	-5.20	-4.03
		DESVIACION TIPICA	9.59	8.18	8.17	9.09	9.60	12.34	11.75
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-10.36	-11.66	-11.75	-9.80	-8.37	-7.42	-2.73
		DESVIACION TIPICA	7.10	9.83	10.08	11.01	10.89	11.49	11.00
		T DE STUDENT	-2.14*	-1.08	-1.14	-1.33	-0.28	0.48	-0.29
	<hr/>								
<u>C3A</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-32.84	-31.27	-27.87	-23.25	-14.01	-1.33	8.27
		DESVIACION TIPICA	12.97	13.14	17.67	19.99	13.82	20.57	19.10
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-27.01	-24.71	-27.40	-25.12	-19.03	-10.68	-1.73
		DESVIACION TIPICA	15.04	11.38	10.87	14.18	16.84	19.41	27.11
		T DE STUDENT	-1.08	-1.38	-0.08	0.28	0.85	1.21	1.11
	<hr/>								
<u>C9</u>	GRUPO 6 N=15	MEDIA	-25.76	-22.61	-11.48	5.99	32.99	44.92	57.46
		DESVIACION TIPICA	13.37	10.38	14.19	21.43	36.28	48.30	46.60
	GRUPO 7 N=14	MEDIA	-20.43	-18.01	-17.94	-11.23	-0.70	12.72	22.43
		DESVIACION TIPICA	8.76	12.39	14.47	18.80	25.37	28.05	35.29
		T DE STUDENT	-1.21	-1.05	1.17	2.21*	2.78**	2.10*	2.19*

* p < 0.05

** p < 0.01

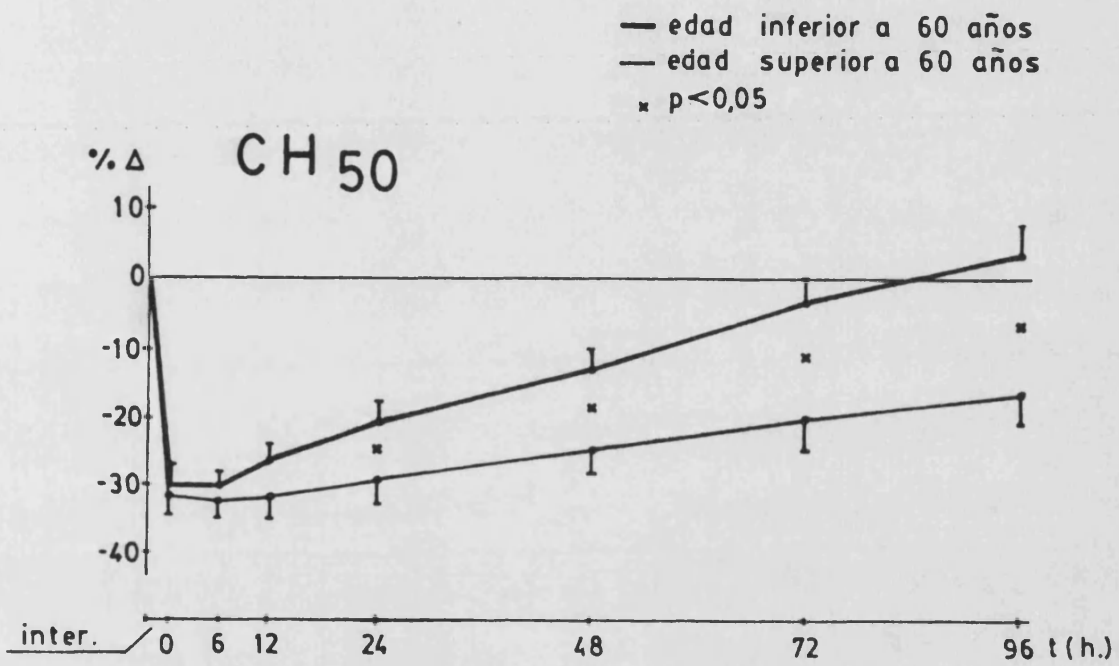


Figura 41.- Evolución postoperatoria de CH₅₀ en pacientes neoplásicos en función de la edad.

Media y error standard

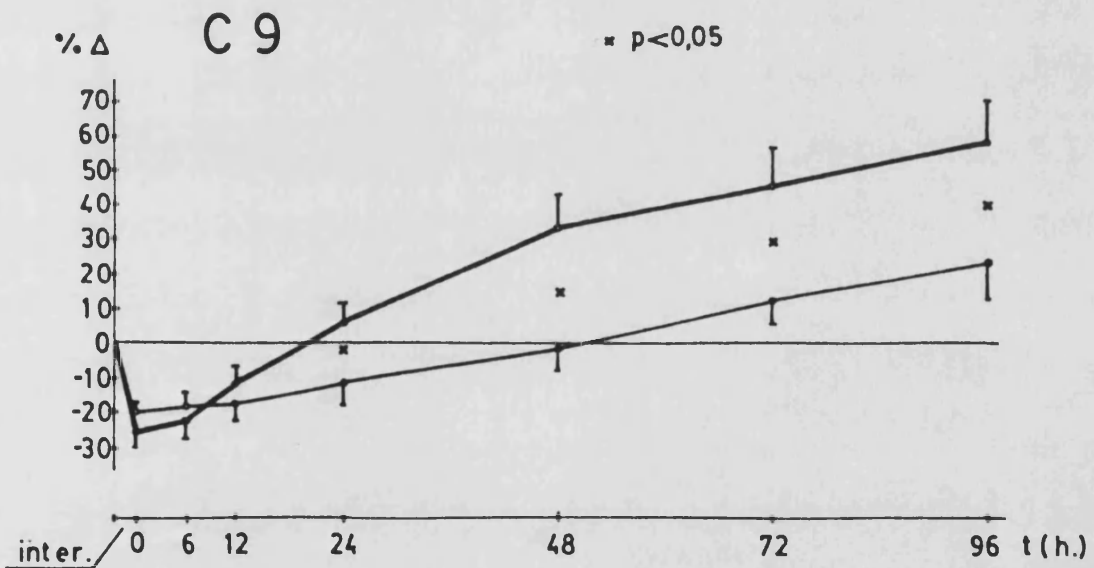
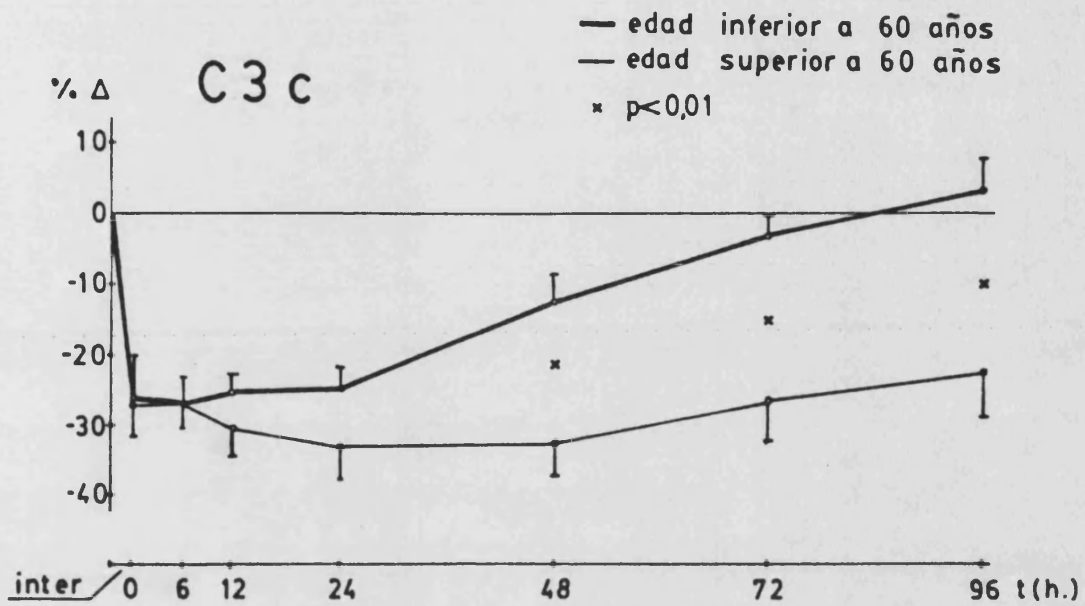


Figura 42.- Evolución postoperatoria de C3c y C9 en pacientes neoplásicos en función de la edad.

Media y error standard

+22.43% en el grupo 7 (Tabla 45) (Fig. 42).

4.3.3.- Estado de nutrición

4.3.3.1.- Masa magra corporal

En el estudio de los pacientes atendiendo al porcentaje de masa magra corporal real frente a la que sería ideal debido a su edad, sexo y talla los resultados hallados han sido los siguientes.

4.3.3.1.1.- Inmunoglobulinas

4.3.3.1.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

Todas las inmunoglobulinas estudiadas han presentado un comportamiento postoperatorio bastante similar en los dos grupos estudiados, evidenciándose casi siempre diferencias mínimas entre ambos. Tan solo la inmunoglobulina G ha mostrado en el cuarto día tras la intervención de forma aislada una diferencia significativa al hallarse en el grupo 8 un decremento medio de -19.90% y en el grupo 9 de -7.21% ($p < 0.05$). Sin embargo esta diferencia desaparece nuevamente al quinto día, en el que se observan unos decrementos medios de -14.86% en el grupo 8 y de -6.75% en el grupo 9 (Tabla 46).

4.3.3.1.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

Las inmunoglobulinas G, A y M han mostrado sistemáticamente niveles más disminuídos en los pacientes del grupo 11 que en los del grupo 10. Tan solo la inmunoglobulina M ha presentado en el quinto día postoperatorio una situación inversa, ya que se ha detectado un decremento medio de -18.51% en el grupo 10 y de -15.51% en el grupo 11 (no significativo). El estudio de las diferencias entre los dos grupos ha evidenciado claramente que no existe variación en el comportamiento postoperatorio de las inmunoglobulinas G y M motivada por este factor (Tabla 47).

La inmunoglobulina A por el contrario presenta inmediatamente tras la intervención un descenso significativamente

TABLA 46.— Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes no neoplásicos en función de la masa magra corporal.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>I_gG</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-18.67	-16.60	-19.35	-16.78	-13.66	-19.90	-14.86
		DESVIACION TIPICA	7.85	13.52	11.36	13.77	10.37	13.51	14.44
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-19.70	-13.60	-17.01	-12.38	-11.04	-7.21	-6.75
		DESVIACION TIPICA	9.57	10.43	12.41	12.70	11.58	10.76	5.41
		T DE STUDENT	0.26	-0.51	-0.42	-0.70	-0.51	-2.14 ^o	-1.45
	<u>I_gA</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-22.87	-22.35	-22.26	-19.36	-16.40	-12.95
DESVIACION TIPICA			12.55	12.93	16.97	17.36	17.03	19.62	23.52
GRUPO 9 N= 8		MEDIA	-17.43	-12.33	-13.51	-10.85	-11.64	-5.90	-2.92
		DESVIACION TIPICA	13.83	6.96	8.09	12.74	10.23	14.59	13.59
		T DE STUDENT	-0.88	-1.92	-1.30	-1.14	-0.68	-0.83	-0.89
<u>I_gM</u>		GRUPO 8 N=13	MEDIA	-21.78	-22.46	-23.38	-17.01	-13.68	-13.89
	DESVIACION TIPICA		9.65	12.08	10.13	11.60	14.59	14.52	12.45
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-26.59	-17.78	-26.59	-17.15	-12.30	-12.63	-2.97
		DESVIACION TIPICA	14.16	19.28	15.46	12.11	10.21	13.00	12.70
		T DE STUDENT	0.88	-0.65	0.55	0.03	-0.22	-0.19	-1.77

• P < 0.05

mayor en el grupo 11 que en el grupo 10 ($p < 0.05$), siendo los descensos medios en este momento de 19.15% en el grupo 10 y de 32.71% en el grupo 11. En el grupo 10 se continúa el descenso hasta las 6 horas, en que el decremento medio es de -20.74% y a partir de las 12 horas ya se observa un ascenso (-18.73%). En el grupo 11 continúa el descenso hasta las 24 horas tras la intervención, siendo el decremento medio en este momento de -35.10%, e iniciándose a partir del tercer día la recuperación (-28.51%). A las 12 horas de la intervención, y en el segundo, tercer y cuarto día postoperatorio se detecta diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$). En el quinto día del estudio no se observa diferencia estadísticamente significativa, aunque los decrementos medios son de -8.94% en el grupo 10 y de -20.39% en el grupo 11 (Tabla 47) (Fig. 43).

4.3.3.1.2.- Sistema del complemento

4.3.3.1.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

El funcionalismo global del sistema del complemento muestra una disminución postoperatoria inmediata mayor en los enfermos del grupo 8 que en los del grupo 9, ya que sus descensos medios son de 28.23% en el primero y de 19.81% en el segundo ($p < 0.05$). Inmediatamente se inicia la recuperación, siendo los decrementos medios a las 6 horas de la intervención de -26.29% en el grupo 8 y de -17.08% en el grupo 9. La recuperación posterior es más notable en el grupo 9, en el que se alcanza el nivel preoperatorio al segundo día de la intervención (+2.68%), mientras que en el grupo 8 se logra un día más tarde (+2.66%). En el quinto día postoperatorio se observan unos incrementos medios de +26.62% en el grupo 8 y de +52.39% en el grupo 9 ($p < 0.05$). Durante el estudio se ha observado además una diferencia significativa entre ambos grupos a las 12 y a las 24 horas de la intervención ($p < 0.05$) (Tabla 48) (Fig. 44).

El factor C3c desciende también inicialmente más en el grupo 8 (-27.60%) que en el grupo 9 (-17.43%), sin embargo no se observa en este momento significación estadística. El inicio de la recuperación se detecta a las 6 horas en los dos grupos, pero de forma más manifiesta en el grupo 9 ya que los decrementos medios son ahora de -27.11% en el grupo 8 y de -15.26% en el

TABLA 47.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes neoplásicos en función de la masa magra corporal.

			MUESTRA							
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7	
			0	6	12	24	48	72	96	
<u>I_gG</u>	GRUPO 10 N=21	MEDIA	-12.11	-12.68	-14.41	-11.18	-11.60	-11.62	-11.28	
		DESVIACION TIPICA	10.16	10.83	11.15	11.68	16.05	14.51	11.79	
	GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-19.21	-14.17	-20.03	-12.85	-11.80	-17.73	-11.81	
		DESVIACION TIPICA	11.69	7.74	10.40	11.35	7.85	11.18	11.65	
		T DE STUDENT	1.55	0.34	1.19	0.33	0.03	1.04	0.10	
	<u>I_gA</u>	GRUPO 10 N=21	MEDIA	-19.15	-20.74	-18.73	-15.66	-14.34	-11.74	-8.94
			DESVIACION TIPICA	12.20	16.81	15.13	13.49	13.00	14.41	13.27
		GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-32.71	-28.71	-33.57	-35.10	-28.51	-28.52	-20.39
			DESVIACION TIPICA	20.75	16.18	15.26	10.42	20.89	14.56	18.33
		T DE STUDENT	2.09 [•]	1.11	2.27 [•]	3.55 ^{••}	2.11 [•]	2.70 [•]	1.79	
<u>I_gM</u>		GRUPO 10 N=21	MEDIA	-19.33	-22.06	-25.64	-24.31	-24.88	-22.88	-18.51
			DESVIACION TIPICA	18.09	18.85	21.45	24.30	23.89	23.24	22.86
		GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-30.69	-34.03	-31.70	-30.81	-26.50	-27.70	-15.51
			DESVIACION TIPICA	23.14	17.92	15.15	12.55	13.60	10.43	20.64
		T DE STUDENT	1.35	1.49	0.71	0.69	0.17	0.54	-0.31	

• p < 0.05

•• p < 0.01

— pacientes con M.M.C. normal
 — pacientes con M.M.C. disminuida
 * $p < 0,05$

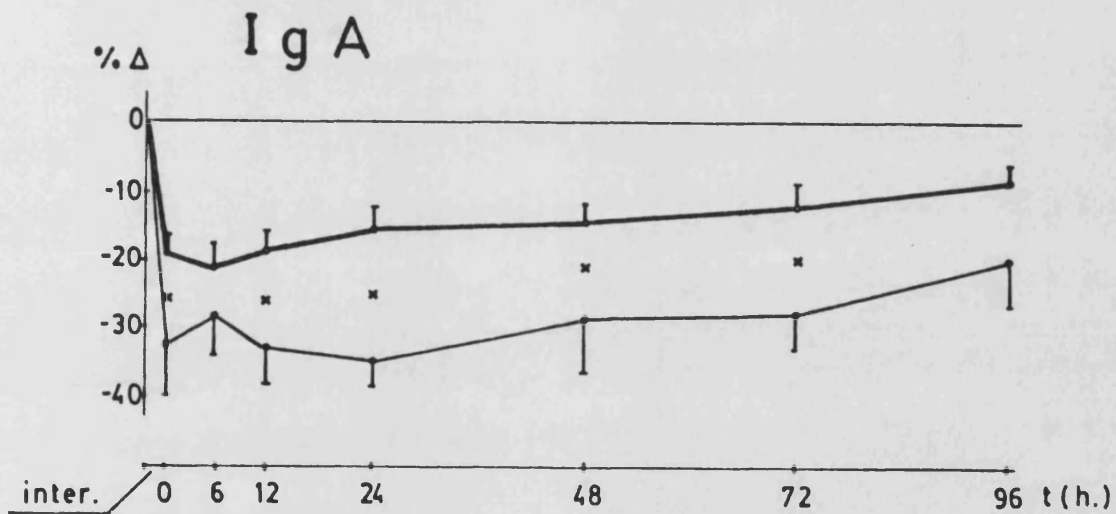


Figura 43.- Evolución postoperatoria de IgA en pacientes neoplásicos en función de la masa magra corporal.

Media y error standard

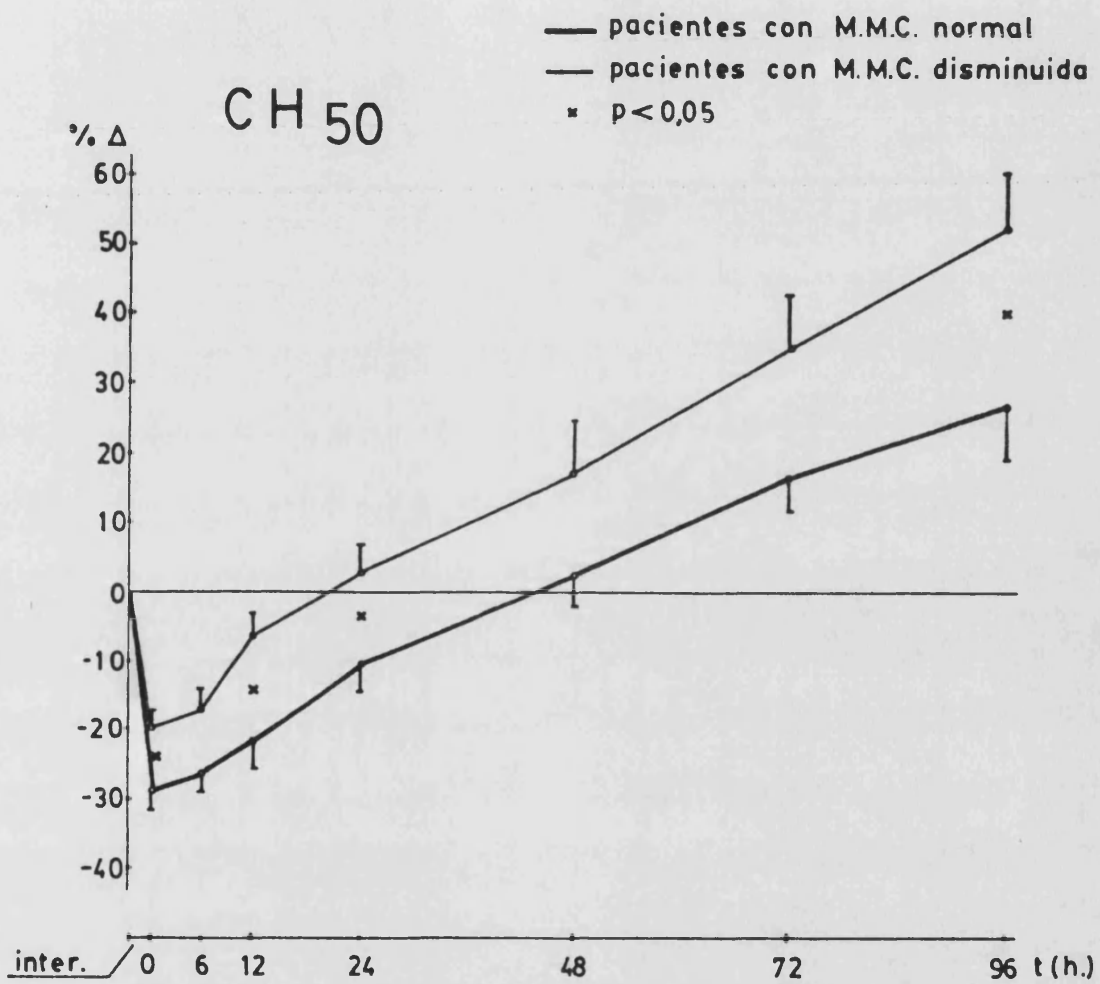


Figura 44.- Evolución postoperatoria de CH₅₀ en pacientes no neoplásicos en función de la masa magra corporal.

Media y error standard

grupo 9, lo cual hace aparecer diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$), que se mantiene a las 12 y a las 24 horas tras la intervención. La situación continúa de forma similar hasta el quinto día postoperatorio en el que se detectan unos incrementos medios de +11.29% en el grupo 8 y de +53.73% en el grupo 9. En los dos últimos días del estudio también se aprecia diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$) (Tabla 48) (Fig. 45).

El factor C4 y el factor Clq descienden inicialmente más en el grupo 9 que en el grupo 8. La diferencia entre ambos no ha sido significativa en el caso de C4, pero sí ha mostrado una ligera significación estadística en el caso de Clq ($p < 0.05$). En el proceso de recuperación que se observa después se ha visto que ambos grupos tienden a aproximarse en sus valores, invirtiéndose incluso la situación con niveles más altos en el grupo 9 que en el grupo 8, observado en el caso del factor C4 al quinto día postoperatorio, y en el caso del factor Clq a partir de las 12 horas tras la intervención. No obstante, salvo el hallazgo anteriormente referido, no se detecta a lo largo del estudio diferencias significativas de comportamiento entre los dos grupos (Tablas 48 y 49).

El factor C3A también desciende más en el grupo 9 que en el grupo 8, siendo sus decrementos medios de -31.28% en el primer caso y de -29.08% en el segundo. La recuperación ya se detecta a las 6 horas del postoperatorio, y en el tercer día se observa una inversión en los valores, siendo de -3.52% en el grupo 8 y de +0.89% en el grupo 9. No se ha observado en ninguna de las tomas realizadas una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 49).

El factor C9 desciende inicialmente más en el grupo 9 que en el grupo 8 aunque de forma no significativa. La recuperación es precoz, detectándose ya a las 6 horas, y en la toma posterior ya se observan unos valores medios de -3.08% en el grupo 8 y de +0.21% en el grupo 9, prosiguiendo en las muestras siguientes una recuperación más notable de C9 en el grupo 9 que en el grupo 8. En el último día del estudio los incrementos medios son de +79.73% en el grupo 8 y de +131.67% en el grupo 9 ($p < 0.05$) (Tabla 49) (Fig. 45).

TABLA 48.— Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes no neoplásicos en función de la masa magra corporal.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>CH50</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-28.23	-26.29	-21.79	-10.76	2.66	16.61	26.62
		DESVIACION TIPICA	9.20	9.99	12.11	13.29	20.49	20.22	22.09
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-19.81	-17.08	-6.27	2.68	17.76	34.82	52.39
		DESVIACION TIPICA	5.83	9.33	11.47	10.96	19.38	22.82	23.16
		T DE STUDENT	-2.21*	-2.00	-2.77*	-2.28*	-1.59	-1.81	-2.43*
	<u>C3c</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-27.60	-27.11	-25.74	-13.05	-5.95	2.91
DESVIACION TIPICA			13.19	10.76	15.92	13.67	25.07	21.13	26.26
GRUPO 9 N= 8		MEDIA	-17.43	-15.26	-5.58	1.19	12.10	30.73	53.73
		DESVIACION TIPICA	8.43	8.18	17.75	15.40	27.91	30.37	44.93
		T DE STUDENT	-1.85	-2.54*	-2.56*	-2.10*	-1.46	-2.35*	-2.60*
<u>C4</u>		GRUPO 8 N=13	MEDIA	-15.76	-19.75	-11.80	-5.74	5.00	12.18
	DESVIACION TIPICA		10.51	7.85	7.28	10.05	8.11	12.71	13.53
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-22.48	-25.97	-15.29	-6.14	2.27	11.07	26.42
		DESVIACION TIPICA	12.26	20.78	22.75	27.25	21.29	24.11	33.29
		T DE STUDENT	1.27	0.93	0.49	0.05	0.39	0.13	-1.24

*p < 0.05

TABLA 49.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de Clq, CeA y C9 en pacientes no neoplásicos en función de la masa magra corporal.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1a</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-7.27	-6.56	-5.69	-4.29	-1.23	3.20	7.25
		DESVIACION TIPICA	3.45	3.71	7.03	7.28	7.42	9.05	9.94
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-11.50	-8.93	-4.39	0.32	1.29	8.52	7.76
		DESVIACION TIPICA	4.56	5.05	5.77	5.73	7.95	15.57	7.65
	T DE STUDENT		2.29*	1.18	-0.42	-1.45	-0.70	-0.94	-0.12
	<hr/>								
<u>C3A</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-29.08	-24.33	-20.37	-12.10	-3.52	13.43	28.99
		DESVIACION TIPICA	12.15	11.83	13.26	16.95	17.18	26.77	34.77
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-31.28	-24.76	-23.94	-13.92	0.89	17.65	26.73
		DESVIACION TIPICA	16.70	12.83	13.47	21.89	26.98	22.86	19.78
	T DE STUDENT		0.33	0.07	0.56	0.20	-0.43	-0.35	0.16
	<hr/>								
<u>C9</u>	GRUPO 8 N=13	MEDIA	-22.63	-14.61	-3.08	12.28	44.41	65.56	79.73
		DESVIACION TIPICA	12.60	14.90	21.68	24.04	36.80	32.28	41.99
	GRUPO 9 N= 8	MEDIA	-26.21	-21.97	0.21	20.29	60.72	105.02	131.67
		DESVIACION TIPICA	17.42	13.33	23.23	28.25	43.20	55.36	49.12
	T DE STUDENT		0.52	1.09	-0.31	-0.66	-0.88	-1.96	-2.45*

* p < 0.05

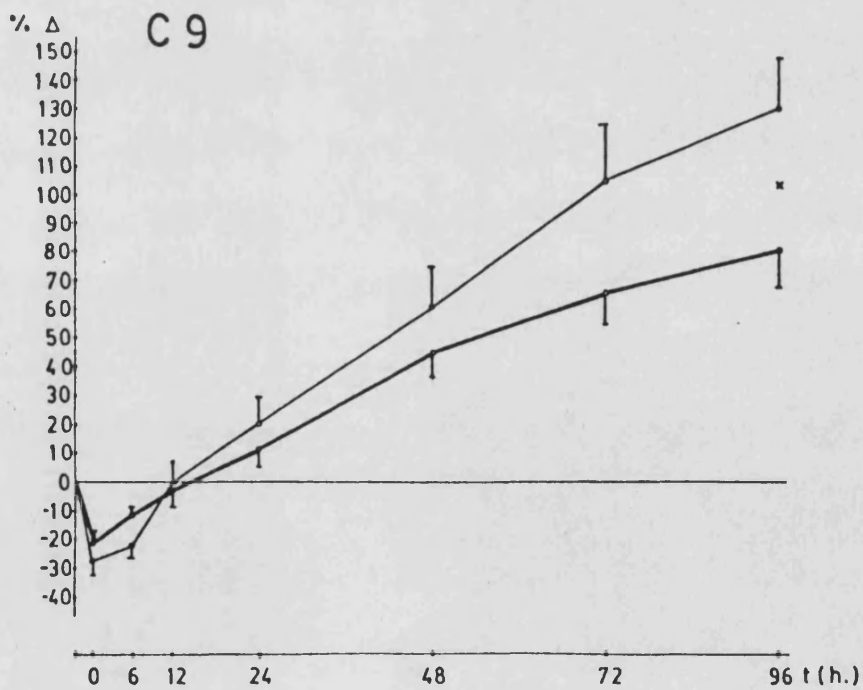
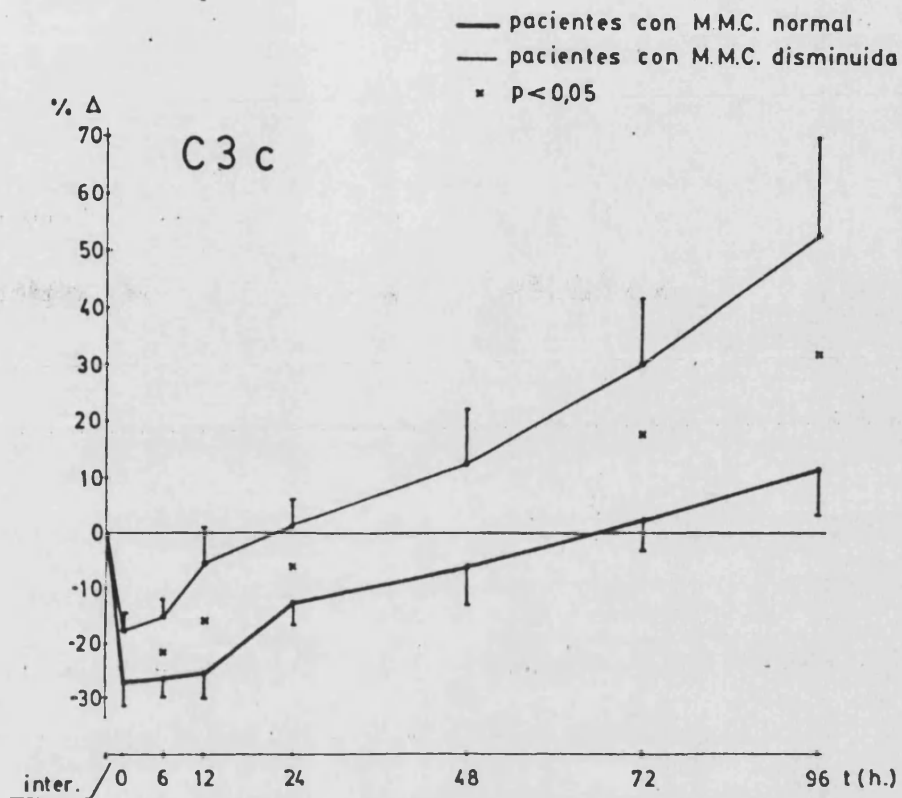


Figura 45.- Evolución postoperatoria de C3c y C9 en pacientes no neoplásicos en función de la masa magra corporal.

Media y error standard

4.3.3.1.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

El funcionalismo global del complemento desciende inmediatamente a la intervención más en el grupo 11 que en el grupo 10, manteniéndose durante todo el estudio en niveles medios inferiores en el grupo 11, pero sin manifestarse en ninguna de las muestras obtenidas una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 50).

El factor C3c sufre un descenso postoperatorio de 24.65% en el grupo 10 y de 32.07% en el grupo 11 (no significativo). A las 6 horas los decrementos medios de C3c son de -23.48% en el grupo 10 y de -35.73% en el grupo 11, lo cual hace aparecer en esta muestra una significación estadística entre los dos grupos ($p < 0.05$). En el grupo 10 se observa una prolongación del descenso de C3c hasta las 24 horas tras la operación (-28.01%), mientras que en el grupo 11 se inicia la recuperación a las 12 horas (-34.06%). En el cuarto día postoperatorio se observan todavía unos niveles medios de C3c inferiores en el grupo 11 (-17.83%) que en el grupo 10 (-13.26%), pero al día siguiente la situación ya es distinta, siendo los decrementos medios de -10.44% en el grupo 10 y de -7.38% en el grupo 11. No se observa, salvo en la muestra referida anteriormente, diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 50).

Los factores C4 y Clq muestran ambos un comportamiento similar. Descienden inmediatamente tras la intervención en mayor grado en el grupo 11 que en el grupo 10. El descenso de C4 se prolonga en ambos grupos hasta las 12 horas tras la intervención, iniciándose a partir del segundo día la recuperación, mientras que el factor Clq se muestra durante las primeras 12 horas en un decremento medio alrededor de -11% en el grupo 10 y alrededor de -20% en el grupo 11, iniciándose también la recuperación al segundo día postoperatorio. Durante los tres primeros días que siguen a la intervención se ha observado en todas las muestras diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0.05$). Esta diferencia desaparece en los dos últimos días del estudio, detectando el quinto día unos incrementos medios de C4 de +1.48% en el grupo 10 y de +1.68% en el grupo 11, y unos decrementos medios de Clq de -1.95% en el grupo 10 y de -7.21% en el grupo 11 (Tablas 50 y 51) (Fig. 46).

TABLA 50.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes neoplásicos en función de la masa magra corporal.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>CH50</u>	GRUPO 10 N=21	MEDIA	-28.75	-29.66	-27.59	-23.71	-17.29	-10.23	-5.44
		DESVIACION TIPICA	10.44	10.10	11.77	12.39	14.65	16.59	19.07
	GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-35.11	-35.67	-33.20	-28.03	-21.28	-15.02	-8.04
		DESVIACION TIPICA	15.16	7.27	5.14	9.53	13.70	17.70	18.80
		T DE STUDENT	1.24	1.49	1.26	0.86	0.64	0.66	0.32
	<u>C3c</u>	GRUPO 10 N=21	MEDIA	-24.65	-23.48	-25.65	-28.01	-20.20	-13.26
DESVIACION TIPICA			11.36	10.08	11.34	15.53	17.24	18.92	21.64
GRUPO 11 N= 8		MEDIA	-32.07	-35.73	-34.06	-31.10	-25.74	-17.83	-7.38
		DESVIACION TIPICA	21.24	13.65	10.42	14.93	18.09	23.61	25.48
		T DE STUDENT	1.17	2.54 [•]	1.76	0.47	0.74	0.52	-0.31
<u>C4</u>		GRUPO 10 N=21	MEDIA	-16.81	-17.17	-18.68	-15.55	-9.68	-4.90
	DESVIACION TIPICA		8.50	8.98	12.69	12.60	11.20	12.33	15.92
	GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-27.27	-31.28	-33.68	-27.78	-24.18	-7.30	1.68
		DESVIACION TIPICA	14.04	14.71	13.34	16.80	16.13	24.69	22.26
		T DE STUDENT	2.35 [•]	3.02 ^{••}	2.71 [•]	2.05 [•]	2.64 [•]	0.33	-0.03

• p < 0.05

•• p < 0.01

TABLA 51.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de C1q, C3a y C9 en pacientes neoplásicos en función de la masa magra corporal.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1a</u>	GRUPO 10 N=21	MEDIA	-11.84	-10.94	-11.33	-10.15	-5.79	-4.07	-1.95
		DESVIACION TIPICA	7.99	8.44	9.17	10.68	9.17	9.93	9.66
	GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-19.60	-20.57	-20.35	-18.56	-17.16	-12.04	-7.21
		DESVIACION TIPICA	9.67	7.30	6.16	6.39	8.17	14.69	14.39
		T DE STUDENT	2.12°	2.75°	2.48°	2.02°	2.96**	1.62	1.09
	<u>C3A</u>	GRUPO 10 N=21	MEDIA	-27.94	-27.95	-28.64	-26.81	-19.67	-9.75
DESVIACION TIPICA			13.07	12.74	11.93	14.68	13.95	17.43	18.58
GRUPO 11 N= 8		MEDIA	-35.50	-28.50	-25.02	-17.17	-7.93	4.43	23.77
		DESVIACION TIPICA	15.89	12.78	20.22	21.70	16.32	24.26	24.15
		T DE STUDENT	1.26	0.10	-0.57	-1.32	-1.86	-1.68	-3.22**
<u>C9</u>		GRUPO 10 N=21	MEDIA	-20.86	-17.39	-12.55	-2.92	17.26	25.76
	DESVIACION TIPICA		9.87	11.69	13.63	19.65	35.60	39.22	44.38
	GRUPO 11 N= 8	MEDIA	-29.31	-28.25	-19.98	-0.74	15.34	38.87	52.61
		DESVIACION TIPICA	13.71	6.75	15.95	27.03	35.93	50.27	44.61
		T DE STUDENT	1.77	2.39°	1.21	-0.23	0.12	-0.72	-0.87

°p < 0.05

**p < 0.01

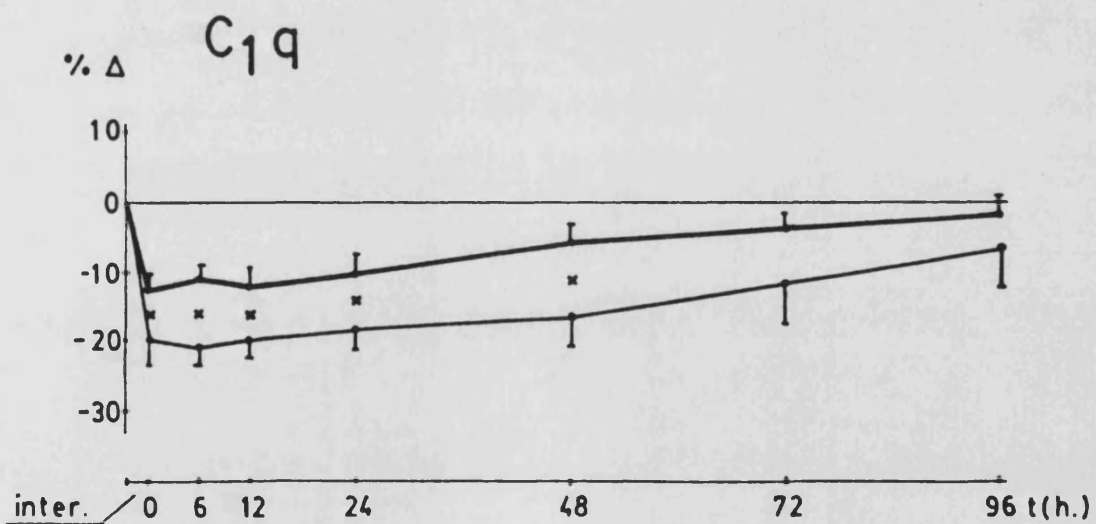
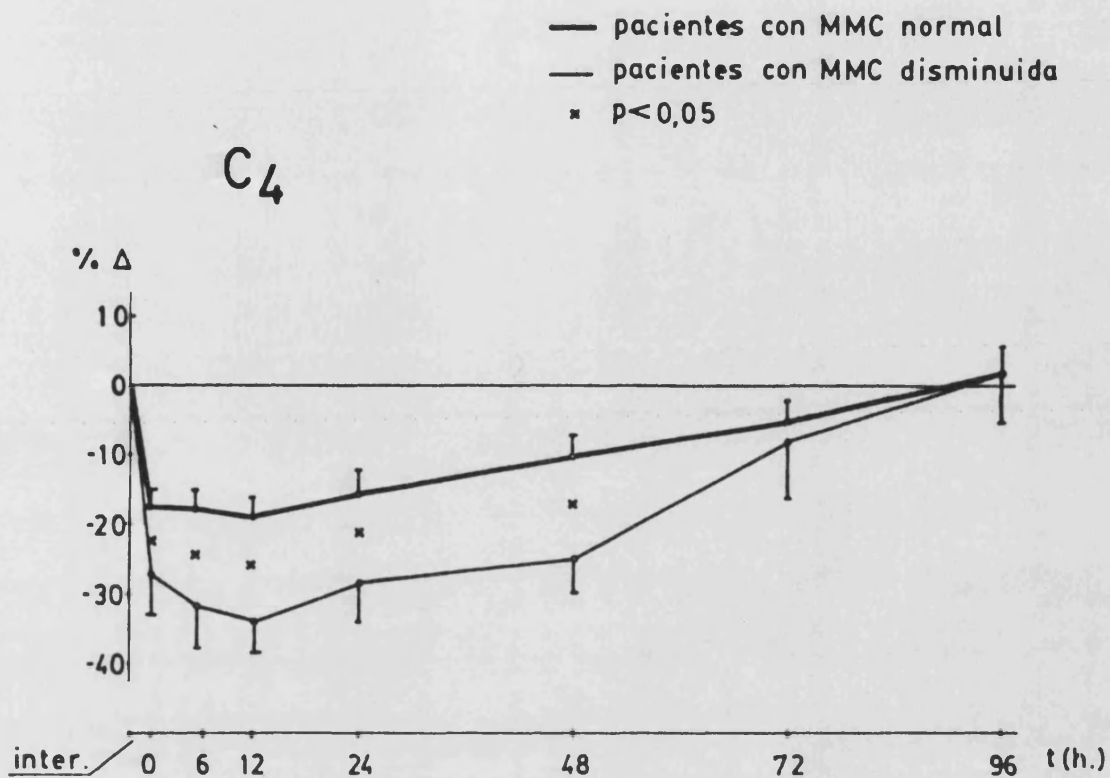


Figura 46.- Evolución postoperatoria de C₄ y C_{1q} en pacientes neoplásicos en función de la masa magra corporal.

Media y error standard

El factor C3A desciende inicialmente más en el grupo 11 que en el grupo 10 (-27.94% y -35.50% respectivamente) aunque de forma no significativa. El descenso se prolonga en el grupo 10 hasta las 12 horas tras la intervención, mientras que la recuperación se observa en el grupo 11 a las 6 horas, por lo que el decremento relativo medio detectado a las 12 horas en el grupo 10 ya es más alto que el del grupo 11 (-28.64% y -25.02% respectivamente). A partir de este momento se observa la recuperación en los dos grupos aunque más notablemente en el grupo 11, siendo en el último día los valores medios de -4.30% en el grupo 10 y de +23.77% en el grupo 11 ($p < 0.01$). No obstante no había sido observada hasta este momento diferencia significativa entre ambos grupos (Tabla 51).

El factor C9 desciende tras la intervención más en el grupo 11 que en el grupo 10, aunque tampoco de forma significativa. En la muestra siguiente, obtenida a las 6 horas tras la intervención, se observa en los dos grupos el inicio de la recuperación, siendo ésta algo más notable en el grupo 10 que en el grupo 11 y dando lugar en este momento a una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$) pero que desaparece en las muestras obtenidas después. En los dos últimos días del estudio se observan unos incrementos medios superiores en el grupo 11 que en el grupo 10, aunque desprovistos de significación estadística (Tabla 51).

4.3.3.2.- Transferrina sérica

Estudiando el comportamiento postoperatorio de las diferentes variables en función del nivel sérico preoperatorio de transferrina hemos obtenido los siguientes resultados.

4.3.3.2.1.- Inmunoglobulinas

4.3.3.2.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

No hemos detectado diferencias significativas de comportamiento postoperatorio de las inmunoglobulinas G, A y M entre los grupos 12 y 13 en ninguna de las muestras obtenidas (Tabla 52).

TABLA 52.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes no neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>I_gG</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-19.54	-12.77	-16.62	-16.03	-11.77	-16.00	-12.85
		DESVIACION TIPICA	9.50	12.73	12.40	13.29	10.64	13.97	13.58
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-17.86	-22.17	-23.08	-12.78	-14.87	-12.73	-9.09
		DESVIACION TIPICA	5.37	8.95	8.70	13.89	11.30	13.69	8.60
		T DE STUDENT	-0.39	1.57	1.11	-0.47	0.56	-0.46	-0.60
	<u>I_gA</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-22.94	-19.38	-18.72	-17.24	-14.59	-9.78
DESVIACION TIPICA			13.55	10.81	14.10	14.18	14.45	18.29	20.44
GRUPO 13 N= 6		MEDIA	-15.44	-16.42	-19.46	-13.32	-14.56	-11.48	-4.56
		DESVIACION TIPICA	11.04	14.52	16.64	20.39	16.26	17.90	21.00
		T DE STUDENT	-1.15	-0.49	0.10	-0.48	0.00	0.18	-0.49
<u>I_gM</u>		GRUPO 12 N=15	MEDIA	-22.00	-19.21	-24.27	-17.04	-13.00	-13.74
	DESVIACION TIPICA		11.83	15.50	13.57	12.37	14.06	14.59	14.59
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-27.64	-24.34	-25.43	-17.12	-13.55	-12.57	-12.25
		DESVIACION TIPICA	10.76	14.51	9.40	10.22	10.34	12.27	9.89
		T DE STUDENT	0.96	0.66	0.18	0.01	0.08	-0.17	0.58

4.3.3.2.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

La inmunoglobulina G y la inmunoglobulina A descienden inicialmente más en el grupo 14 que en el grupo 15, mientras que la inmunoglobulina M desciende más en este último que en el primero. Sin embargo no existe en ningún caso diferencia significativa entre los dos grupos. En las muestras posteriores se observa una recuperación más firme en el grupo 14 que en el grupo 15, siendo destacable el hecho de que los decrementos medios de las tres inmunoglobulinas en el último día del estudio son más altos en el grupo 15 que en el grupo 14.

La inmunoglobulina G muestra unos decrementos medios en el quinto día de -8.75% en el grupo 14 y de -13.92% en el grupo 15, la inmunoglobulina A de -9.28% en el grupo 14 y de -14.73% en el grupo 15, y la inmunoglobulina M de -12.24% en el grupo 14 y de -22.76% en el grupo 15.

Unicamente la inmunoglobulina G ha mostrado en la muestra obtenida al tercer día postoperatorio una diferencia significativa entre ambos grupos pero de forma aislada ($p < 0.05$). Las dos inmunoglobulinas restantes no han evidenciado en ninguna de las tomas realizadas diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 53).

4.3.3.2.2.- Sistema del complemento

4.3.3.2.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

No se ha observado en el estudio postoperatorio del sistema del complemento en ningún caso una diferencia significativa de comportamiento entre los grupos 12 y 13 (Tablas 54 y 55).

4.3.3.2.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

El funcionalismo de la vía clásica del complemento muestra inicialmente un descenso similar, con unos decrementos medios de -30.54% en el grupo 14 y de -30.47% en el grupo 15. Durante las primeras 12 horas se mantienen ambos grupos en una situación parecida con leves oscilaciones a partir de estos dos

TABLA 53.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>IgG</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-15.52	-13.31	-13.65	-7.95	-5.17	-9.05	-8.75
		DESVIACION TIPICA	7.75	9.63	8.64	11.39	11.33	14.36	9.51
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-12.71	-12.88	-18.12	-15.09	-17.71	-17.28	-13.92
		DESVIACION TIPICA	13.31	10.51	12.83	10.72	14.05	12.27	13.03
		T DE STUDENT	-0.66	-0.11	1.05	1.68	2.54*	1.60	1.17
	<hr/>								
<u>IgA</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-24.97	-26.68	-27.24	-22.91	-15.40	-13.41	-9.28
		DESVIACION TIPICA	14.92	19.97	15.23	15.86	15.57	19.73	19.89
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-20.94	-19.45	-18.70	-19.26	-20.90	-19.13	-14.73
		DESVIACION TIPICA	17.13	12.74	16.69	14.74	17.49	11.54	9.65
		T DE STUDENT	-0.65	-1.13	-1.39	-0.62	0.86	0.93	0.91
	<hr/>								
<u>IgM</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-20.02	-27.62	-25.62	-22.49	-21.44	-20.04	-12.24
		DESVIACION TIPICA	11.68	17.78	18.19	18.90	21.34	19.21	21.00
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-24.74	-23.25	-28.90	-29.48	-28.95	-28.10	-22.76
		DESVIACION TIPICA	25.60	20.50	21.60	23.87	21.14	21.16	22.29
		T DE STUDENT	0.61	-0.59	0.43	0.84	0.92	1.03	1.26

* P < 0.05

TABLA 54.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes no neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>CH50</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-26.10	-22.93	-15.26	-4.21	9.91	24.88	38.24
		DESVIACION TIPICA	9.67	11.59	15.64	15.84	24.41	26.46	28.69
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-22.33	-22.41	-17.43	-9.22	4.67	20.22	31.93
		DESVIACION TIPICA	6.58	8.14	8.80	6.84	9.43	9.40	15.32
		T DE STUDENT	-0.84	-0.10	0.31	0.71	0.49	0.40	0.49
	<hr/>								
<u>C3c</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-25.35	-23.91	-20.29	-8.37	-0.12	11.03	24.97
		DESVIACION TIPICA	14.10	11.23	20.63	17.59	30.25	31.90	39.39
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-19.65	-19.32	-12.48	-5.78	3.56	19.72	33.68
		DESVIACION TIPICA	6.12	11.21	14.04	10.49	19.30	15.43	41.71
		T DE STUDENT	-0.91	-0.81	-0.81	-0.32	-0.26	-0.61	-0.43
	<hr/>								
<u>C4</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-16.28	-20.72	-12.69	-2.40	6.94	12.33	17.60
		DESVIACION TIPICA	11.77	15.59	15.96	18.39	13.89	17.97	23.26
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-23.43	-25.62	-14.22	-14.63	-3.51	10.32	19.23
		DESVIACION TIPICA	9.70	10.80	13.28	16.02	13.87	17.79	25.89
		T DE STUDENT	1.26	0.67	0.20	1.36	1.48	0.22	-0.13

TABLA 55.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de C1q, C3A y C9 en pacientes no neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

			MUESTRA						
			1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-9.46	-8.98	-5.60	-5.33	-2.74	0.20	4.94
		DESVIACION TIPICA	5.05	6.62	9.13	10.67	7.50	9.75	11.94
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-9.46	-9.01	-9.05	-3.55	2.88	8.50	8.66
		DESVIACION TIPICA	6.39	3.16	4.19	7.70	9.57	7.27	7.56
		T DE STUDENT	0.00	0.01	0.85	-0.35	-1.36	-1.79	-0.68
	<hr/>								
<u>C3A</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-35.43	-27.29	-25.60	-17.81	-4.33	12.79	22.70
		DESVIACION TIPICA	17.21	14.94	14.10	17.18	16.91	19.88	19.66
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-23.16	-18.07	-12.26	0.21	4.23	38.46	50.74
		DESVIACION TIPICA	9.55	17.74	21.44	24.24	19.01	41.32	54.67
		T DE STUDENT	-1.57	-1.15	-1.59	-1.82	-0.96	-1.82	-1.64
	<hr/>								
<u>C9</u>	GRUPO 12 N=15	MEDIA	-24.00	-16.17	-7.28	15.49	40.59	77.63	86.65
		DESVIACION TIPICA	12.49	19.16	19.75	18.95	26.68	41.55	47.42
	GRUPO 13 N= 6	MEDIA	-16.17	-16.83	4.04	20.09	62.09	104.06	114.17
		DESVIACION TIPICA	8.54	9.86	27.89	24.54	40.13	34.30	32.40
		T DE STUDENT	-1.34	0.08	-1.00	-0.44	-1.36	-1.31	-1.24

valores anteriores. Sin embargo a partir del segundo día postoperatorio la recuperación de los niveles medios de complemento es más firme en el grupo 14 que en el grupo 15, observándose unos decrementos medios de -20.09% en el primero y de -29.40% en el segundo ($p < 0.05$), continuando en el tercer día una diferencia similarmente significativa. Al cuarto día postoperatorio los decrementos medios son de -1.75% en el grupo 14 y de -20.70% en el grupo 15 ($p < 0.01$), y el quinto día persiste esta diferencia con unos valores medios de +5.03% en el grupo 14 y de -16.60% en el grupo 15 ($p < 0.01$) (Tabla 56) (Fig. 47).

El factor C3c muestra en la primera toma postoperatoria una mayor descenso en el grupo 15 que en el grupo 14 aunque no es significativa. El descenso se prolonga hasta las 12 horas en el grupo 14 y hasta las 24 horas en el grupo 15, alcanzándose en estas muestras los decrementos medios más elevados, que son de -27.33% y de -33.54% respectivamente. La recuperación que acontece en el grupo 14 es más firme alcanzándose el nivel preoperatorio al cuarto día de la intervención, y apareciendo en esta toma la primera diferencia significativa entre ambos grupos, con unos decrementos medios de -1.57% en el grupo 14 y de -26.61% en el grupo 15 ($p < 0.001$). En el quinto día postoperatorio persiste la diferencia entre los dos grupos siendo sus valores medios de +4.04% en el grupo 14 y de -22.32% en el grupo 15 ($p < 0.001$) (Tabla 56) (Fig. 48).

El factor C4 muestra inicialmente un mayor descenso en el grupo 15 que en el grupo 14, pero tampoco es significativo, siendo los decrementos medios de -15.49% en el segundo y de -23.62% en el primero. El descenso se prolonga hasta las 6 horas en el grupo 14 y hasta las 12 horas en el grupo 15, apareciendo en esta muestra diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0.05$), siendo los decrementos medios de -16.64% en el grupo 14 y de -28.59% en el grupo 15. En las muestras posteriores se observan repetidamente niveles inferiores en el grupo 15 aunque desprovistos de significación estadística. En el último día del estudio los valores medios hallados son de +5.78% en el grupo 14 y de -2.43% en el grupo 15 (Tabla 56) (Fig. 49).

El factor Clq muestra un mayor descenso postoperatorio inmediato en el grupo 15 que en el grupo 14 aunque no se ve acompañado de significación estadística. Durante todo el resto del estudio permanece más descendido en el grupo 15 que en el grupo 14. El primer día postoperatorio no aparecen diferencias

TABLA 56.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

			MUESTRA							
			1	2	3	4	5	6	7	
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96	
<u>CH50</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-30.54	-31.96	-29.53	-20.09	-11.33	-1.75	5.03	
		DESVIACION TIPICA	6.25	6.92	7.08	9.46	9.56	10.67	11.30	
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-30.47	-30.72	-28.77	-29.40	-24.99	-20.70	-16.60	
		DESVIACION TIPICA	15.95	11.81	13.15	12.05	15.20	16.78	18.84	
		T DE STUDENT	-0.01	-0.33	-0.18	2.22 [•]	2.77 [•]	3.47 ^{••}	3.58 ^{••}	
	<u>C3c</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-24.46	-26.99	-27.33	-23.84	-15.52	-1.57	4.04
			DESVIACION TIPICA	6.53	11.40	10.37	11.50	12.87	6.84	13.18
		GRUPO 15 N=15	MEDIA	-28.79	-26.75	-28.57	-33.54	-27.53	-26.61	-22.32
			DESVIACION TIPICA	19.84	13.36	12.81	17.02	19.44	21.45	22.53
		T DE STUDENT	0.75	-0.05	0.28	1.72	1.88	4.03 ^{•••}	3.68 ^{•••}	
<u>C4</u>		GRUPO 14 N=14	MEDIA	-15.49	-17.25	-16.64	-14.10	-9.07	-1.07	5.78
			DESVIACION TIPICA	10.43	11.19	11.17	11.81	12.10	12.64	13.11
		GRUPO 15 N=15	MEDIA	-23.62	-24.62	-28.59	-23.42	-17.99	-9.76	-2.43
			DESVIACION TIPICA	10.72	12.74	14.89	16.08	14.84	18.83	20.64
		T DE STUDENT	2.00	1.59	2.35 [•]	1.71	1.70	1.40	1.22	

• p < 0.05

•• p < 0.01

••• p < 0.001

TABLA 57.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de Clq, C3A y C9 en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-11.17	-10.89	-10.28	-6.80	-3.45	0.98	2.43
		DESVIACION TIPICA	5.36	7.96	8.70	8.76	7.99	9.65	9.95
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-16.60	-16.12	-17.12	-17.76	-14.04	-13.04	-8.84
		DESVIACION TIPICA	11.02	9.57	8.73	8.89	9.47	9.80	9.90
	T DE STUDENT		1.61	1.54	2.04	3.22**	3.13**	3.74***	2.95**
<u>C3A</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-30.55	-27.10	-22.57	-16.26	-7.78	4.34	15.92
		DESVIACION TIPICA	10.14	10.89	13.72	15.32	12.19	17.94	20.50
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-29.54	-29.03	-32.38	-31.52	-24.52	-15.35	-8.20
		DESVIACION TIPICA	17.30	14.21	14.17	16.05	13.93	18.15	20.64
	T DE STUDENT		-0.18	0.39	1.82	2.52*	3.31**	2.83**	3.04**
<u>C9</u>	GRUPO 14 N=14	MEDIA	-21.93	-20.67	-10.26	3.81	32.42	51.53	66.11
		DESVIACION TIPICA	6.92	10.92	13.11	18.88	37.14	46.41	44.73
	GRUPO 15 N=15	MEDIA	-24.37	-20.12	-18.65	-8.04	2.08	8.70	16.70
		DESVIACION TIPICA	14.72	12.24	14.92	23.06	27.07	25.92	29.67
	T DE STUDENT		0.54	-0.12	1.55	1.45	2.44*	2.99**	3.40**

*p < 0.05

**p < 0.01

***p < 0.001

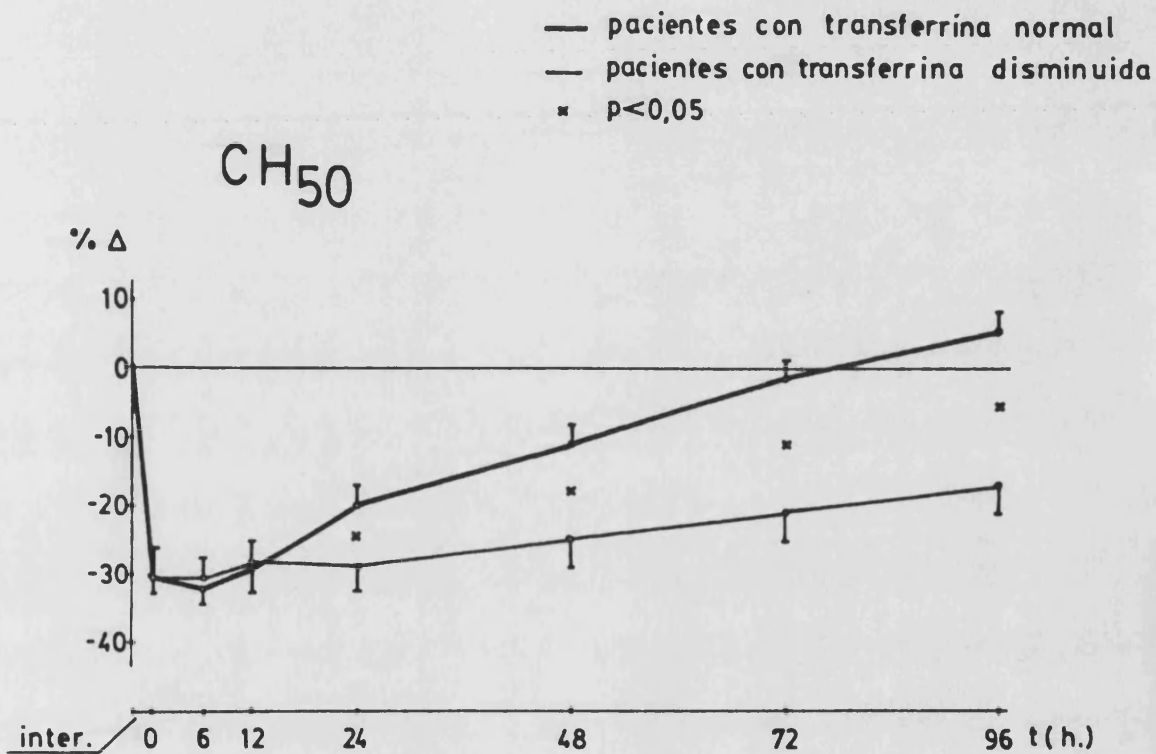


Figura 47.- Evolución postoperatoria CH₅₀ en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

Media y error standard

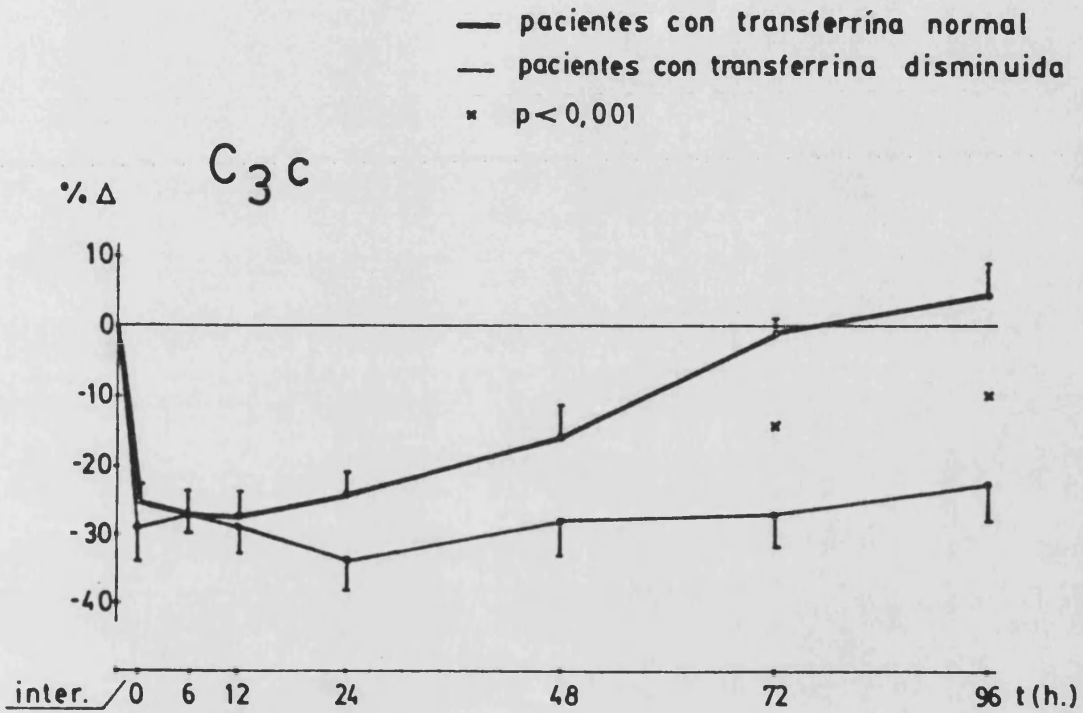


Figura 48.- Evolución postoperatoria C_{3c} en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

Media y error standard

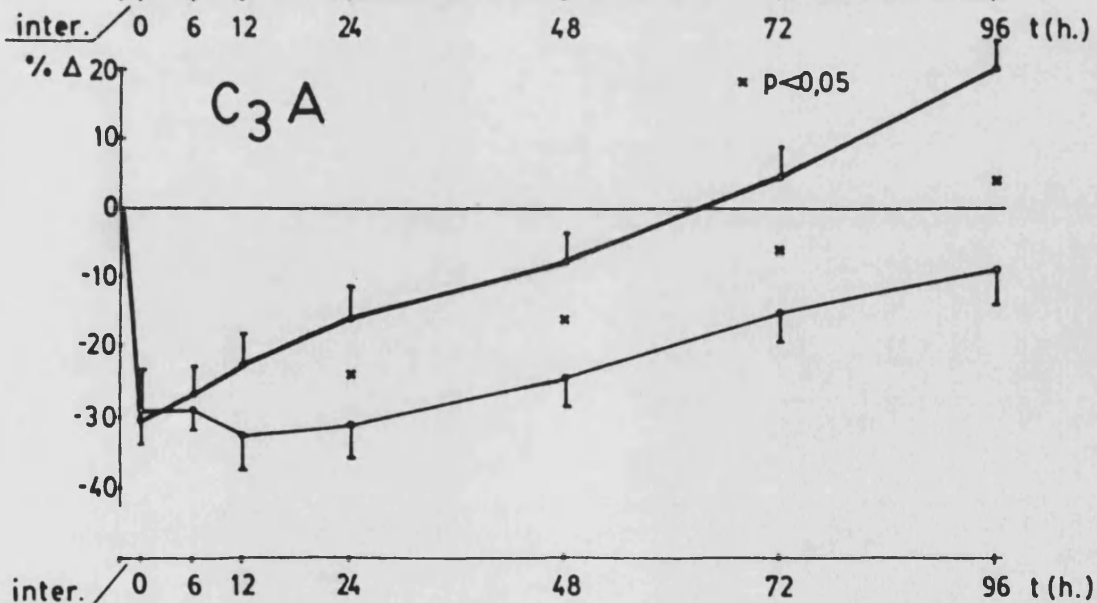
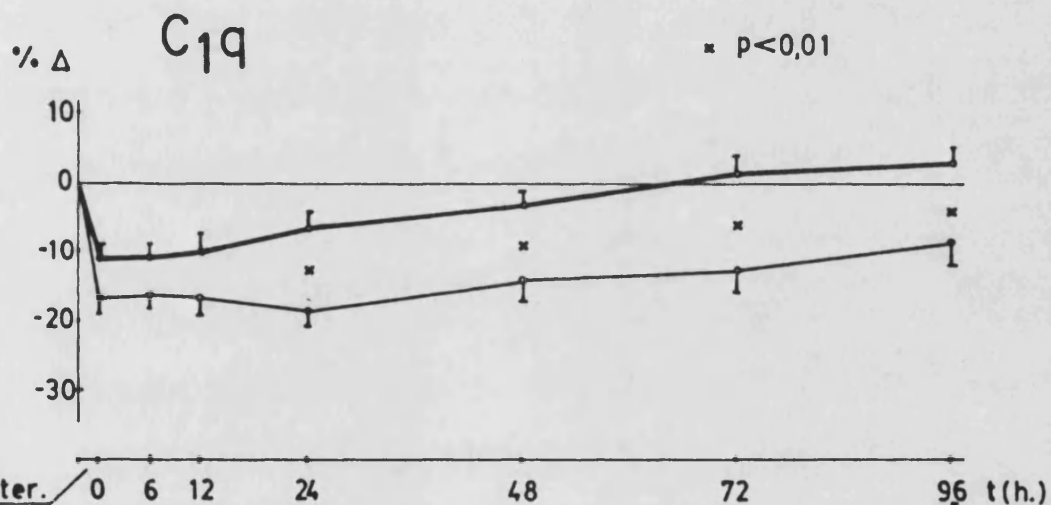
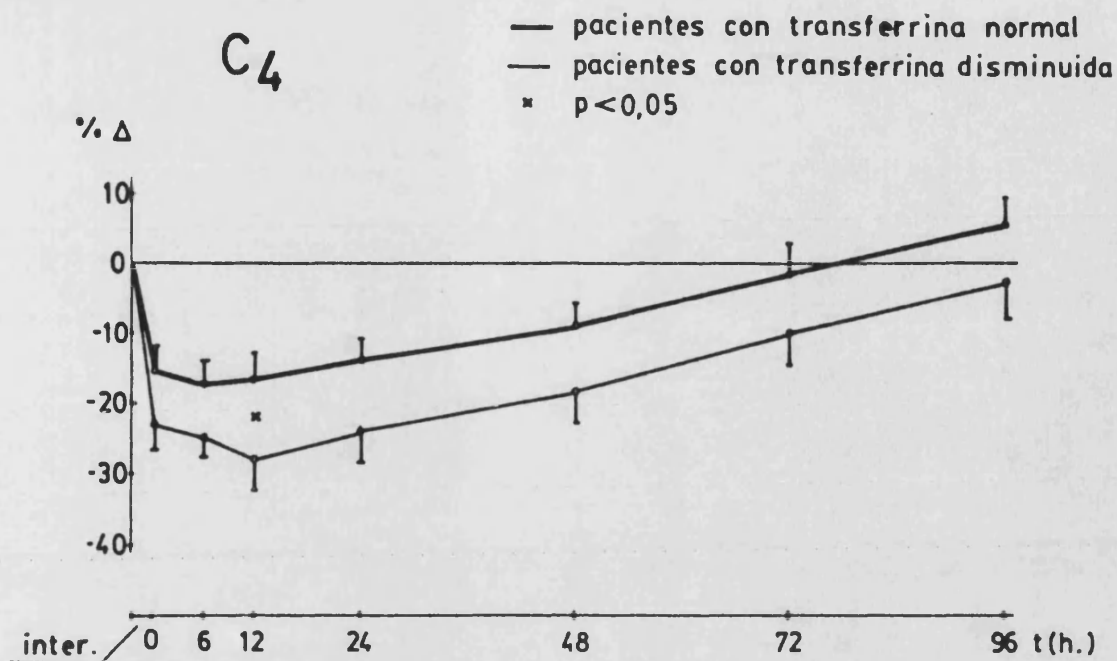


Figura 49.- Evolución postoperatoria de C₄, C_{1q} y C_{3A} en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

Media y error standard

significativas entre los dos grupos. En el segundo día se detectan unos decrementos medios de -6.80% en el grupo 14 y de -17.76% en el grupo 15 ($p < 0.01$). El tercer día persiste este nivel de significación estadística, el cual se ve incrementado en el cuarto día a $p < 0.001$ al encontrar unos valores medios de +0.98% en el grupo 14 y de -13.04% en el grupo 15. El quinto día sin embargo los valores medios son de +2.43% en el grupo 14 y de -8.84% en el grupo 15, descendiendo el nivel de significación a $p < 0.01$ (Tabla 57) (Fig. 49).

El factor C3A muestra de forma inmediata a la intervención un descenso de 30.55% en el grupo 14 y de 29.54% en el grupo 15, lo cual no es estadísticamente significativo. En el grupo 14 se inicia la recuperación a las 6 horas con un decremento medio de -27.10%, mientras que en el grupo 15 persiste el descenso hasta las 12 horas tras la intervención, en que se detecta un decremento medio de -32.38%. Durante el primer día postoperatorio no se observan diferencias significativas entre ambos grupos, pero en el segundo día ya aparecen al encontrar unos decrementos medios de -16.26% en el grupo 14 y de -31.52% en el grupo 15 ($p < 0.05$). En el tercer día se incrementa esta diferencia al obtener unos valores medios de -7.78% en el grupo 14 y de -24.52% en el grupo 15 ($p < 0.01$). Los dos últimos días del estudio persiste este nivel de significación, observándose al quinto día unos valores medios de +15.92% en el grupo 14 y de -8.20% en el grupo 15 ($p < 0.01$) (Tabla 57) (Fig. 49).

El factor C9 desciende inicialmente más en el grupo 15 que en el grupo 14. Tampoco en este caso se observa sin embargo diferencia significativa en este momento. A las 6 horas la recuperación de los niveles de C9 ya se detecta en ambos grupos, pero durante los dos primeros días del postoperatorio no existe diferencia significativa entre los dos. En el tercer día los incrementos medios son de +32.42% en el grupo 14 y de +2.08% en el grupo 15 ($p < 0.05$). Los dos últimos días del estudio aumenta el nivel de significación estadística a $p < 0.01$, observándose en la última muestra efectuada unos incrementos medios de +66.11% en el grupo 14 y de +16.70% en el grupo 15 (Tabla 57) (Fig. 50).

4.3.4.- Duración de la intervención quirúrgica

El estudio de la influencia de la duración del acto quirúrgico en el comportamiento inmunitario humoral postoperatorio

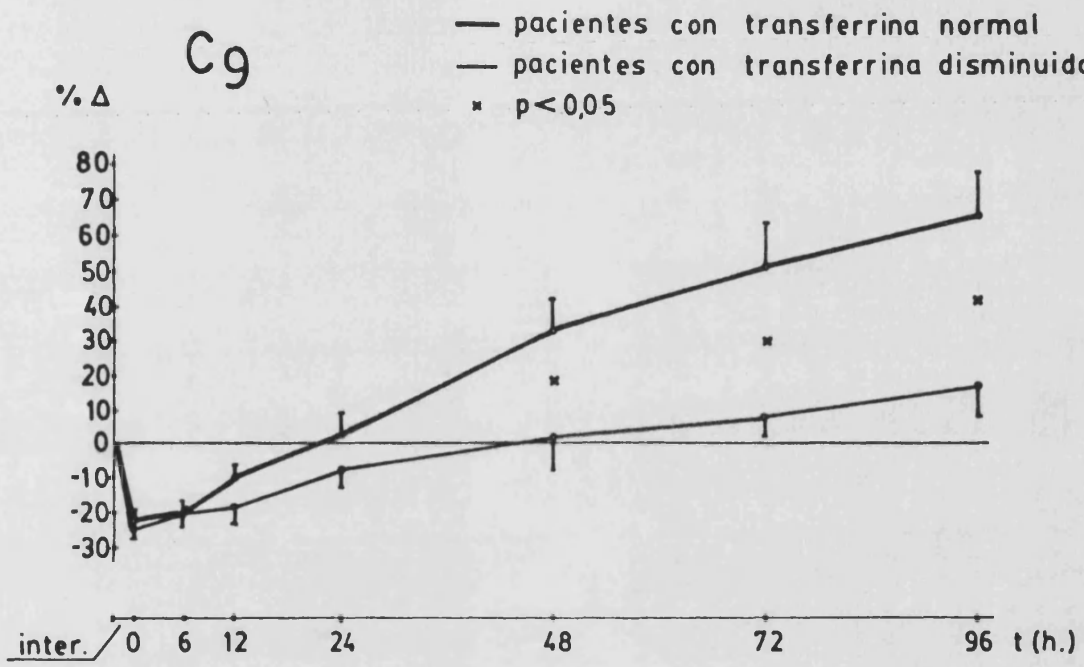


Figura 50.- Evolución postoperatoria de C₉ en pacientes neoplásicos en función de la transferrinemia preoperatoria.

Media y error standard

nos ha llevado a los siguientes resultados.

4.3.4.1.- Inmunoglobulinas

4.3.4.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

De forma inmediata a la intervención quirúrgica se detecta un mayor descenso en los pacientes del grupo 17 que en los del grupo 16. La inmunoglobulina G desciende en los enfermos del grupo 16 en un valor de 12.95% y en los del grupo 17 en un 19.01%, la inmunoglobulina A 15.94% en el grupo 16 y 21.41% en el grupo 17, y la inmunoglobulina M en un 17.30% en el grupo 16 y en un 24.50% en el grupo 17. En ninguno de los tres casos existe diferencia significativa entre ambos grupos.

Durante los cinco días siguientes del estudio se observa la recuperación de los niveles de inmunoglobulinas en los dos grupos, hallándose en el último día unos decrementos medios en el caso de la inmunoglobulina G de -9.04% en el grupo 16 y de -11.27% en el grupo 17, en el caso de la inmunoglobulina A de -0.22% en el grupo 16 y -11.48% en el grupo 17, y en el caso de la inmunoglobulina M de -2.67% en el grupo 16 y -9.81 en el grupo 17. En ninguna de las tomas postoperatorias obtenidas se ha detectado diferencia significativa entre ambos grupos (Tabla 58).

4.3.4.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

Se observa también en este caso un mayor descenso en los pacientes del grupo 19 que en los del grupo 18, de forma inmediata a la intervención. La inmunoglobulina G desciende al final del acto quirúrgico en un 12.86% en el grupo 18 y en un 15.79% en el grupo 19, aunque ello no da lugar a diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Durante las primeras 12 horas del postoperatorio se observa en el grupo 18 una prolongación del descenso de la inmunoglobulina G, siendo el decremento medio de -17.02%, mientras que en el grupo 19 ya se aprecia durante este período una ligera recuperación, siendo su decremento medio a las 12 horas de -14.46%. A partir del segundo día la recuperación es manifiesta en los dos grupos, pero mostran-

TABLA 58.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes no neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>IgG</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-12.95	-11.98	-14.38	-13.21	-11.74	-14.40	-9.04
		DESVIACION TIPICA	10.17	13.02	13.35	13.14	12.93	14.61	15.79
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-19.01	-16.59	-16.84	-9.77	-9.70	-11.44	-11.27
		DESVIACION TIPICA	8.18	7.34	5.82	12.23	5.89	12.16	11.90
		T DE STUDENT	1.44	0.88	0.47	-0.62	-0.40	-0.49	0.34
	<u>IgA</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-15.94	-15.62	-13.25	-11.63	-7.91	-4.41
DESVIACION TIPICA			11.57	9.88	16.80	18.04	18.47	22.30	24.51
GRUPO 17 N= 7		MEDIA	-21.41	-17.35	-19.26	-15.90	-17.36	-15.96	-11.48
		DESVIACION TIPICA	8.65	11.48	12.27	14.00	14.41	15.48	19.66
		T DE STUDENT	1.15	0.40	0.87	0.57	1.24	1.27	1.11
<u>IgM</u>		GRUPO 16 N=32	MEDIA	-17.30	-16.97	-17.45	-11.72	-7.22	-6.85
	DESVIACION TIPICA		10.63	13.94	13.75	17.64	22.78	22.27	22.44
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-24.50	-17.89	-20.86	-12.69	-14.09	-10.66	-9.81
		DESVIACION TIPICA	12.35	14.28	14.69	11.76	10.10	15.43	14.05
		T DE STUDENT	1.53	0.15	0.57	0.13	0.76	0.42	0.79

do siempre unos decrementos medios superiores en los enfermos del grupo 18, aunque no se evidencia durante los primeros cuatro días del postoperatorio diferencias significativas entre los dos grupos. En el último día se detecta un notable ascenso de la inmunoglobulina G en el grupo 19, que sitúa su decremento medio en -4.47%, mientras que el grupo 18 permanece con un decremento medio de -16.34%, lo cual hace aparecer en este momento una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.01$) (Tabla 59).

Las inmunoglobulinas A y M muestran un comportamiento similar: De forma inmediata a la intervención quirúrgica presentan ambas un descenso significativamente mayor en el grupo 19 que en el grupo 18 ($p < 0.05$). La inmunoglobulina A se muestra durante las primeras 24 horas con unos descensos estabilizados alrededor del valor postoperatorio inmediato, que es de un 18% en el grupo 18 y de un 30% en el grupo 19. En los tres últimos días del estudio se observa una recuperación de sus niveles séricos, situándose al quinto día con unos decrementos medios de -9.56% en el grupo 18 y de -15.70% en el grupo 19.

La inmunoglobulina M presenta durante las primeras 24 horas una tendencia al descenso, que en el grupo 18 es máximo a las 24 horas de la intervención (-21.93%) y en el grupo 19 a las 12 horas (-36.74%). Si bien en los días siguientes se observa cierta tendencia a la recuperación de sus niveles, ésta sólo se manifiesta francamente en el quinto día postoperatorio, en el que los decrementos medios son de -12.36% en el grupo 18 y de -25.23% en el grupo 19 (no significativo).

Tanto en el caso de la inmunoglobulina A como en el caso de la inmunoglobulina M se vuelve a obtener una diferencia significativa entre los dos grupos a las 12 horas de la intervención ($p < 0.05$), mientras que en los días siguientes desaparece esta diferencia (Tabla 59) (Fig. 51).

4.3.4.2.- Sistema del complemento

4.3.4.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

El funcionalismo global del complemento (CH_{50}) muestra de forma inmediata a la intervención un mayor descenso en los pacientes del grupo 17 que en los del grupo 16, siendo el decremento medio en los primeros de -24.86% y en los segundos de

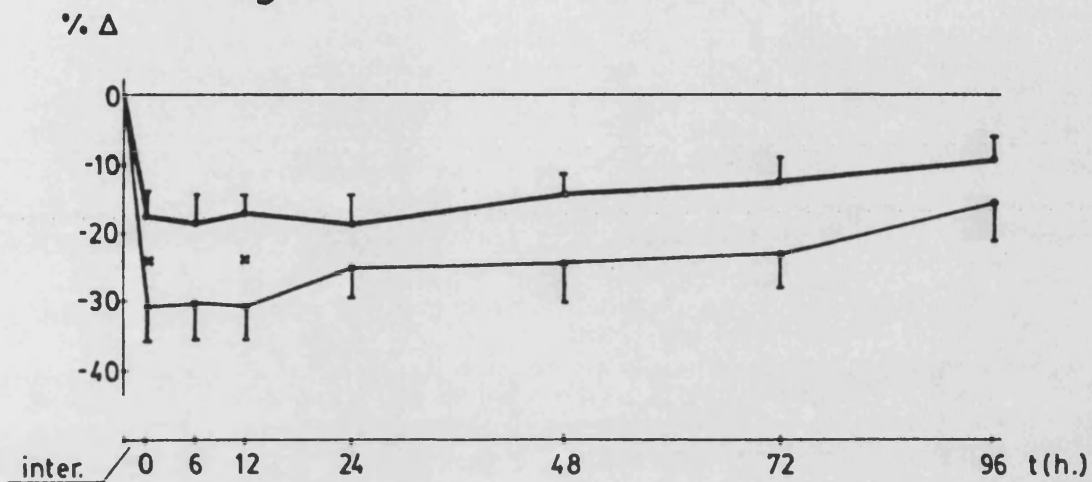
TABLA 59.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>I_gG</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-12.86	-13.52	-17.02	-13.79	-13.39	-15.07	-16.34
		DESVIACION TIPICA	8.80	10.49	12.41	12.97	14.24	14.52	11.17
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-15.79	-12.47	-14.46	-8.59	-9.20	-10.81	-4.47
		DESVIACION TIPICA	13.47	9.46	9.10	8.47	13.94	12.67	8.63
		T DE STUDENT	0.69	-0.27	-0.59	-1.18	-0.76	-0.79	-2.98**
	<hr/>								
<u>I_gA</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-17.52	-17.97	-17.45	-18.18	-14.10	-11.71	-9.56
		DESVIACION TIPICA	13.65	13.14	13.10	15.12	11.87	13.20	12.32
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-30.49	-29.98	-30.44	-25.04	-24.13	-22.97	-15.70
		DESVIACION TIPICA	16.55	19.25	17.90	14.90	20.61	17.87	18.93
		T DE STUDENT	2.22 ^o	1.93	2.18 ^o	1.17	1.60	1.88	1.02
	<hr/>								
<u>I_gM</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-15.97	-20.17	-20.66	-21.93	-20.04	-19.36	-12.36
		DESVIACION TIPICA	16.56	19.28	19.96	23.03	22.55	22.76	24.36
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-31.66	-32.71	-36.74	-32.01	-32.82	-31.08	-25.23
		DESVIACION TIPICA	21.42	16.93	16.12	18.65	17.55	14.66	16.29
		T DE STUDENT	2.15 ^o	1.75	2.23 ^o	1.21	1.59	1.51	1.54

• p < 0.05
 •• p < 0.01

— intervención menor de 2 horas
 — intervención mayor de 2 horas
 * p<0,05

IgA



IgM

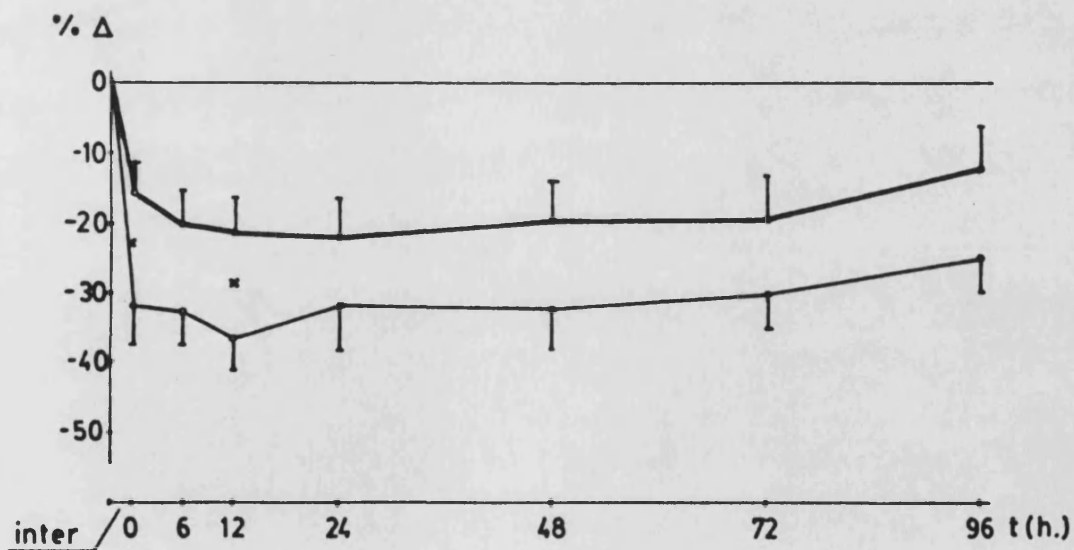


Figura 51.- Evolución postoperatoria de IgA e IgM en pacientes neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

Media y error standard

-22.87%, careciendo esta diferencia entre ambos de significación estadística. A las 6 horas de la intervención ya se detecta en ambos grupos unos decrementos menores, con lo que el inicio de la recuperación acontece precozmente. Sin embargo se evidencia un ascenso mayor en los enfermos del grupo 16, que si bien no da lugar en las primeras 12 horas del postoperatorio a diferencias significativas entre ambos grupos, éstas sí aparecen a partir del segundo día. En este segundo día se encuentran unos decrementos medios de -0.52% en el grupo 16 y de -15.00% en el grupo 17 ($p < 0.05$). La situación se mantiene hasta el último día del estudio, detectándose entonces unos incrementos medios de +46.28% en el grupo 16 y de +20.80% en el grupo 17 ($p < 0.05$) (Tabla 60) (Fig. 52).

El factor C3c muestra también un mayor descenso postoperatorio inmediato en los pacientes del grupo 17 (-27.73%) que en los del grupo 16 (-20.90%), aunque en este momento no existe diferencia estadísticamente significativa. A las 6 horas se observa un discreto descenso en el grupo 16 (-21.57%), mientras que en el grupo 17 ya se inicia el ascenso (-25.07%). A las 12 horas también en el grupo 16 se inicia la recuperación de forma manifiesta pues su decremento medio asciende ahora a -14.23%, pero continúa sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Esta aparece de forma muy manifiesta al tercer día postoperatorio, en el que los valores medios detectados son de +10.49% en el grupo 16 y de -18.87% en el grupo 17 ($p < 0.01$). En los dos últimos días se aprecia también una notable recuperación de C3c en el grupo 17, siendo los valores medios en el cuarto día de +19.42% en el grupo 16 y de -2.71% en el grupo 17 ($p < 0.05$), y en el quinto día son de +33.28% en el grupo 16 y de +8.69% en el grupo 17. A pesar de la diferencia observada en este último día, no se aprecia significación estadística debido a la dispersión de los valores hallados en el grupo 16 (Tabla 60) (Fig. 53).

El factor C4 desciende casi similarmente tras la intervención en los dos grupos (16.47% en el grupo 16 y 16.13% en el grupo 17). La recuperación es mas precoz y notable en el grupo 16, situándose el factor C4 en el último día del estudio en unos incrementos medios de +26.32% en el grupo 16 y +7.34% en el grupo 17. Sin embargo no se evidencia en ninguna de las tomas una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 60).

TABLA 60.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes no neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

			MUESTRA						
			1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
<u>CH50</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-22.87	-22.48	-13.52	-0.52	14.38	31.32	46.28
		DESVIACION TIPICA	9.07	12.05	13.85	13.80	17.64	21.52	28.09
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-24.86	-24.10	-22.49	-15.00	-5.51	10.26	20.80
		DESVIACION TIPICA	12.69	9.65	9.78	9.62	16.66	17.70	21.07
		T DE STUDENT	0.47	0.33	1.58	2.57*	2.66*	2.35*	2.21*
	<hr/>								
<u>C3c</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-20.90	-21.57	-14.23	-3.34	10.49	19.42	33.28
		DESVIACION TIPICA	11.71	13.44	18.31	17.93	22.18	26.50	39.15
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-27.73	-25.07	-22.15	-17.92	-18.87	-2.71	8.69
		DESVIACION TIPICA	16.62	14.99	19.63	14.57	19.82	18.86	18.69
		T DE STUDENT	1.25	0.59	1.00	1.96	3.15**	2.04*	1.50
	<hr/>								
<u>C4</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-16.47	-16.40	-6.78	0.19	10.25	19.03	26.32
		DESVIACION TIPICA	11.65	14.24	16.43	15.91	20.01	24.30	37.57
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-16.13	-18.23	-13.74	-12.70	-1.36	4.00	7.34
		DESVIACION TIPICA	9.51	14.31	13.73	17.03	16.50	18.99	19.45
		T DE STUDENT	-0.07	0.30	1.02	1.87	1.40	1.50	1.27

* p < 0.05

** p < 0.01

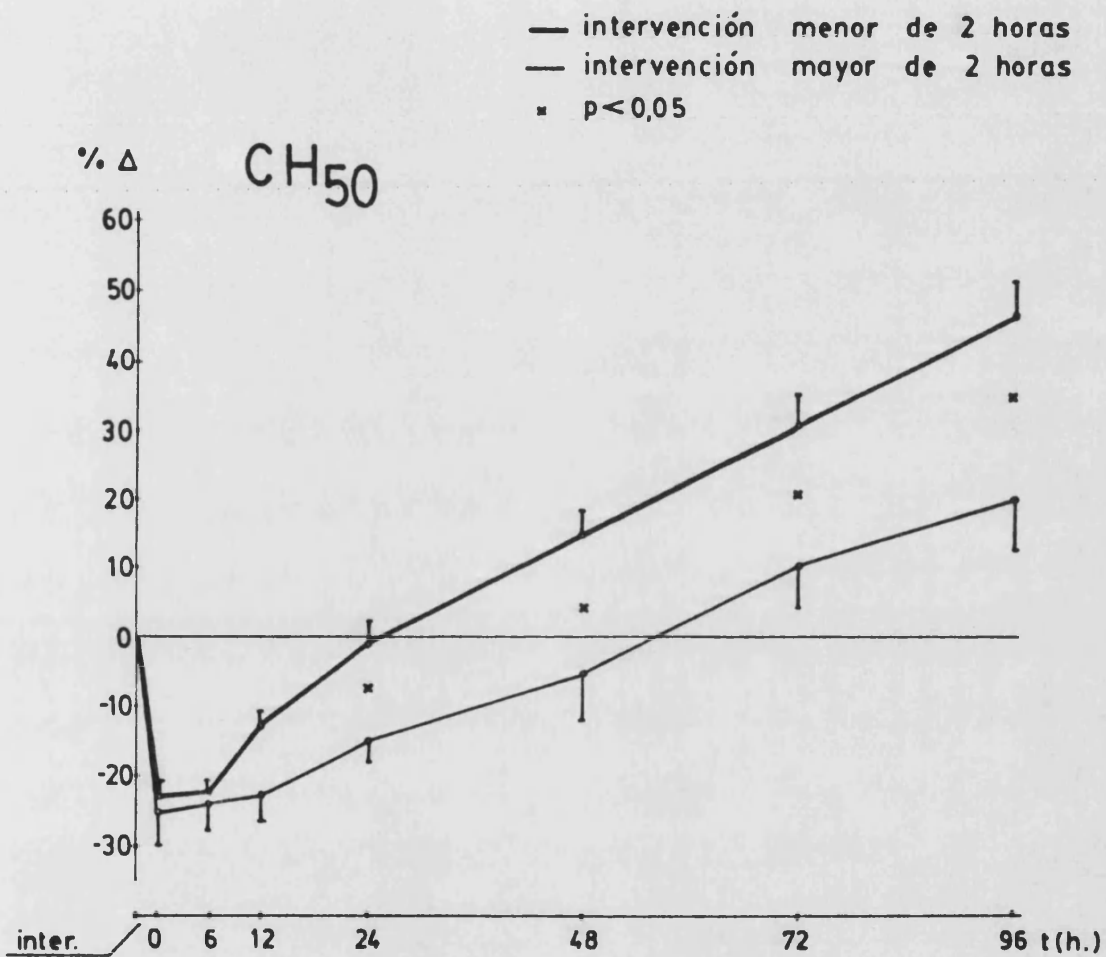


Figura 52.- Evolución postoperatoria de CH₅₀ en pacientes no neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

Media y error standard

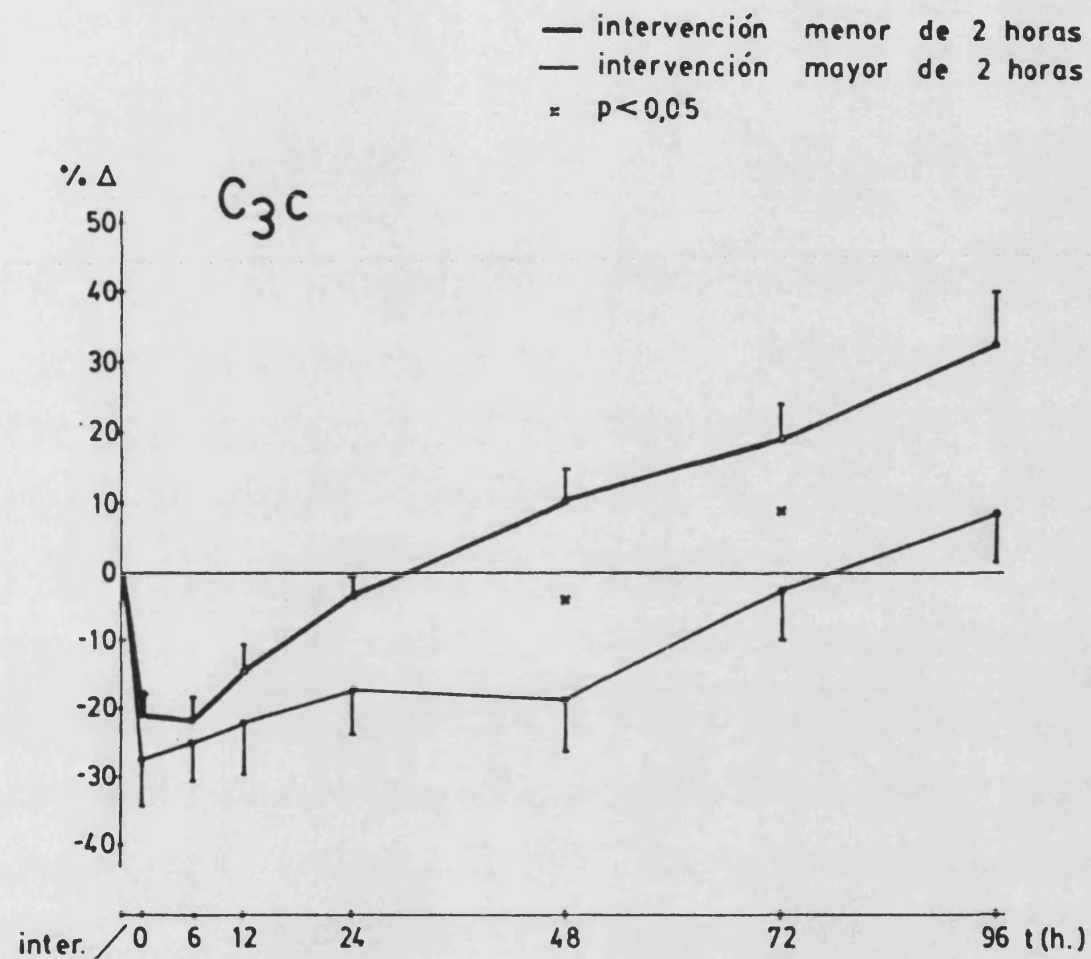


Figura 53.- Evolución postoperatoria de C_{3c} en pacientes no neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

Media y error standard

El factor Clq se comporta similarmente. Desciende inmediatamente tras la intervención un 8.25% en el grupo 16 y un 8.55% en el grupo 17. El incremento medio en el quinto día es de +8.20% en el grupo 16 y de +7.11% en el grupo 17, y no se ha demostrado en ningún momento diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 61).

El factor C3A también desciende más en el grupo 17 (-28.71%) que en el grupo 16 (-22.58%). La recuperación se inicia precozmente en ambos grupos, y en el quinto día postoperatorio se observan unos incrementos medios de +27.22% en el grupo 16 y de +21.84% en el grupo 17. No se detecta tampoco en ninguna de las muestras obtenidas una diferencia significativa entre ambos grupos (Tabla 61).

El factor C9 desciende también más de forma inmediata al acto quirúrgico en el grupo 17 (-22.69%) que en el grupo 16 (-18.64%). La recuperación es precoz y semejante en los dos grupos, alcanzándose en el quinto día postoperatorio unos incrementos medios de +91.33% en el grupo 16 y de +107.06% en el grupo 17. Tampoco en este factor se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las muestras obtenidas (Tabla 61).

4.3.4.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

El funcionalismo global del complemento sufre inmediatamente tras la intervención un mayor descenso en el grupo 19 que en el grupo 18. Este descenso se prolonga hasta las 6 horas en ambos grupos, detectándose en este momento unos decrementos medios de -29.48% en el grupo 18 y de -33.92% en el grupo 19. A las 12 horas se observa el inicio de la recuperación que posteriormente es progresiva en los dos grupos hasta alcanzarse en el último día del estudio unos decrementos medios de -4.26% en el grupo 18 y de -8.85% en el grupo 19. No se observa a lo largo de todo el estudio diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 62).

El factor C3c también desciende tras la intervención más en el grupo 19 que en el grupo 18, siendo los decrementos medios en este momento de -27.44% en el primero y -26.17% en el segundo. El descenso se prolonga débilmente hasta las 12 horas tras la intervención en el grupo 18 y hasta las 24 horas en el

TABLA 61.— Evolución postoperatoria de los niveles séricos de Clq, C3A y C9 en pacientes no neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

			MUESTRA						
			1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-8.25	-7.93	-4.76	-2.55	0.38	3.33	8.20
		DESVIACION TIPICA	5.42	6.01	8.34	9.18	10.54	12.07	12.45
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-8.55	-6.39	-6.14	-1.43	2.95	9.68	7.11
		DESVIACION TIPICA	2.34	3.57	5.63	4.23	7.11	13.09	6.85
		T DE STUDENT	0.14	-0.64	0.41	-0.31	-0.60	-1.21	0.22
	<hr/>								
<u>C3A</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-22.58	-20.54	-15.22	-6.69	3.83	15.89	27.22
		DESVIACION TIPICA	13.99	12.24	13.53	18.16	19.13	25.03	32.81
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-28.71	-21.13	-23.90	-18.22	-8.40	7.82	21.84
		DESVIACION TIPICA	17.93	14.53	13.63	22.42	25.69	22.17	29.85
		T DE STUDENT	0.97	0.11	1.50	1.42	1.40	0.77	0.39
	<hr/>								
<u>C9</u>	GRUPO 16 N=32	MEDIA	-18.64	-15.29	1.50	19.53	51.93	71.73	91.33
		DESVIACION TIPICA	12.91	13.06	17.93	27.91	37.06	42.91	48.70
	GRUPO 17 N= 7	MEDIA	-22.69	-7.97	-0.52	20.62	51.75	87.94	107.06
		DESVIACION TIPICA	10.44	16.83	21.29	16.20	26.56	21.75	35.57
		T DE STUDENT	0.76	-1.24	0.25	-0.10	0.01	-0.95	-0.79

grupo 19. Después ya se detecta la recuperación del factor C3c, llegándose en el quinto día a unos decrementos medios de -9.29% en el grupo 18 y -10.02% en el grupo 19, sin observarse en ninguna de las tomas realizadas una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 62).

El factor C4 desciende tras la operación un 16.95% en el grupo 18 y un 23.59% en el grupo 19, no evidenciándose en este momento significación estadística entre estos valores. A las 6 horas se observan unos decrementos medios de -14.93% en el grupo 18 y -29.74% en el grupo 19 ($p < 0.001$), y a las 12 horas de -17.45% en el grupo 18 y -30.43% en el grupo 19 ($p < 0.05$). En los dos grupos se detecta la recuperación de C4 a partir del segundo día postoperatorio, en el que desaparece momentáneamente la significación estadística entre sus valores, para reaparecer al tercer día del estudio, en el cual los decrementos medios son de -9.06% en el grupo 18 y de -20.23% en el grupo 19 ($p < 0.05$). En el grupo 19 acontece la recuperación notablemente en los dos últimos días, consiguiendo incluso unos valores más elevados que los del grupo 18 al quinto día del estudio, aunque no se ve acompañado de significación estadística (Tabla 62) (Fig. 54).

El factor Clq desciende un 10.35% en el grupo 18 y un 19.13% en el grupo 19 ($p < 0.01$). La recuperación se inicia en los dos grupos a las 6 horas de la intervención, pero continúa evidenciándose a las 6 y a las 12 horas del postoperatorio una diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0.05$). La situación continúa de forma similar hasta el último día del estudio en el que los decrementos medios son de -0.05% en el grupo 18 y de -8.15% en el grupo 19. No se observan durante el segundo, tercer y quinto día diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo en el cuarto día, en el que los decrementos medios son de -2.35% en el grupo 18 y de -11.83% en el grupo 19, sí se ha detectado una significación estadística ($p < 0.05$) (Tabla 63) (Fig. 54).

El factor C3A también sufre un mayor descenso postoperatorio inmediato en el grupo 19 (-33.12%) que en el grupo 18 (-27.85%). El proceso de recuperación se inicia en ambos grupos a las 6 horas de la intervención, siendo los decrementos medios en el cuarto día postoperatorio de -5.59% en el grupo 18 y de -6.20% en el grupo 19. En el quinto día se observa una inversión en esta situación, pues el incremento es mayor en el grupo 19

TABLA 62.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

			MUESTRA						
			1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
<u>CH50</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-28.93	-29.48	-27.97	-23.07	-17.17	-11.05	-4.26
		DESVIACION TIPICA	8.75	8.22	9.27	11.07	12.76	15.45	19.02
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-32.73	-33.92	-30.80	-27.51	-20.13	-12.27	-8.85
		DESVIACION TIPICA	15.70	11.13	12.19	12.37	16.50	19.04	18.71
		T DE STUDENT	0.80	1.19	0.68	0.98	0.53	0.18	0.62
	<hr/>								
<u>C3c</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-26.17	-27.38	-28.34	-27.74	-20.08	-15.55	-9.29
		DESVIACION TIPICA	11.20	12.77	11.42	13.72	18.90	22.58	27.61
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-27.44	-26.13	-27.45	-30.45	-24.07	-13.06	-10.02
		DESVIACION TIPICA	19.36	11.94	12.09	17.45	15.41	16.81	13.29
		T DE STUDENT	0.21	-0.26	-0.19	0.45	0.50	-0.31	0.00
	<hr/>								
<u>C4</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-16.95	-14.93	-17.45	-14.56	-9.06	-4.26	-1.04
		DESVIACION TIPICA	11.18	7.86	11.77	9.61	10.71	13.42	17.23
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-23.59	-29.74	-30.43	-25.10	-20.23	-7.42	5.19
		DESVIACION TIPICA	10.37	12.87	14.62	18.50	16.09	20.36	18.19
		T DE STUDENT	1.56	3.70***	2.55°	1.93	2.16°	0.49	-0.91

° p < 0.05

*** p < 0.001

TABLA 63.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de C1q, C3A y C9 en pacientes neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

			MUESTRA						
			1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-10.35	-10.18	-10.82	-9.36	-6.36	-2.35	-0.05
		DESVIACION TIPICA	6.38	7.47	7.77	8.00	8.77	10.75	11.09
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-19.13	-18.43	-18.06	-16.87	-12.57	-11.83	-8.15
		DESVIACION TIPICA	10.02	9.27	9.77	11.71	11.08	11.44	10.10
		T DE STUDENT	2.78 ^{••}	2.56 [•]	2.14 [•]	1.98	1.62	2.20 [•]	1.94
	<u>C3A</u>	GRUPO 18 N=17	MEDIA	-27.85	-25.42	-25.66	-22.45	-15.87	-5.59
DESVIACION TIPICA			12.70	11.78	14.71	18.90	18.33	23.22	26.92
GRUPO 19 N=12		MEDIA	-33.12	-31.90	-30.46	-26.57	-17.24	-6.20	7.94
		DESVIACION TIPICA	15.81	13.10	14.42	14.84	10.39	16.02	17.67
		T DE STUDENT	0.96	1.34	0.84	0.61	0.23	0.08	-0.83
<u>C9</u>		GRUPO 18 N=17	MEDIA	-21.43	-20.11	-16.37	-4.70	12.71	29.01
	DESVIACION TIPICA		8.91	11.42	14.57	22.97	34.82	45.68	46.71
	GRUPO 19 N=12	MEDIA	-25.69	-20.78	-12.08	1.05	22.42	29.90	38.50
		DESVIACION TIPICA	14.39	11.89	14.48	19.97	36.16	38.77	42.54
		T DE STUDENT	0.95	0.15	-0.76	-0.68	-0.70	-0.05	0.20

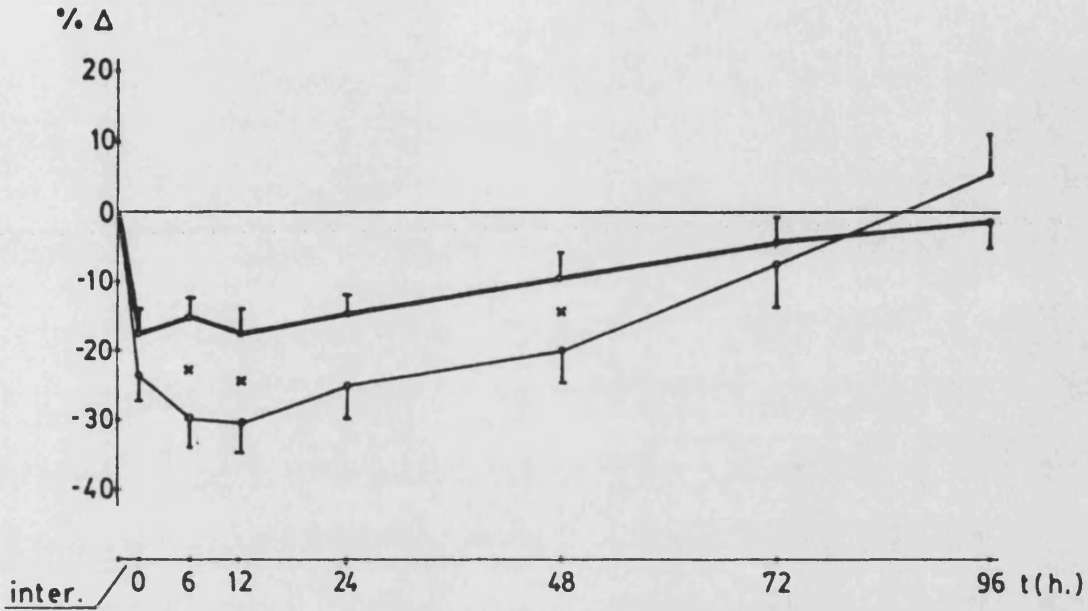
• p < 0.05

•• p < 0.01



— intervención menor de 2 horas
 — intervención mayor de 2 horas
 * $p < 0,05$

C₄



C_{1q}

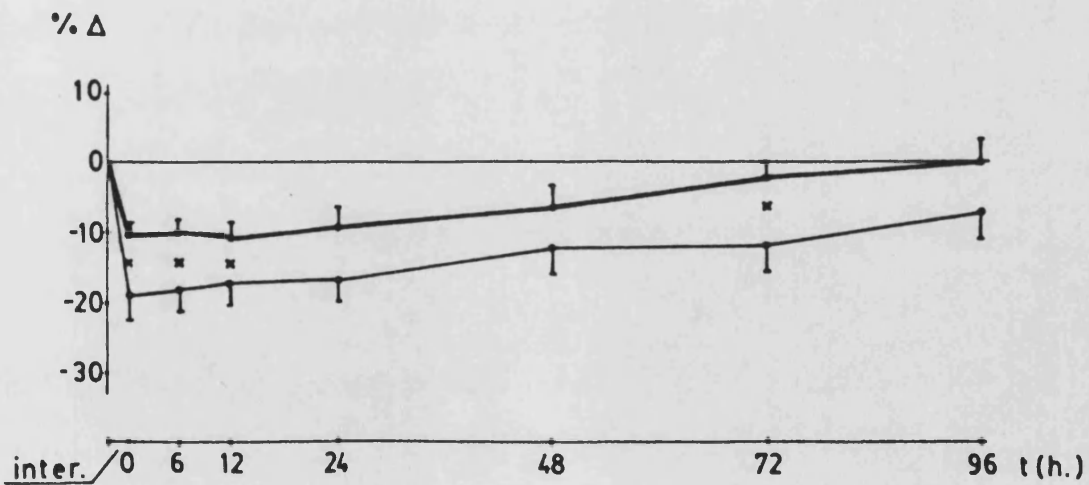


Figura 54.- Evolución postoperatoria de C₄ y C_{1q} en pacientes neoplásicos en función de la duración de la intervención quirúrgica.

Media y error standard

(+7.94%) que en el grupo 18 (+0.27%). No se detecta sin embargo en ninguna de las tomas postoperatorias realizadas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 63).

El factor C9 también sufre un mayor descenso inmediato en el grupo 19 (-25.69%) que en el grupo 18 (-21.43%). A las 6 horas de la intervención se aprecia ya el inicio de la recuperación en los dos grupos, la cual es progresiva hasta el quinto día, en el que se encuentran unos incrementos medios de +42.00% en el grupo 18 y de +38.50% en el grupo 19. No se observa tampoco para este factor diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento del estudio (Tabla 63).

4.3.5.- Fluidoterapia en pacientes neoplásicos

En los pacientes portadores de una neoplasia hemos estudiado la diferencia de comportamiento inmunitario humoral postoperatorio motivada por el empleo de transfusiones de sangre y/o la administración de soluciones coloides en relación a aquellos pacientes que sólo fueron perfundidos con soluciones cristaloides. Los resultados obtenidos han sido los siguientes.

4.3.5.1.- Inmunoglobulinas

Se observa en las tres inmunoglobulinas estudiadas una situación bastante similar. No existen grandes diferencias inmediatas entre ambos grupos, descendiendo la inmunoglobulina G un 11.52% en el grupo 20 y un 15.63% en el grupo 21, la inmunoglobulina A un 23.05% en el grupo 20 y un 22.79% en el grupo 21, y la inmunoglobulina M un 19.90% en el grupo 20 y un 24.03% en el grupo 21. En las tomas siguientes las diferencias entre los dos grupos también son ligeras, llegándose así al quinto día postoperatorio, en el que los decrementos medios hallados son para la inmunoglobulina G de -11.97% en el grupo 20 y de -11.10% en el grupo 21, para la inmunoglobulina A de -9.81% en el grupo 20 y de -13.50% en el grupo 21, y para la inmunoglobulina M de -18.84% en el grupo 20 y de -16.97% en el grupo 21. No se observa en ninguna de las tomas realizadas diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las inmunoglobulinas estudiadas (Tabla 64).

TABLA 64.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes neoplásicos en función del tipo de fluidoterapia administrada.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>I_gG</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-11.52	-11.92	-13.05	-8.77	-6.97	-9.22	-11.97
		DESVIACION TIPICA	8.54	6.83	7.08	10.24	10.20	7.77	9.83
	GRUPO 21 N=18	MEDIA	-15.63	-13.80	-17.74	-13.40	-14.52	-15.80	-11.10
		DESVIACION TIPICA	12.10	11.59	12.81	12.04	15.58	16.12	12.78
		T DE STUDENT	0.95	0.47	1.08	1.02	1.38	1.22	-0.19
	<hr/>								
<u>I_gA</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-23.05	-25.91	-23.10	-21.45	-14.08	-12.82	-9.81
		DESVIACION TIPICA	17.96	18.01	17.57	15.61	11.76	16.05	16.05
	GRUPO 21 N=18	MEDIA	-22.79	-21.13	-22.65	-20.76	-20.80	-18.54	-13.50
		DESVIACION TIPICA	15.07	16.11	15.90	15.27	18.82	16.04	15.31
		T DE STUDENT	-0.04	-0.71	-0.07	-0.11	1.03	0.90	0.60
	<hr/>								
<u>I_gM</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-19.90	-30.39	-27.56	-26.28	-25.61	-25.96	-18.84
		DESVIACION TIPICA	12.23	16.18	14.90	18.01	15.76	21.56	25.99
	GRUPO 21 N=18	MEDIA	-24.03	-22.28	-27.17	-26.00	-25.16	-23.14	-16.97
		DESVIACION TIPICA	23.74	20.46	22.69	23.96	24.44	19.97	19.69
		T DE STUDENT	0.52	-1.08	-0.05	-0.03	-0.05	-0.35	-0.21

4.3.5.2.- Sistema del complemento

El funcionalismo global del complemento desciende casi similarmente en ambos grupos tras la intervención, ya que los decrementos medios son de -29.46% en el grupo 20 y de -31.15% en el grupo 21. Durante las primeras 12 horas del postoperatorio se observan unos decrementos medios estabilizados alrededor de estas cifras, y no existiendo por tanto diferencia significativa entre los dos grupos. En la muestra siguiente, obtenida en el segundo día postoperatorio se detecta sin embargo el inicio de una franca recuperación en el grupo 20, siendo su decremento medio de -19.29%, mientras que en el grupo 21 persiste un decremento medio de -28.33%, apareciendo en este momento diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0.05$). En el grupo 21 se inicia la recuperación al tercer día postoperatorio, desapareciendo momentáneamente la significación estadística entre los valores de los dos grupos, reapareciendo ésta en el cuarto y quinto día postoperatorio ($p < 0.05$). Los valores medios hallados en el último día del estudio son de +5.26% en el grupo 20 y de -13.13% en el grupo 21 ($p < 0.05$) (Tabla 65) (Fig. 55).

El factor C3c desciende postoperatoriamente algo más en el grupo 21 (-27.08%) que en el grupo 20 (-26.08%). En el grupo 20 el descenso se prolonga hasta las 6 horas tras la intervención (-28.60%) y en el grupo 21 hasta el segundo día postoperatorio (-31.22%). En la recuperación posterior se detectan siempre unos valores más altos en el grupo 20 que en el grupo 21, obteniéndose en el quinto día postoperatorio unos valores medios de +2.46% en el grupo 20 y -16.96% en el grupo 21 ($p < 0.05$). Durante los cuatro primeros días del postoperatorio no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 65) (Fig. 56).

El factor C4 sufre un mayor descenso postoperatorio inmediato en el grupo 21 (-22.00%) que en el grupo 20 (-15.93%). Hasta las 12 horas tras la intervención se aprecia un descenso de este factor, ya que los decrementos medios observados en esta muestra son de -17.71% en el grupo 20 y de -25.94% en el grupo 21. A partir del segundo día postoperatorio se observa el inicio de la recuperación, la cual es manifiesta sobre todo en el grupo 21, lográndose niveles similares a los del grupo 20 en el cuarto día, e incluso sobrepasándolos ligeramente en el quinto. Los valores medios hallados en este último día son de -1.13% en el grupo

— pacientes con soluciones cristaloides
 — pacientes con sangre y/o soluciones coloides
 * $p < 0,05$

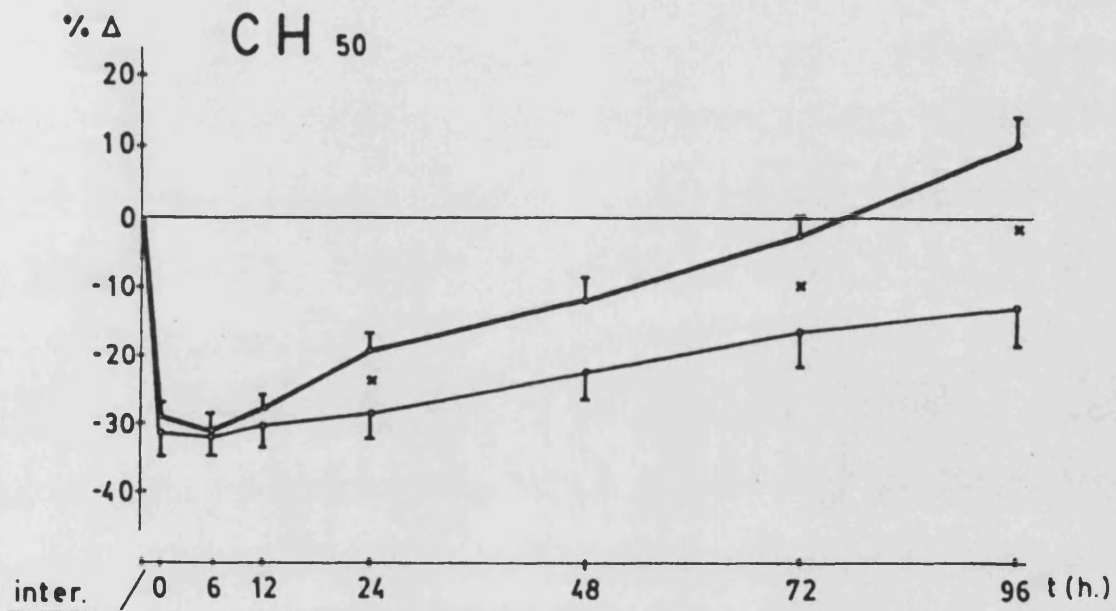


Figura 55.- Evolución postoperatoria de CH₅₀ en pacientes neoplásicos en función de la fluidoterapia administrada.

Media y error standard

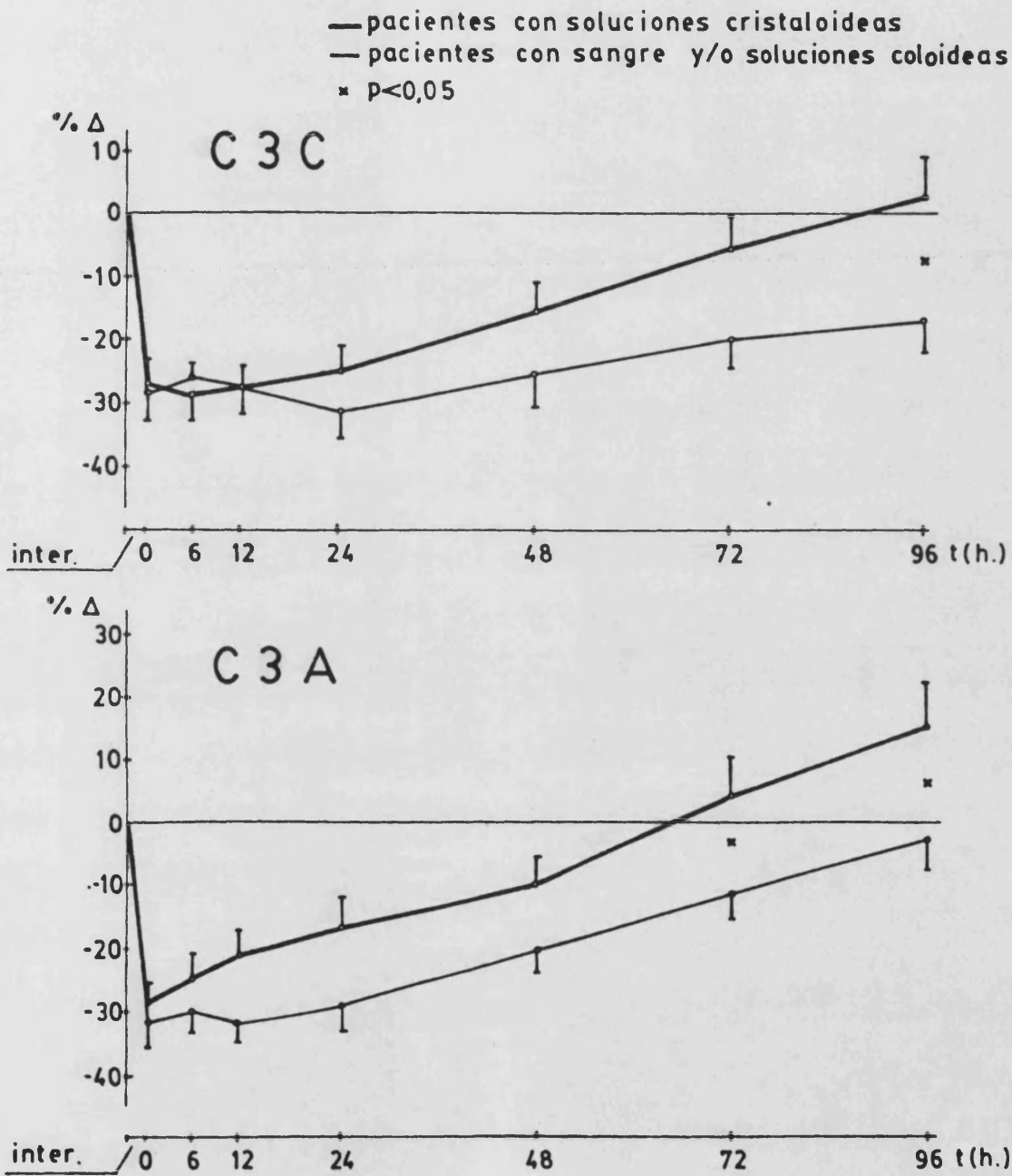


Figura 56.- Evolución postoperatoria de C3c y C3A en pacientes neoplásicos en función de la fluidoterapia administrada.

Media y error standard

20 y de +3.17% en el grupo 21. No se observa sin embargo en ninguna de las tomas postoperatorias obtenidas diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 65).

El factor Clq también desciende tras la intervención más en el grupo 21 (-16.39%) que en el grupo 20 (-10.05%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Durante las primeras 24 horas tras la intervención se observa en el grupo 20 una estabilización de este descenso en la cifra de un 10%, mientras que en el grupo 21 persiste el descenso sobre un 16% sólo durante las primeras 12 horas, y la recuperación se inicia en el segundo día postoperatorio. Los decrementos medios hallados en el grupo 21 son siempre mayores que los que se observan en el grupo 20, llegándose al quinto día postoperatorio a una situación en la que los valores medios son de +0.67% en el grupo 20 y -5.89% en el grupo 21. Exceptuando el cuarto día postoperatorio, en el que se detecta una débil significación estadística entre los valores de ambos grupos ($p < 0.05$), el resto de las determinaciones no muestran diferencias significativas entre sí (Tabla 66).

El factor C3A sufre un descenso de 27.65% en el grupo 20 y de 31.48% en el grupo 21, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo 20 se observa ya a partir de las 6 horas el inicio de la recuperación, mientras que en el grupo 21 hay una estabilización alrededor de la cifra de descenso inicial durante las primeras 12 horas, y es a partir del segundo día cuando se detecta el inicio de la recuperación (-28.87%). El grupo 20 presenta una recuperación más notable que el grupo 21, y así se observa al cuarto día postoperatorio unos valores medios de +4.08% en el grupo 20 y -11.90% en el grupo 21 ($p < 0.05$), y al quinto día éstos son de +14.88% en el grupo 20 y -3.54% en el grupo 21 ($p < 0.05$) (Tabla 66) (Fig. 56).

El factor C9 desciende inmediatamente tras la intervención un 20.15% en el grupo 20 y un 25.05% en el grupo 21. Al segundo día postoperatorio se consigue retornar en ambos grupos al valor inicial preoperatorio (+0.40% en el grupo 20 y -3.98% en el grupo 21). Posteriormente se observa una recuperación más notable en el grupo 20, alcanzándose en el último día del estudio unos incrementos medios de +58.66% en el grupo 20 y de +29.48% en el grupo 21. No obstante no se aprecia en ninguna de las muestras obtenidas una diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de los dos grupos (Tabla 66).

TABLA 65.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes neoplásicos en función del tipo de fluidoterapia administrada.

			MUESTRA							
			1	2	3	4	5	6	7	
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96	
<u>CH50</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-29.46	-31.18	-27.82	-19.29	-11.84	-3.02	5.26	
		DESVIACION TIPICA	8.13	7.33	9.05	9.16	8.47	11.09	12.47	
	GRUPO 21 N=18	MEDIA	-31.15	-31.41	-29.95	-28.33	-22.40	-16.77	-13.13	
		DESVIACION TIPICA	14.17	11.01	11.47	11.97	15.90	17.91	18.97	
		T DE STUDENT	0.35	0.06	0.51	2.07*	1.96	2.21*	2.76*	
	<u>C3c</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-26.08	-28.60	-28.09	-25.00	-15.95	-6.15	2.46
			DESVIACION TIPICA	12.79	13.11	10.52	13.08	15.16	18.90	21.17
		GRUPO 21 N=18	MEDIA	-27.08	-25.80	-27.90	-31.22	-25.26	-19.64	-16.96
			DESVIACION TIPICA	16.39	11.90	12.38	16.25	18.13	19.62	20.52
		T DE STUDENT	0.17	-0.57	-0.04	1.04	1.38	1.76	2.36*	
<u>C4</u>		GRUPO 20 N=11	MEDIA	-15.93	-15.98	-17.71	-14.97	-12.64	-5.43	-1.13
			DESVIACION TIPICA	11.44	12.80	12.43	11.06	12.91	15.33	18.40
		GRUPO 21 N=18	MEDIA	-22.00	-24.16	-25.94	-21.34	-14.32	-5.65	3.17
			DESVIACION TIPICA	10.63	11.36	14.80	16.39	15.06	17.51	17.38
		T DE STUDENT	1.40	1.73	1.49	1.10	0.30	0.03	-0.61	

*P < 0.05

TABLA 66.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de C1q, C3A y C9 en pacientes neoplásicos en función del tipo de fluidoterapia administrada.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-10.05	-10.75	-10.80	-10.08	-6.27	-0.59	0.67
		DESVIACION TIPICA	6.05	7.59	7.46	6.53	6.12	8.86	8.58
	GRUPO 21 N=18	MEDIA	-16.39	-15.33	-15.66	-13.92	-10.56	-9.74	-5.89
		DESVIACION TIPICA	9.89	9.67	9.91	11.93	11.82	12.32	12.19
		T DE STUDENT	1.85	1.29	1.35	0.95	1.08	2.07*	1.51
	<u>C3A</u>	GRUPO 20 N=11	MEDIA	-27.65	-24.74	-20.81	-16.44	-10.04	4.08
DESVIACION TIPICA			10.56	12.12	15.20	17.44	14.50	22.39	25.39
GRUPO 21 N=18		MEDIA	-31.48	-30.15	-31.82	-28.87	-20.35	-11.90	-3.54
		DESVIACION TIPICA	16.00	12.69	12.85	15.69	14.87	16.66	19.82
		T DE STUDENT	0.68	1.09	2.01	1.91	1.76	2.12*	2.10*
<u>C9</u>		GRUPO 20 N=11	MEDIA	-20.15	-21.45	-12.58	0.40	24.23	42.86
	DESVIACION TIPICA		7.93	10.03	12.50	20.26	31.44	45.63	41.08
	GRUPO 21 N=18	MEDIA	-25.05	-19.73	-15.83	-3.98	12.14	21.13	29.48
		DESVIACION TIPICA	13.14	12.46	15.75	22.78	37.34	39.01	43.79
		T DE STUDENT	1.08	-0.37	0.56	0.51	0.87	1.32	1.72

* p < 0.05

4.3.6.- Infección postoperatoria

El estudio del comportamiento inmunitario humoral en el postoperatorio, atendiendo a la presencia de un proceso infeccioso durante este periodo ha dado lugar a los siguientes resultados.

4.3.6.1.- Inmunoglobulinas

4.3.6.1.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos.

El porcentaje de disminución postoperatoria inmediata en los pacientes agrupados según esta circunstancia es en el caso de la inmunoglobulina G de 14.32% en el grupo 22 y de 12.73% en el grupo 23, en el caso de la inmunoglobulina A de 16.02% en el grupo 22 y de 21.04% en el grupo 23, y en el caso de la inmunoglobulina M de 19.89% en el grupo 22 y de 12.68% en el grupo 23. Las tres inmunoglobulinas estudiadas muestran durante la fase postoperatoria una tendencia notable a recuperar el valor inicial preoperatorio en el grupo 22, de manera que en el quinto día del estudio se obtienen unos valores medios de -8.17% en el caso de la inmunoglobulina G, de +0.88% en el caso de la inmunoglobulina A, y de -1.69% en el caso de la inmunoglobulina M. Por el contrario, en el grupo 23 se observa una escasa recuperación hacia el valor inicial, cuando no un descenso prolongado, de forma que en el quinto día postoperatorio los valores medios hallados son de -15.22% en el caso de la inmunoglobulina G, de -16.51% en el caso de la inmunoglobulina A, y de -14.31% en el caso de la inmunoglobulina M. Destaca sin embargo el hecho de que a pesar de esta notable diferencia de comportamiento, no se aprecia para ninguna de las inmunoglobulinas estudiadas, y en ninguna de las tomas realizadas diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 67).

4.3.6.1.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

La inmunoglobulina G sufre un descenso postoperatorio de 16.29% en el grupo 24 y de 8.24% en el grupo 25. Durante los

TABLA 67.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes no neoplásicos en función de la presencia de infección postoperatoria.

			MUESTRA						
			1	2	3	4	5	6	7
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96
<u>I_gG</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-14.32	-13.97	-14.76	-11.96	-11.26	-13.17	-8.17
		DESVIACION TIPICA	10.31	12.22	11.93	12.19	11.70	12.86	13.12
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-12.73	-7.49	-15.11	-15.48	-11.89	-17.05	-15.22
		DESVIACION TIPICA	9.03	11.35	14.24	16.09	13.29	19.02	21.41
		T DE STUDENT	-0.37	-1.25	0.07	0.63	0.12	0.64	1.10
	<hr/>								
<u>I_gA</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-16.02	-14.81	-12.59	-9.93	-6.99	-3.61	0.88
		DESVIACION TIPICA	10.59	8.74	15.78	17.46	17.77	21.80	23.35
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-21.04	-21.02	-22.27	-23.65	-21.57	-19.60	-16.51
		DESVIACION TIPICA	13.35	14.12	16.00	12.23	14.95	15.53	22.27
		T DE STUDENT	1.05	1.46	1.43	1.92	1.97	1.79	1.75
	<hr/>								
<u>I_gM</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-19.89	-17.63	-18.31	-11.91	-7.69	-6.31	-1.69
		DESVIACION TIPICA	11.47	15.12	14.78	17.17	22.10	22.39	22.15
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-12.68	-14.87	-16.95	-11.82	-11.91	-13.12	-14.31
		DESVIACION TIPICA	8.17	6.50	9.44	14.59	16.29	13.63	12.91
		T DE STUDENT	-1.54	-0.46	-0.23	-0.01	0.47	0.75	1.42

cinco días posteriores se observa una evolución oscilante en ambos grupos, alternándose tanto las cifras indicativas de ligeras recuperaciones como las indicativas de nuevos descensos, y llegándose al último día del estudio en el que se detectan unos decrementos medios de -11.81% en el grupo 24 y de -10.42% en el grupo 25. A lo largo de todo el estudio las diferencias halladas entre los dos grupos no han sido estadísticamente significativas (Tabla 68).

La inmunoglobulina A desciende postoperatoriamente más en el grupo 24 (-24.24%) que en el grupo 25 (-19.35%). El descenso se prolonga en el grupo 24 hasta las 12 horas de la intervención, iniciándose después una recuperación leve pero progresiva que logra situar su decremento medio en el quinto día postoperatorio en -12.61%. En el grupo 25 se observa precozmente la recuperación, pero seguida de un nuevo descenso en el segundo y tercer día, en el que se sitúa el decremento medio en -19.91%. Posteriormente se aprecia una nueva recuperación que consigue situar el decremento medio de esta inmunoglobulina en el último día en -10.75%. Tampoco se detecta en ninguna de las tomas realizadas diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 68).

La inmunoglobulina M desciende tras la intervención un 21.66% en el grupo 24 y un 24.57% en el grupo 25. El mayor descenso detectado de inmunoglobulina M en el grupo 24 es a las 12 horas de la intervención (-27.58%), mientras que en el grupo 25 hay un descenso prolongado hasta el cuarto día postoperatorio en el que se obtiene el máximo decremento (-32.46%). En el quinto día postoperatorio los decrementos medios observados son de -13.86% en el grupo 24 y de -27.71% en el grupo 25. Tampoco en este caso se aprecia, a pesar de este comportamiento aparentemente distinto, ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a lo largo del estudio (Tabla 68).

4.3.6.2.- Sistema del complemento

4.3.6.2.1.- Pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos

El funcionalismo de la vía clásica del complemento (CH_{50}) muestra de manera inmediata a la intervención un mayor descenso en el grupo 23 (-27.58%) que en el grupo 22 (-22.28%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. A las 6 horas de la intervención se observa en el grupo 22 el inicio

TABLA 68.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de inmunoglobulina G, A y M en pacientes neoplásicos en función de la presencia de infección postoperatoria.

			MUESTRA							
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7	
			0	6	12	24	48	72	96	
I_sG	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-16.29	-15.13	-17.71	-12.64	-10.53	-14.76	-11.81	
		DESVIACION TIPICA	9.95	9.95	9.52	11.21	13.55	13.20	11.00	
	GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-8.24	-7.73	-11.36	-9.01	-14.62	-9.50	-10.42	
		DESVIACION TIPICA	11.73	8.37	13.78	12.21	15.60	15.07	13.49	
		T DE STUDENT	-1.79	-1.80	-1.36	-0.73	0.67	-0.89	-0.27	
	I_sA	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-24.24	-25.35	-25.45	-22.50	-17.62	-16.91	-12.61
			DESVIACION TIPICA	13.04	16.69	17.04	15.30	15.89	16.19	15.89
		GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-19.35	-16.61	-15.92	-17.13	-19.91	-14.93	-10.75
			DESVIACION TIPICA	22.17	16.22	12.88	14.98	18.93	16.43	15.11
		T DE STUDENT	-0.71	-1.23	-1.38	-0.82	0.32	-0.28	-0.28	
I_sM		GRUPO 24 N=21	MEDIA	-21.66	-26.77	-27.58	-26.09	-23.63	-21.07	-13.86
			DESVIACION TIPICA	18.24	20.98	21.77	24.20	23.40	21.28	22.96
		GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-24.57	-21.66	-26.61	-26.13	-29.80	-32.46	-27.71
			DESVIACION TIPICA	24.67	13.57	14.79	14.17	14.87	16.15	16.77
		T DE STUDENT	0.33	-0.62	-0.11	0.00	0.67	1.32	1.50	



de la recuperación, mientras que en el grupo 23 acontece un descenso aún mayor, siendo los decrementos medios en este momento de -20.98% en el grupo 22 y de -30.93% en el grupo 23 ($p < 0.05$). A las 12 horas también se inicia la recuperación en el grupo 23, desapareciendo la significación estadística entre los valores, anteriormente observada. Sin embargo en el segundo día postoperatorio reaparece esta diferencia entre los dos grupos al detectarse unos decrementos medios de -0.80% en el grupo 22 y de -13.71% en el grupo 23 ($p < 0.05$). Ambos grupos prosiguen mostrando un ascenso de CH_{50} en las muestras siguientes, pero en el tercer día desaparece nuevamente la significación estadística observada entre sus valores, para reaparecer en el cuarto y quinto día, en los que se detectan respectivamente unos incrementos medios de +31.26% en el grupo 22 y +10.51% en el grupo 23 ($p < 0.05$), y +47.68% en el grupo 22 y +14.41% en el grupo 23 ($p < 0.01$) (Tabla 69) (Fig. 57).

El factor C3c desciende significativamente más de forma inmediata a la intervención en el grupo 23 que en el grupo 22, ya que los decrementos medios observados son de -31.48% en el primero y -20.08% en el segundo ($p < 0.05$). En el grupo 22 se detecta a las 6 horas de la intervención un decremento similar al inmediato postoperatorio, mientras que en el grupo 23 se inicia ya la recuperación, de forma que la diferencia entre ambos grupos pierde significación estadística (-20.51% en el grupo 22 y -29.93% en el grupo 23). A las 12 horas de la intervención la recuperación del factor C3c es evidente en ambos grupos, progresando ésta en los dos hasta el final del estudio. Sin embargo la recuperación es más evidente en el grupo 22, reapareciendo la significación estadística entre los valores de ambos grupos a partir del tercer día postoperatorio, en el que se detectan unos valores medios de +9.02% en el grupo 22 y -12.13% en el grupo 23 ($p < 0.05$). La diferencia entre los dos grupos es más evidente todavía en el cuarto día postoperatorio, en el que los valores medios hallados son de +20.69% en el grupo 22 y -8.49% en el grupo 23 ($p < 0.01$), disminuyendo nuevamente el último día debido a un aumento en la dispersión de los valores encontrados (+35.87% en el grupo 22 y -3.17% en el grupo 23; $p < 0.05$) (Tabla 69) (Fig. 58).

El factor C4 desciende más en el grupo 22 (-17.64%) que en el grupo 23 (-10.82%). Sin embargo la recuperación posterior es más firme en el grupo 22, alcanzándose e incluso rebasándose los valores detectados para el grupo 23 en el cuarto día

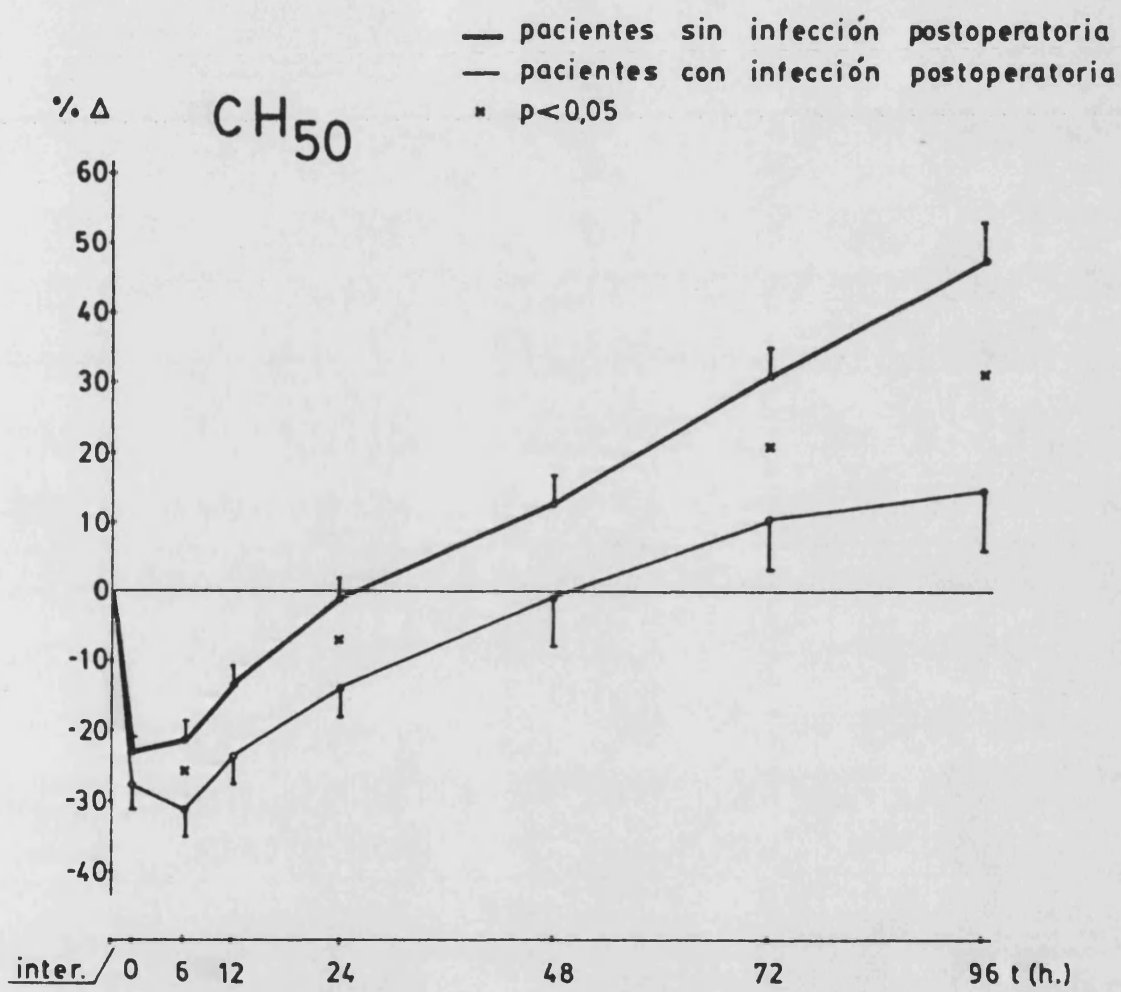


Figura 57.— Evolución postoperatoria de CH₅₀ en pacientes no neoplásicos en función de infección postoperatoria.

Media y error standard

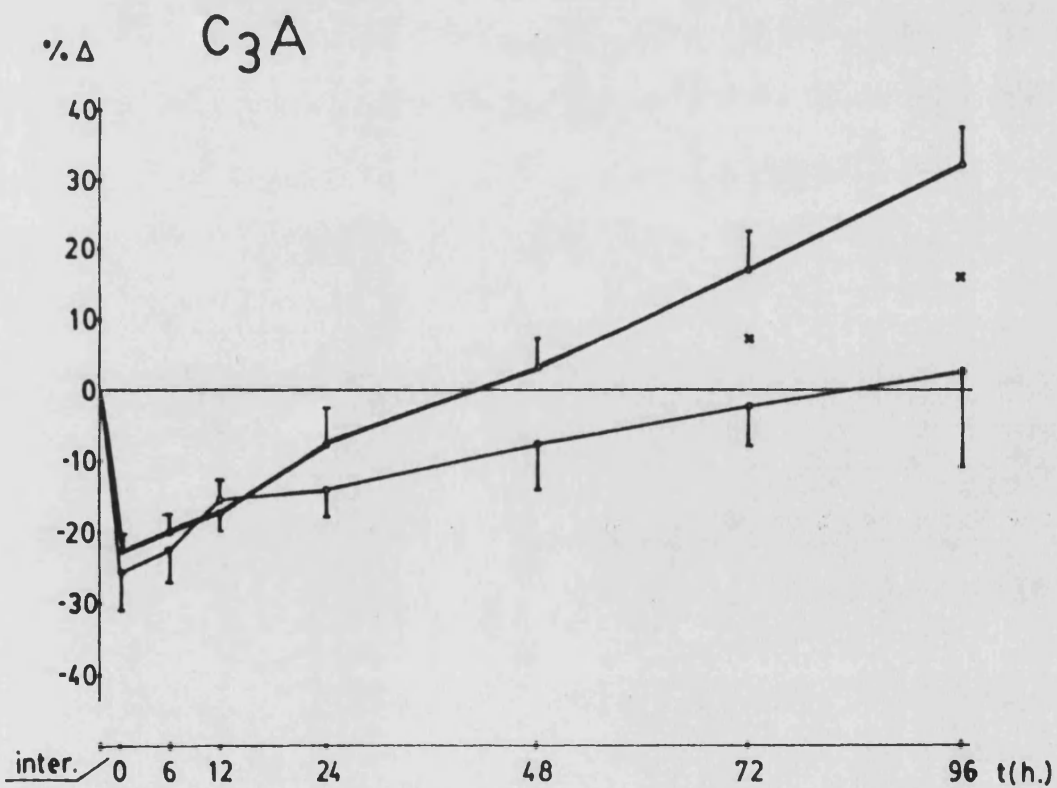
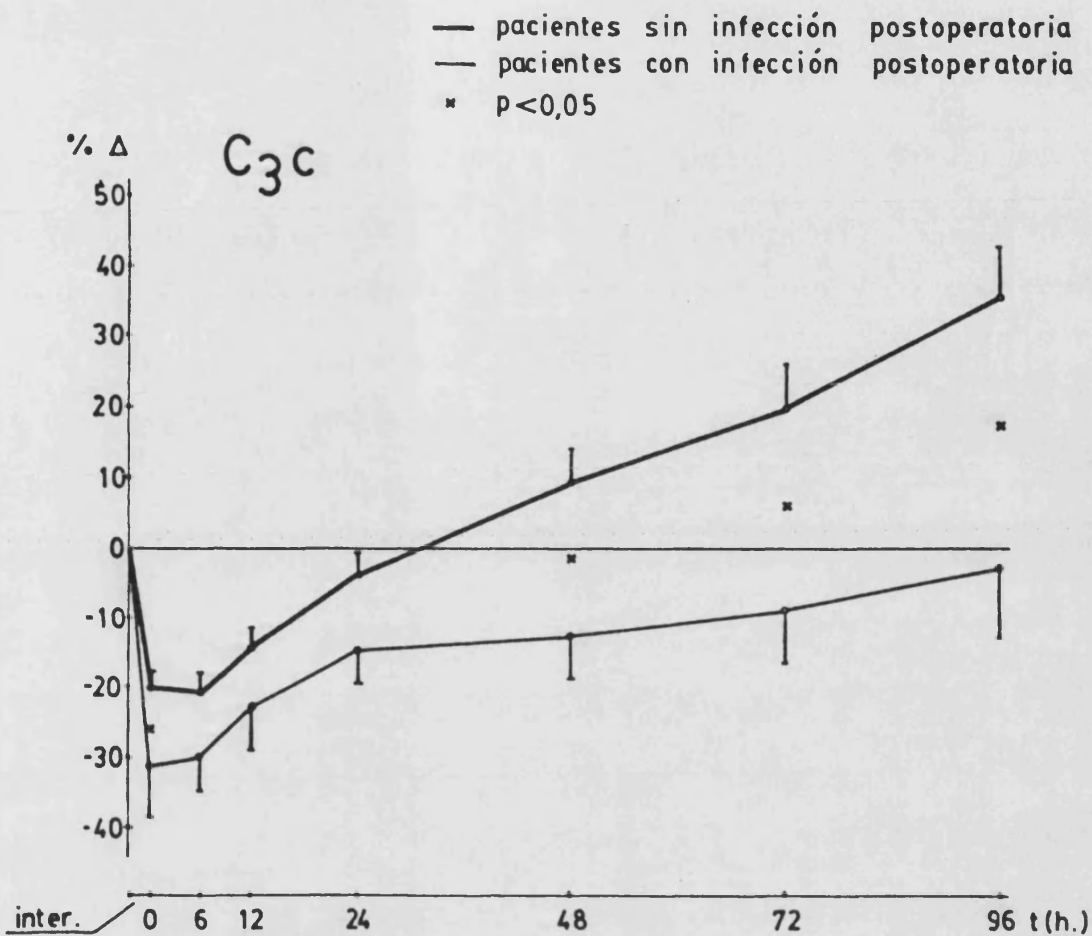


Figura 58.- Evolución postoperatoria de C_{3c} y C_{3A} en pacientes no neoplásicos en función de infección postoperatoria.

Media y error standard

postoperatorio, y llegándose a encontrar en el quinto día unos incrementos medios de +24.44% en el grupo 22 y +15.92% en el grupo 23. De cualquier forma no se ha observado en ninguna de las tomas realizadas diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ambos grupos (Tabla 69).

El factor C1q sufre un descenso postoperatorio similar en ambos grupos (-8.28% en el grupo 22 y -8.40% en el grupo 23). La recuperación posterior también es bastante similar, pero algo más firme en el grupo 22, de manera que se llega en el último día a una situación en que los incrementos medios son de +9.38% en el grupo 22 y +1.76% en el grupo 23. No se aprecia durante el estudio diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 70).

El factor C3A también desciende casi similarmente en los dos grupos de forma inmediata a la intervención, siendo los decrementos medios de -23.18% en el grupo 22 y de -25.99% en el grupo 23. A las 6 horas es evidente en ambos grupos el inicio de la recuperación, sin embargo ésta es mucho más firme en el grupo 22, dando lugar en los dos últimos días del estudio a la aparición de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En el cuarto día se detectan unos valores medios de +18.18% en el grupo 22 y -2.63% en el grupo 23 ($p < 0.05$), mientras que los hallados en el quinto día son de +31.48% en el grupo 22 y +2.34% en el grupo 23 ($p < 0.05$) (Tabla 70) (Fig. 58).

El factor C9 sufre un mayor descenso en el grupo 23 (-26.16%) que en el grupo 22 (-17.88%). En ambos grupos la recuperación es precoz, detectándose su inicio a las 6 horas de la intervención. Durante los dos primeros días del postoperatorio los valores medios de los dos grupos son similares, pero a partir del tercer día se observa una recuperación más firme en el grupo 22. Los incrementos medios hallados en este tercer día postoperatorio son de +54.31% en el grupo 22 y +40.87% en el grupo 23, mientras que en el último día del estudio se detectan unos incrementos medios de +100.96% en el grupo 22 y +63.01% en el grupo 23. No obstante no se aprecia a lo largo de las tomas realizadas ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ambos grupos (Tabla 70).

TABLA 69.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes no neoplásicos en función de la presencia de infección postoperatoria.

			MUESTRA						
			1 0	2 6	3 12	4 24	5 48	6 72	7 96
HORAS DE POSTOPERATORIO									
<u>CH50</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-22.28	-20.98	-13.19	-0.80	13.43	31.26	47.68
		DESVIACION TIPICA	9.80	11.21	13.54	13.86	18.38	21.45	26.44
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-27.58	-30.93	-24.04	-13.71	-1.16	10.51	14.41
		DESVIACION TIPICA	8.82	10.21	10.21	10.96	17.48	18.39	21.88
		T DE STUDENT	1.29	2.10*	1.95	2.25*	1.87	2.31*	3.02**
<u>C3c</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-20.08	-20.51	-14.23	-4.09	9.02	20.69	35.87
		DESVIACION TIPICA	10.97	13.32	18.83	18.65	24.07	25.19	36.60
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-31.48	-29.93	-22.17	-14.47	-12.13	-8.49	-3.17
		DESVIACION TIPICA	16.84	13.29	17.26	13.35	18.26	19.14	21.84
		T DE STUDENT	2.18*	1.65	1.00	1.36	2.13*	2.81**	2.65*
<u>C4</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-17.64	-17.60	-8.49	-2.78	7.75	17.43	24.44
		DESVIACION TIPICA	11.42	14.58	17.39	18.15	21.70	25.32	37.91
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-10.82	-12.72	-5.89	0.87	10.11	11.31	15.92
		DESVIACION TIPICA	8.72	12.00	8.64	8.16	7.43	16.83	22.22
		T DE STUDENT	-1.45	-0.81	-0.38	-0.51	-0.28	0.60	0.56

* p < 0.05

** p < 0.01

TABLA 70.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de Clq, C3A y C9 en pacientes no neoplásicos en función de la presencia de infección postoperatoria.

			MUESTRA							
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7	
			0	6	12	24	48	72	96	
<u>C1q</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-8.28	-7.46	-5.05	-2.17	1.18	4.94	9.38	
		DESVIACION TIPICA	5.07	6.10	8.23	9.26	10.96	13.57	12.05	
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-8.40	-8.51	-4.80	-3.15	-0.72	2.35	1.76	
		DESVIACION TIPICA	4.73	3.05	6.47	3.33	3.44	4.83	6.71	
	T DE STUDENT			0.05	0.43	-0.07	0.27	0.44	0.48	1.58
	<hr/>									
<u>C3A</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-23.18	-20.16	-17.02	-7.69	3.64	18.18	31.48	
		DESVIACION TIPICA	14.99	12.72	15.09	20.92	21.08	25.31	29.72	
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-25.99	-22.88	-15.67	-13.62	-7.51	-2.63	2.34	
		DESVIACION TIPICA	14.57	12.32	6.48	9.52	17.99	11.26	33.21	
	T DE STUDENT			0.44	0.50	-0.23	0.71	1.27	2.07 ^o	2.24 ^o
	<hr/>									
<u>C9</u>	GRUPO 22 N=32	MEDIA	-17.88	-13.41	2.07	20.17	54.31	78.18	100.96	
		DESVIACION TIPICA	12.51	14.31	19.71	28.01	36.91	41.42	47.08	
	GRUPO 23 N= 7	MEDIA	-26.16	-16.57	-3.12	17.69	40.87	58.46	63.01	
		DESVIACION TIPICA	10.61	12.78	11.31	15.28	24.66	30.72	31.56	
	T DE STUDENT			1.59	0.53	0.66	0.22	0.90	1.16	1.98

• p < 0.05

4.3.6.2.2.- Pacientes intervenidos por procesos neoplásicos

El funcionalismo global del sistema del complemento muestra un descenso inmediato discretamente superior en los pacientes del grupo 24 (-31.42%) que en los pacientes del grupo 25 (-28.11%). Durante las primeras 12 horas del postoperatorio se observa en el grupo 24 una estabilización de ese descenso alrededor de la cifra de un 31-32%, mientras que en el grupo 25 se observa ya el inicio de la recuperación a partir de las 12 horas de la intervención (-23.15%). Los decrementos medios observados en el grupo 24 persisten siendo superiores a los del grupo 25 hasta el cuarto día postoperatorio, en que son prácticamente similares (-11.95% en el grupo 24 y -10.51% en el grupo 25). En el quinto día se invierte esta situación, hallándose unos decrementos medios de -5.44% en el grupo 24 y -8.05% en el grupo 25. Sin embargo no se aprecia en ninguna de las muestras obtenidas una diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de ambos grupos (Tabla 71).

El factor C3c sufre por el contrario un mayor descenso postoperatorio inmediato en los enfermos del grupo 25 (-30.93%) que en los del grupo 24 (-25.08%). En el grupo 24 persiste el descenso de C3c hasta el segundo día postoperatorio (-29.98%) pero su recuperación posterior es bastante firme, mientras que en el grupo 25 ésta se inicia precozmente pero lo hace de forma más débil, lo que da lugar a que se detecten en el quinto día postoperatorio unos decrementos medios de -4.62% en el grupo 24 y -22.65% en el grupo 25. Tampoco para este factor se observa en ninguna de las muestras obtenidas diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 71).

El factor C4 sufre un descenso postoperatorio ligeramente mayor en el grupo 24 que en el grupo 25, siendo los decrementos medios de -20.22% en el primero y de -18.31% en el segundo. Hasta las 12 horas tras la intervención persiste el descenso en ambos grupos situándose los decrementos medios en -22.18% en el grupo 24 y -24.51% en el grupo 25. En el segundo día postoperatorio se inicia la recuperación en los dos grupos, inicialmente de forma más firme en el grupo 25, pero posteriormente se van asemejando los valores en los dos grupos, llegándose a obtener en el último día del estudio unos valores medios de +2.54% en el grupo 24 y -1.09% en el grupo 25. No se observa en ningún

momento diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 71).

El factor Clq sufre por el contrario un descenso algo mayor en el grupo 25 (-16.87%) que en el grupo 24 (-12.88%). En el grupo 24 se observa un pequeño descenso más, que se prolonga hasta la muestra obtenida a las 12 horas de la intervención (-13.44%), mientras que en el grupo 25 se inicia la recuperación a las 6 horas (-14.63%) pero ésta es posteriormente más débil que la observada en el grupo 24, de manera que los decrementos medios hallados en el quinto día postoperatorio son de -1.19% en el grupo 24 y de -9.20% en el grupo 25. Tampoco en este caso se observan diferencias significativas entre los valores obtenidos en los dos grupos en ninguna de las las tomas realizadas (Tabla 72).

El factor C3A sufre un descenso postoperatorio casi similar en los dos grupos, siendo los decrementos medios hallados en este momento de -29.91% en el grupo 24 y -30.33% en el grupo 25. En el grupo 24 se observa a las 6 horas de la intervención el inicio de la recuperación (-26.12%), que en las tomas posteriores dará lugar a un ascenso progresivo de los niveles medios de C3A. En el grupo 25 sin embargo, continúa el descenso hasta el segundo día postoperatorio, en el cual se detecta el máximo decremento medio (-36.11%). Durante las primeras 12 horas del postoperatorio no se evidencian diferencias significativas entre los valores de ambos grupos, pero a partir del segundo día ya aparecen éstas, manteniéndose hasta el final del estudio, salvo en el tercer día. En el segundo día los decrementos medios hallados son de -19.60% en el grupo 24 y de -36.11% en el grupo 25 ($p < 0.05$). Al tercer día postoperatorio comienza la recuperación en el grupo 25, desapareciendo momentáneamente la significación estadística entre los dos grupos. Sin embargo esta recuperación es menos notable que la observada en el grupo 24, detectándose en el cuarto día postoperatorio unos valores medios de +1.35% en el grupo 24 y -24.71% en el grupo 25 ($p < 0.01$). En el último día del estudio los valores medios hallados son de +10.23% en el grupo 24 y -14.36% en el grupo 25 ($p < 0.05$) (Tabla 72) (Fig. 59).

El factor C9 muestra tras la intervención quirúrgica un descenso ligeramente mayor en el grupo 25 que en el grupo 24, siendo los decrementos medios de -25.45% y -22.33% respectivamente. La recuperación de este factor se observa en ambos grupos

TABLA 71.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de CH₅₀, C3c y C4 en pacientes neoplásicos en función de la presencia de infección postoperatoria.

			MUESTRA							
			1	2	3	4	5	6	7	
HORAS DE POSTOPERATORIO			0	6	12	24	48	72	96	
<u>CH50</u>	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-31.42	-32.72	-31.42	-26.64	-20.41	-11.95	-5.44	
		DESVIACION TIPICA	10.11	8.89	10.55	12.26	14.07	15.91	18.34	
	GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-28.11	-27.64	-23.15	-20.34	-13.10	-10.51	-8.05	
		DESVIACION TIPICA	16.39	10.98	8.43	9.16	14.27	19.64	20.61	
		T DE STUDENT	-0.63	-1.24	-1.92	-1.27	-1.20	-0.20	0.32	
	<u>C3c</u>	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-25.08	-26.78	-29.16	-29.98	-20.09	-12.52	-4.62
			DESVIACION TIPICA	10.78	11.80	11.17	14.49	14.46	17.42	19.44
		GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-30.93	-27.09	-24.85	-25.91	-26.05	-19.77	-22.65
			DESVIACION TIPICA	22.36	14.01	12.51	17.31	23.56	26.03	25.65
		T DE STUDENT	0.91	0.06	-0.87	-0.62	0.79	0.83	1.96	
<u>C4</u>		GRUPO 24 N=21	MEDIA	-20.22	-20.25	-22.18	-19.76	-12.50	-4.60	2.54
			DESVIACION TIPICA	12.68	12.27	15.10	15.23	14.68	16.35	15.95
		GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-18.31	-23.19	-24.51	-16.73	-16.77	-8.10	-1.09
			DESVIACION TIPICA	6.40	13.07	12.69	13.84	12.75	17.40	21.99
		T DE STUDENT	-0.39	0.55	0.38	-0.47	0.70	0.49	0.47	

TABLA 72.- Evolución postoperatoria de los niveles séricos de Clq, C3A y C9 en pacientes neoplásicos en función de la presencia de infección postoperatoria.

			MUESTRA						
HORAS DE POSTOPERATORIO			1	2	3	4	5	6	7
			0	6	12	24	48	72	96
<u>C1q</u>	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-12.88	-13.20	-13.44	-11.60	-8.48	-4.65	-1.19
		DESVIACION TIPICA	7.19	9.15	8.85	8.75	10.23	12.02	10.76
	GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-16.87	-14.63	-14.79	-14.76	-10.12	-10.53	-9.20
		DESVIACION TIPICA	12.56	9.28	10.53	13.53	10.23	10.79	11.02
		T DE STUDENT	1.03	0.36	0.33	0.71	0.37	1.17	1.72
	<hr/>								
<u>C3A</u>	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-29.91	-26.12	-24.51	-19.60	-12.99	1.35	10.23
		DESVIACION TIPICA	12.20	11.84	13.58	15.26	13.95	17.06	22.40
	GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-30.33	-33.28	-35.88	-36.11	-25.47	-24.71	-14.36
		DESVIACION TIPICA	18.74	13.58	14.65	17.20	15.94	16.60	17.49
		T DE STUDENT	0.07	1.35	1.90	2.42 ^o	2.00	3.57 ^{oo}	2.70 ^o
	<hr/>								
<u>C9</u>	GRUPO 24 N=21	MEDIA	-22.33	-20.46	-13.51	-2.25	19.71	35.61	49.76
		DESVIACION TIPICA	8.89	10.61	14.00	20.00	38.63	46.36	47.21
	GRUPO 25 N= 8	MEDIA	-25.45	-20.20	-17.46	-2.50	8.91	13.01	16.38
		DESVIACION TIPICA	16.76	13.93	16.01	26.42	24.87	26.01	26.51
		T DE STUDENT	0.62	-0.05	0.63	0.03	0.71	1.26	1.82

^op < 0.05

^{oo}p < 0.01

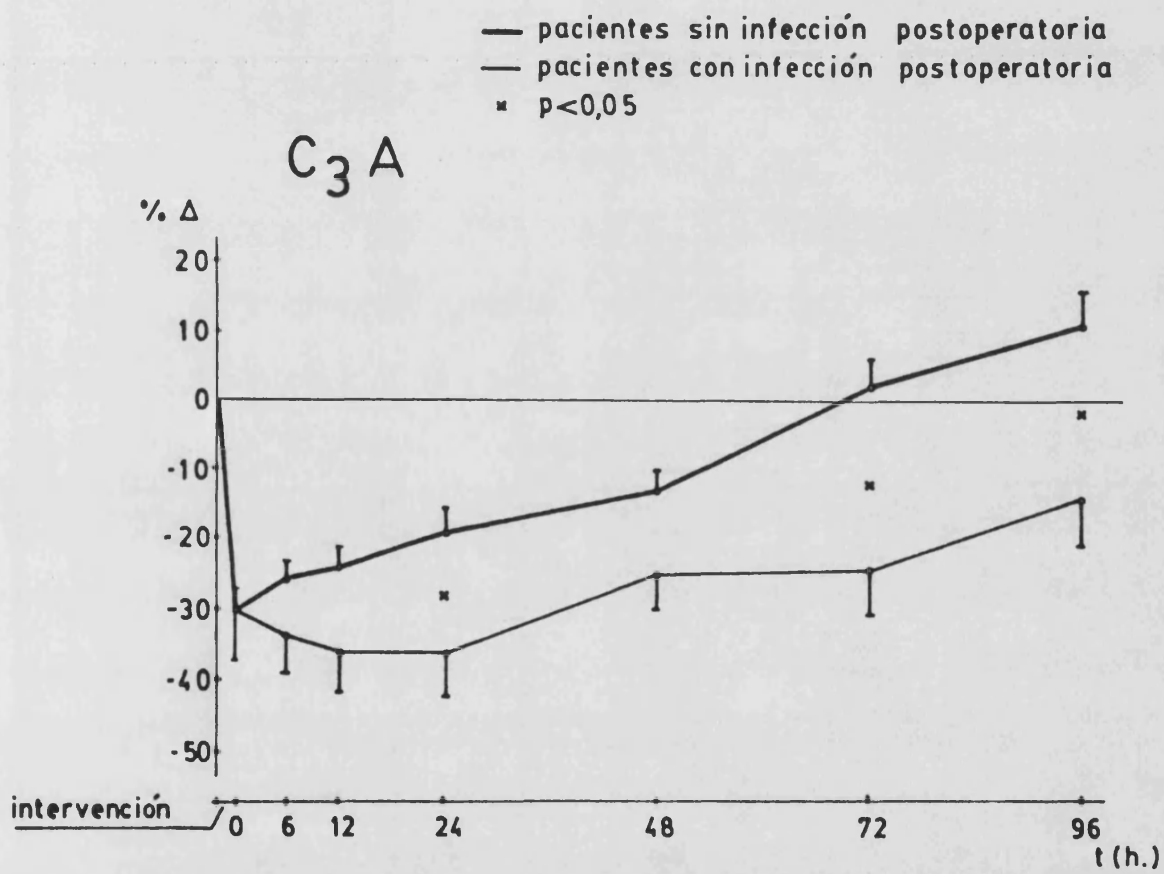


Figura 59.- Evolución postoperatoria de C3A en pacientes neoplásicos en función de infección postoperatoria.

Media y error standard

a partir de las 6 horas tras la operación, y durante los dos primeros días del postoperatorio muestran ambos grupos unos decrementos medios similares. A partir del tercer día ya se ha rebasado en los dos grupos el valor inicial preoperatorio, pero esto se detecta en mayor grado en el grupo 24, pues los incrementos medios son en esta muestra de +19.71% en el grupo 24 y +8.91% en el grupo 25. Así se progresa hasta el quinto día postoperatorio en el que se observan unos incrementos medios de +49.76% en el grupo 24 y +16.38% en el grupo 25. A pesar de la aparente diferencia de estos dos valores no se ha conseguido evidenciar en ninguna de las muestras postoperatorias obtenidas significación estadística entre los valores de ambos grupos (Tabla 72).

4.4.- ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DEL PROCESO PATOLOGICO EN LOS NIVELES SERICOS PREOPERATORIOS

Hemos considerado de interés el estudio de la posible diferencia existente en los niveles séricos preoperatorios de los parámetros inmunitarios humorales atendiendo a la naturaleza del proceso patológico que motivó la intervención quirúrgica. Hemos efectuado la comparación del nivel sérico medio de cada uno de los factores inmunitarios estudiados en los pacientes que se intervinieron por neoplasias y en los que se intervinieron por procesos inflamatorios agudos frente al grupo de pacientes que no presentaban ninguna de las condiciones anteriores. Estos últimos constituyen el grupo 1, y los hemos considerado representantes de una población inmunológicamente normal, al no presentar inicialmente procesos que conlleven inmunodepresión.

4.4.1.- Inmunoglobulinas

El nivel medio de inmunoglobulina G de una mezcla de sueros de individuos normales ha sido en nuestro laboratorio de 141.29 ± 8.55 UI/ml. El nivel medio de inmunoglobulina G de los pacientes considerados como población normal ha sido de 139.65 UI/ml. El grupo de pacientes con procesos inflamatorios agudos ha mostrado un nivel medio algo superior (144.13 UI/ml), y en el grupo de pacientes neoplásicos también se ha obtenido un nivel medio superior (150.98 UI/ml). No se ha evidenciado, sin embargo, diferencia estadísticamente significativa entre estos

dos grupos y el grupo control (Tabla 73) (Fig. 60).

El nivel medio de inmunoglobulina A de una mezcla de sueros de individuos normales ha sido en nuestro laboratorio de 189.54 ± 9.04 UI/ml. El nivel medio de inmunoglobulina A de los enfermos considerados como población normal ha sido de 194.01 UI/ml. Los enfermos con procesos inflamatorios agudos han mostrado un nivel medio inferior (150.08 UI/ml), aunque no significativamente diferente al anterior, y los enfermos que presentaban una neoplasia han mostrado por el contrario un nivel medio superior (254.82 UI/ml), aunque tampoco en este caso significativamente diferente (Tabla 73) (Fig. 61).

El nivel medio de inmunoglobulina M de una mezcla de sueros de individuos normales ha sido en nuestro laboratorio de 162.19 ± 16.58 UI/ml. El nivel medio de inmunoglobulina M del grupo de pacientes considerados como población normal ha sido de 184.68 UI/ml. El grupo de pacientes que fueron intervenidos por presentar un proceso inflamatorio agudo ha mostrado un nivel medio inferior (145.13 UI/ml), mientras que el grupo afecto de neoplasias ha mostrado un nivel medio superior (225.46 UI/ml), aunque en ninguno de los dos casos las diferencias halladas han sido estadísticamente significativas (Tabla 73) (Fig. 62).

4.4.2.- Sistema del complemento

El funcionalismo de la vía clásica del sistema del complemento (CH_{50}) del grupo de enfermos considerados como población normal ha mostrado un nivel medio antes de someterse a la intervención quirúrgica de 119.18 AU*. En el grupo de enfermos que presentaban una inflamación aguda el nivel medio de CH_{50} ha sido de 77.12 AU, y en los enfermos que se intervinieron por padecer un proceso neoplásico este nivel medio ha sido de 125.33 AU. En ninguno de los dos casos la diferencia hallada con el grupo control ha mostrado sin embargo significación estadística (Tabla 74) (Fig. 63).

El nivel medio de factor C3c hallado en nuestro laboratorio en una mezcla de sueros de individuos normales ha sido de 102.22 ± 14.45 mg/dl. En el grupo de pacientes considerados como población normal el nivel medio preoperatorio de C3c es de

* unidades arbitrarias

TABLA 73.- Niveles séricos preoperatorios de inmunoglobulinas.
Comparación de los grupos 2 y 3 frente al grupo 1.

		GRUPO 1 N=21	GRUPO 2 N=29	GRUPO 3 N=18
<u>IgG</u>	MEDIA	139.65	150.98	144.13
	DESVIACION TIPICA	25.34	36.42	37.90
	T DE STUDENT		-0.26	-0.09
<u>IgA</u>	MEDIA	194.01	254.82	150.08
	DESVIACION TIPICA	130.52	133.93	79.24
	T DE STUDENT		-0.78	0.64
<u>IgM</u>	MEDIA	184.68	225.46	145.13
	DESVIACION TIPICA	124.04	99.60	82.87
	T DE STUDENT		-0.58	0.60

TABLA 74.- Niveles séricos preoperatorios de complemento.
Comparación de los grupos 2 y 3 frente al grupo 1.

		GRUPO 1 N=21	GRUPO 2 N=29	GRUPO 3 N=18
<u>CH50</u>	MEDIA	119.18	125.34	77.12
	DESVIACION TIPICA	22.93	23.56	15.99
	T DE STUDENT		-0.17	1.23
<u>C3c</u>	MEDIA	102.99	104.29	66.94
	DESVIACION TIPICA	27.32	34.74	27.86
	T DE STUDENT		-0.04	1.18
<u>C4</u>	MEDIA	46.01	45.58	40.97
	DESVIACION TIPICA	15.14	8.09	12.09
	T DE STUDENT		0.03	0.33
<u>C1a</u>	MEDIA	109.58	116.80	102.55
	DESVIACION TIPICA	9.00	14.07	10.40
	T DE STUDENT		-0.22	0.20
<u>C3A</u>	MEDIA	118.92	118.84	95.28
	DESVIACION TIPICA	48.34	27.76	27.68
	T DE STUDENT		0.00	0.62
<u>C9</u>	MEDIA	114.94	162.37	123.32
	DESVIACION TIPICA	30.51	54.04	33.56
	T DE STUDENT		-1.07	-0.21

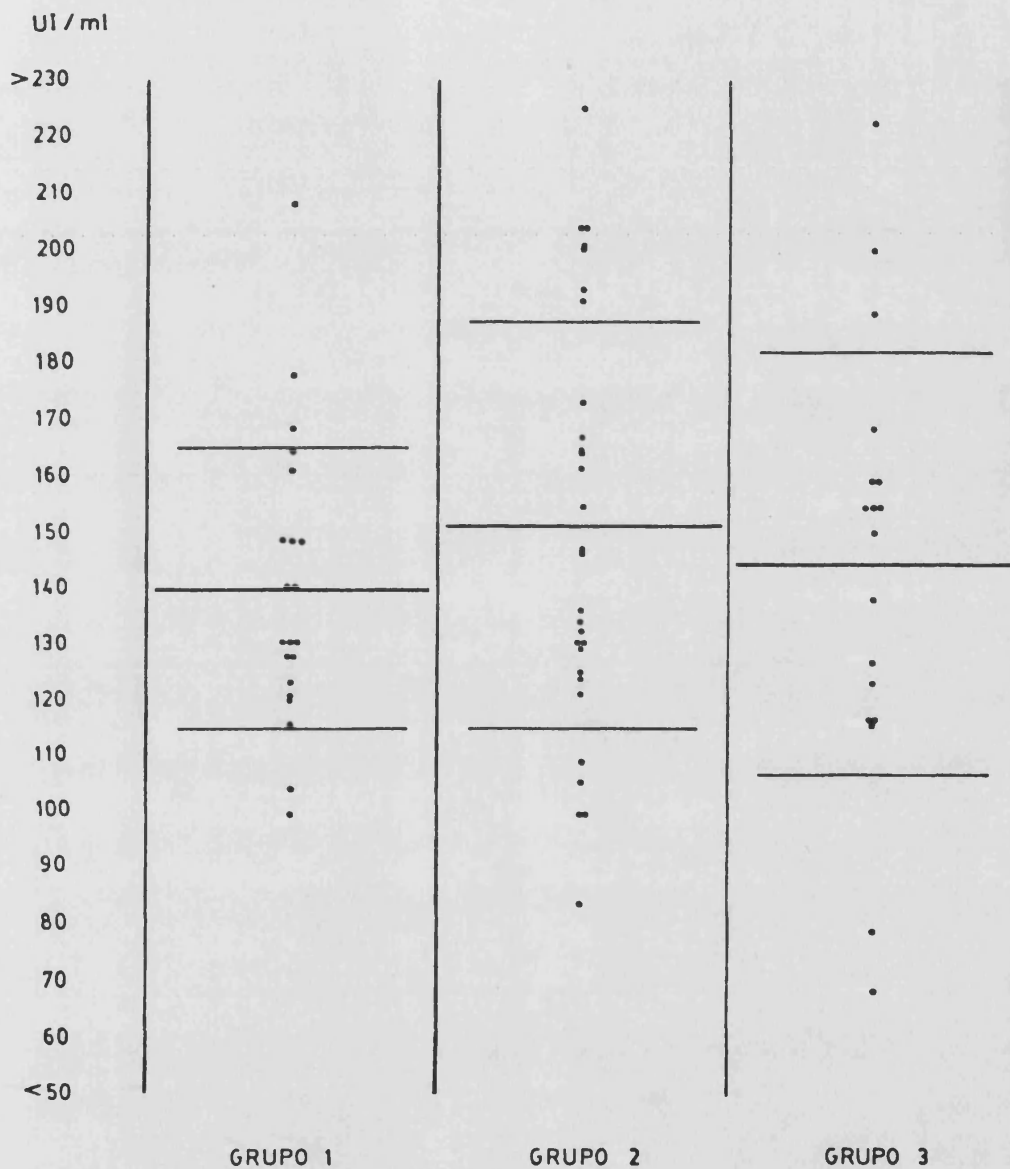


Figura 60.- Niveles séricos preoperatorios de inmunoglobulina G

Grupo 1: Control

Grupo 2: Neoplásico

Grupo 3: Inflamatorio agudo

Media y desviación típica

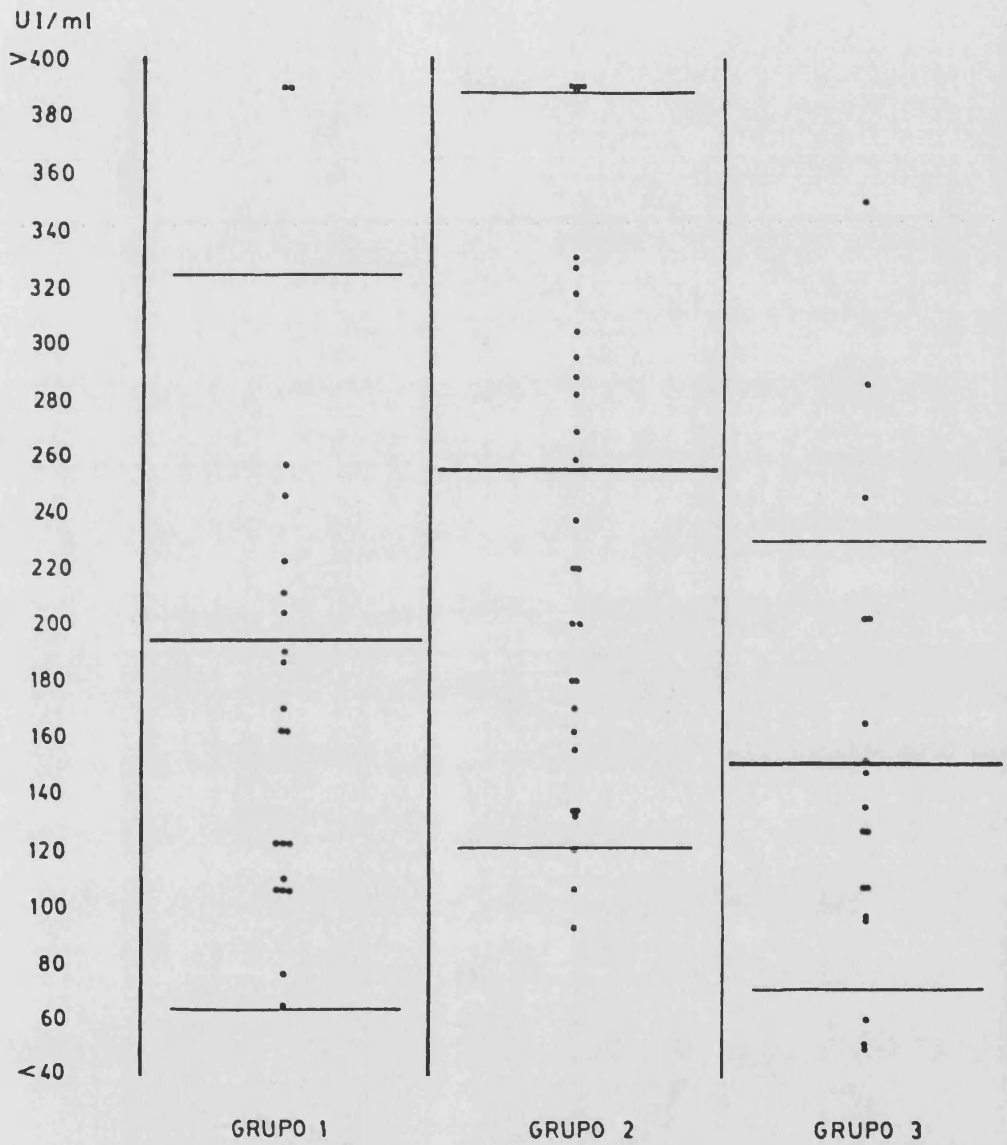


Figura 61.- Niveles séricos preoperatorios de inmunoglobulina A

Grupo 1: Control

Grupo 2: Neoplásico

Grupo 3: Inflamatorio agudo

Media y desviación típica

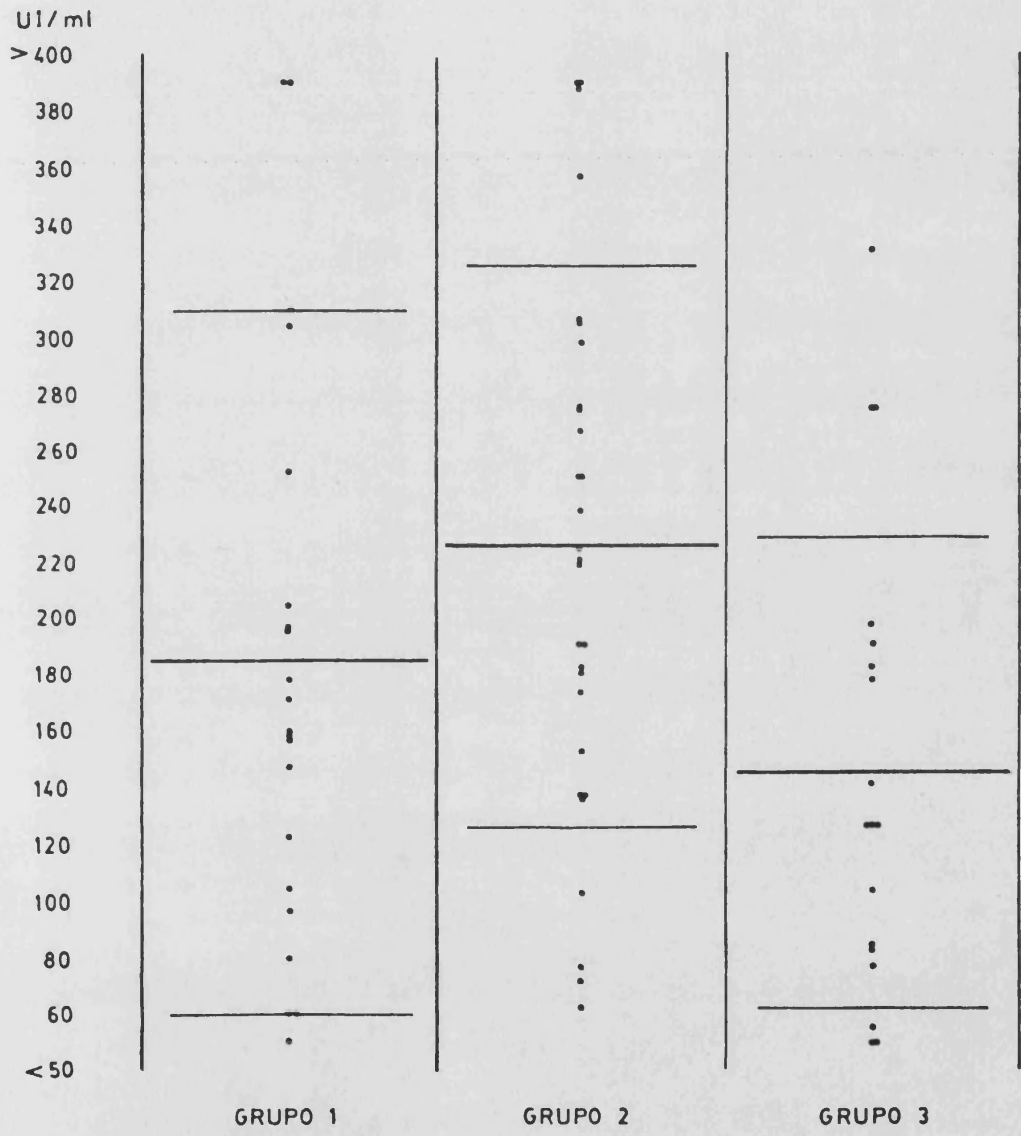


Figura 62.- Niveles séricos preoperatorios de inmunoglobulina M

- Grupo 1: Control
- Grupo 2: Neoplásico
- Grupo 3: Inflamatorio agudo
- Media y desviación típica

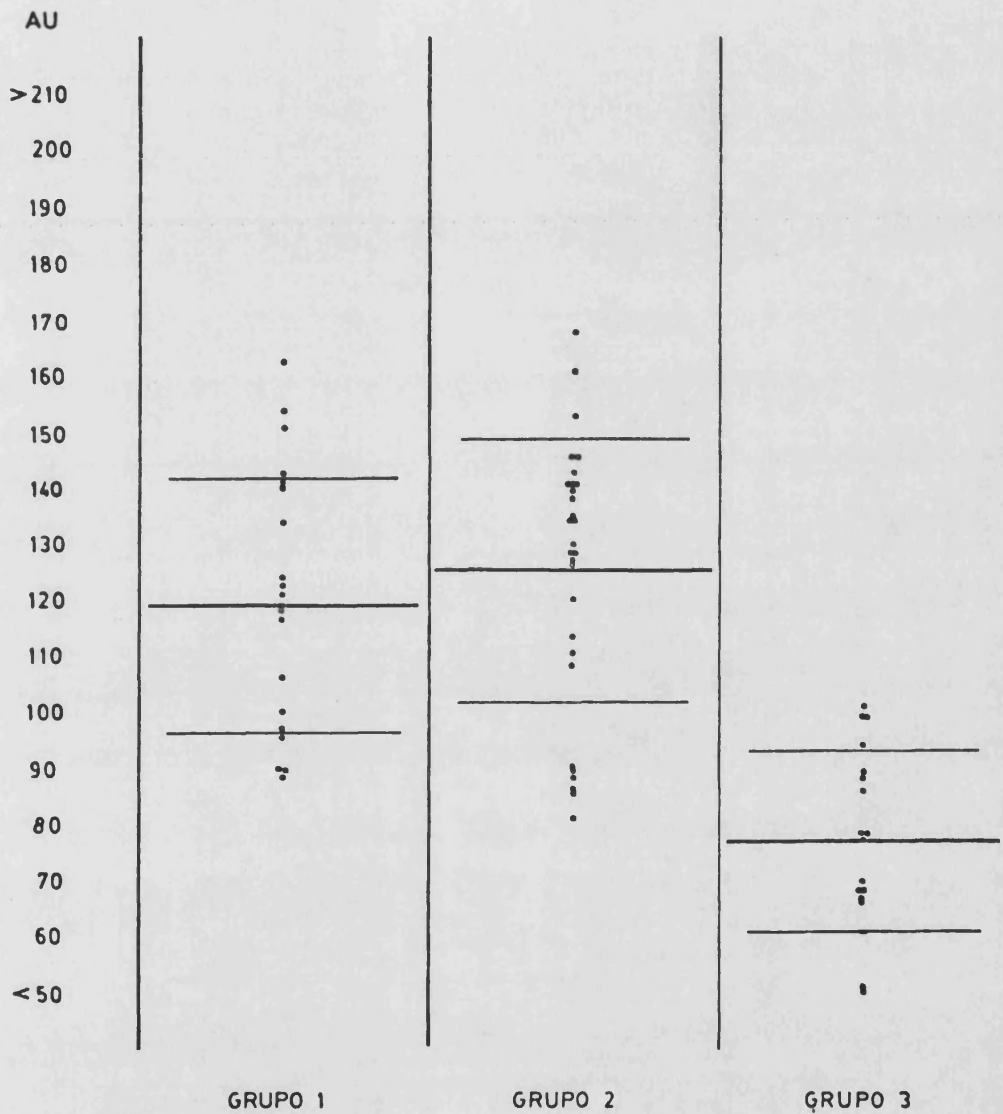


Figura 63.- Niveles séricos preoperatorios de CH_{50}

- Grupo 1: Control
- Grupo 2: Neoplásico
- Grupo 3: Inflamatorio agudo
- Media y desviación típica

102.99 mg/dl. El nivel medio de C3c en el grupo intervenido por procesos inflamatorios agudos es inferior al anterior (66.94 mg/dl), pero no significativamente diferente de él. En los pacientes portadores de una neoplasia el nivel medio es casi similar al del grupo control (104.29 mg/dl) (Tabla 74) (Fig. 64).

El factor C4 ha mostrado en nuestro laboratorio un nivel medio en una mezcla de sueros de individuos normales de 46.23 ± 0.33 mg/dl. En los enfermos considerados como grupo de población normal el nivel medio preoperatorio de C4 ha sido de 46.01 mg/dl. En el grupo de enfermos que presentaban un proceso inflamatorio agudo se ha encontrado un nivel medio de C4 de 40.97 mg/dl, el cual no se ha mostrado significativamente diferente del anterior. En los enfermos que presentaban un proceso neoplásico el nivel medio de C4 es prácticamente similar al hallado en el grupo control (45.58 mg/dl) (Tabla 74) (Fig. 65).

El factor Clq ha mostrado en los pacientes considerados como representantes de población normal un nivel medio preoperatorio de 109.58 AU. Los pacientes que presentaban una inflamación aguda han mostrado un nivel medio inferior (102.55 AU), y los que se intervinieron por procesos neoplásicos un nivel medio superior (116.80 AU), pero no se ha evidenciado en ninguno de los dos casos diferencias significativas frente al grupo control (Tabla 74) (Fig. 66).

En el grupo de enfermos que consideramos representativos de la población normal el nivel medio de factor C3A hallado en la muestra preoperatoria es de 118.92 AU. Los enfermos que presentaban un proceso inflamatorio agudo han mostrado que un nivel medio de C3A inferior (95.28 AU), pero no significativamente diferente del anterior. Los enfermos afectados de procesos neoplásicos han presentado un nivel medio de C3A casi igual al hallado en el grupo control (118.84 AU) (Tabla 74) (Fig. 67).

En el grupo de pacientes considerados como muestra de población normal el nivel medio de factor C9 ha sido de 114.94 AU. En el grupo de pacientes que presentaban una inflamación aguda este nivel medio ha sido algo superior (123.32 AU), aunque no significativamente diferente del anterior, y en los pacientes portadores de una neoplasia el nivel medio preoperatorio de C9 fue de 162.37 AU, no apreciándose tampoco significación estadística entre este valor y el hallado para el grupo control (Tabla 74) (Fig. 68).

mg / dl

> 170

160

150

140

130

120

110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

<10

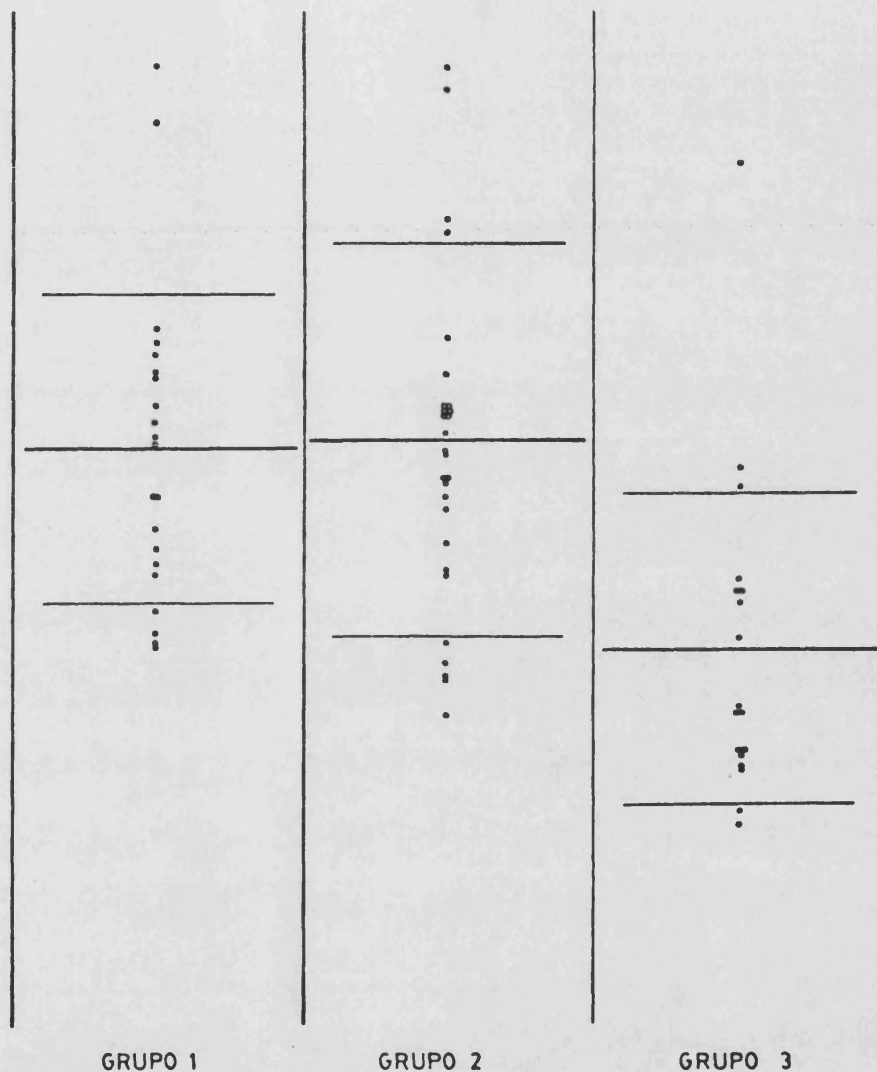


Figura 64.- Niveles séricos preoperatorios de C3c

Grupo 1: Control

Grupo 2: Neoplásico

Grupo 3: Inflamatorio agudo

Media y desviación típica

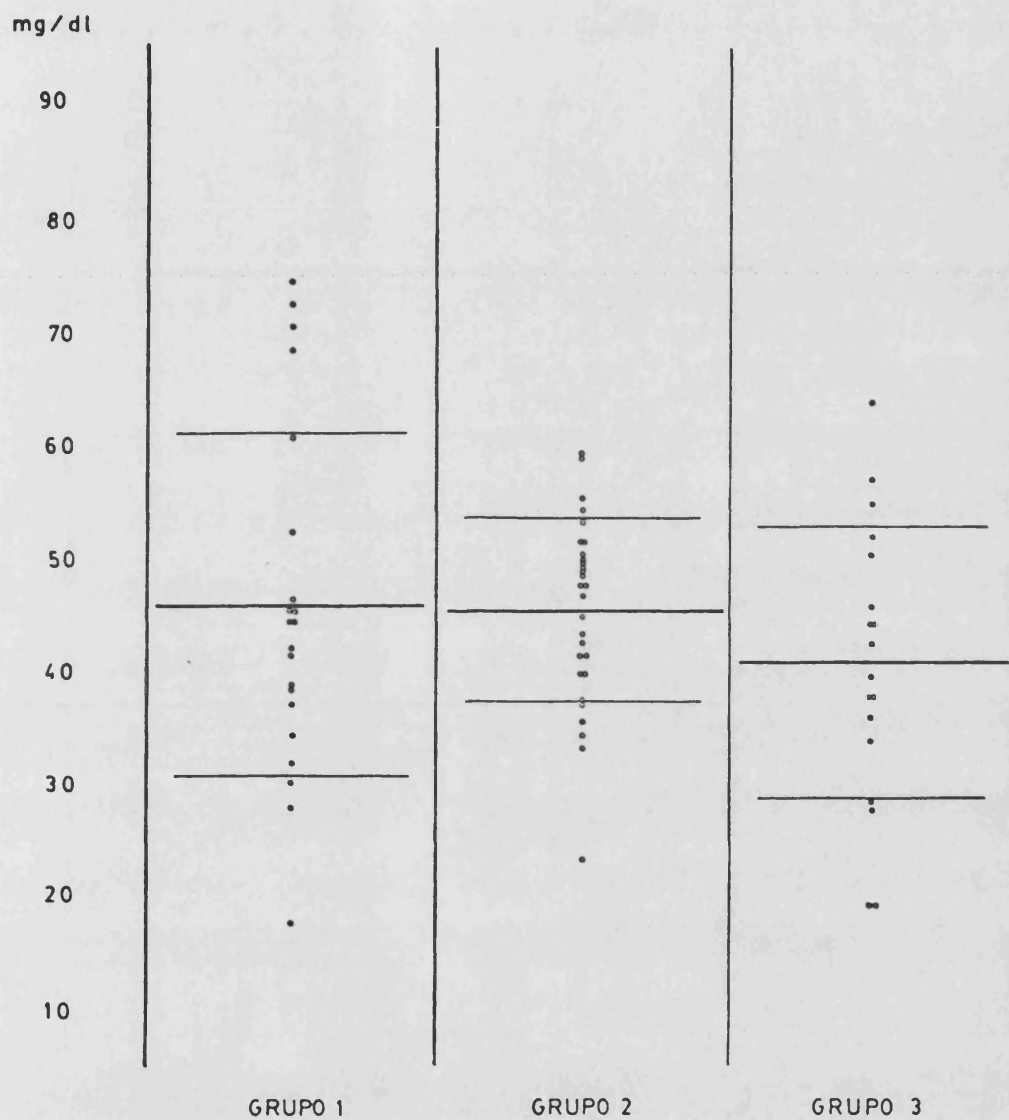


Figura 65.- Niveles séricos preoperatorios de C4

Grupo 1: Control

Grupo 2: Neoplásico

Grupo 3: Inflamatorio agudo

Media y desviación típica

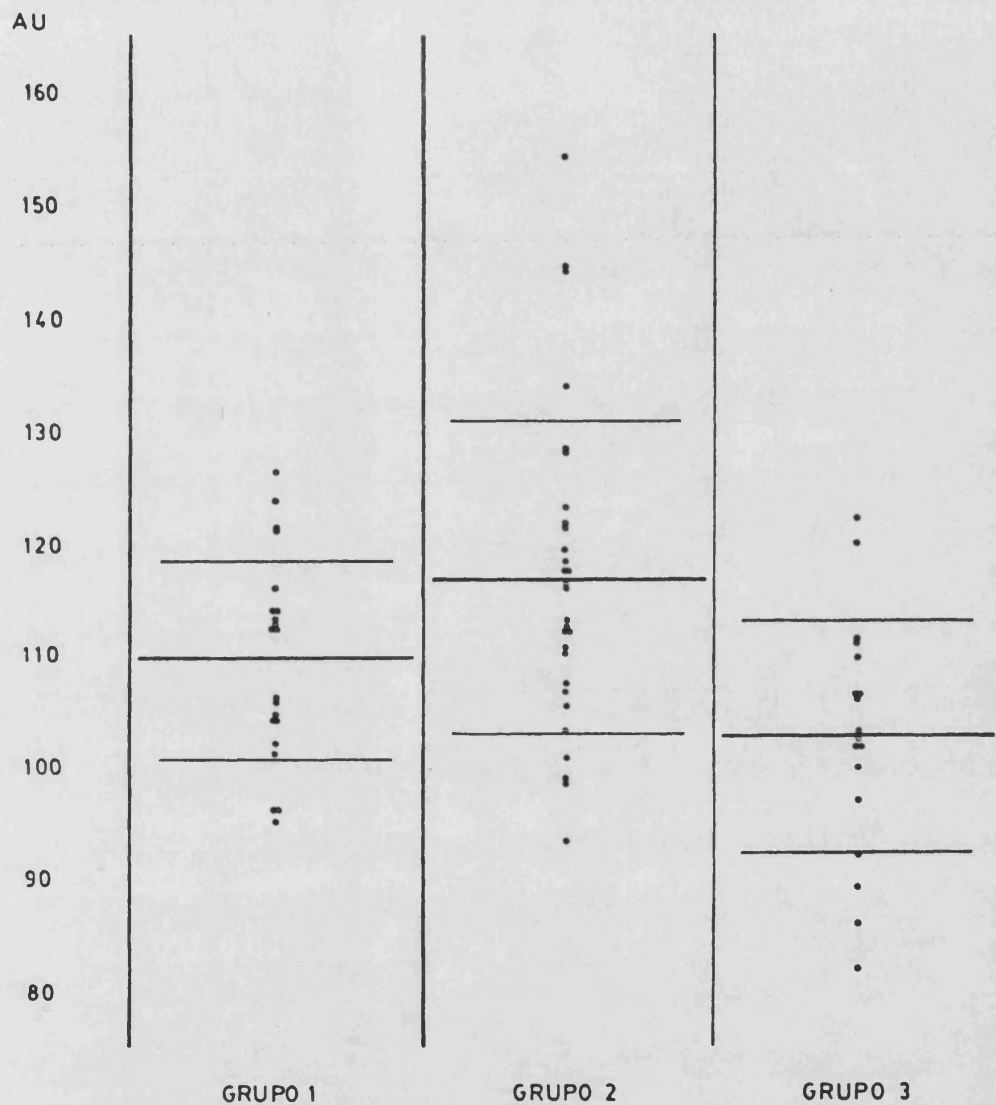


Figura 66.- Niveles séricos preoperatorios de C1q

Grupo 1: Control

Grupo 2: Neoplásico

Grupo 3: Inflamatorio agudo

Media y desviación típica

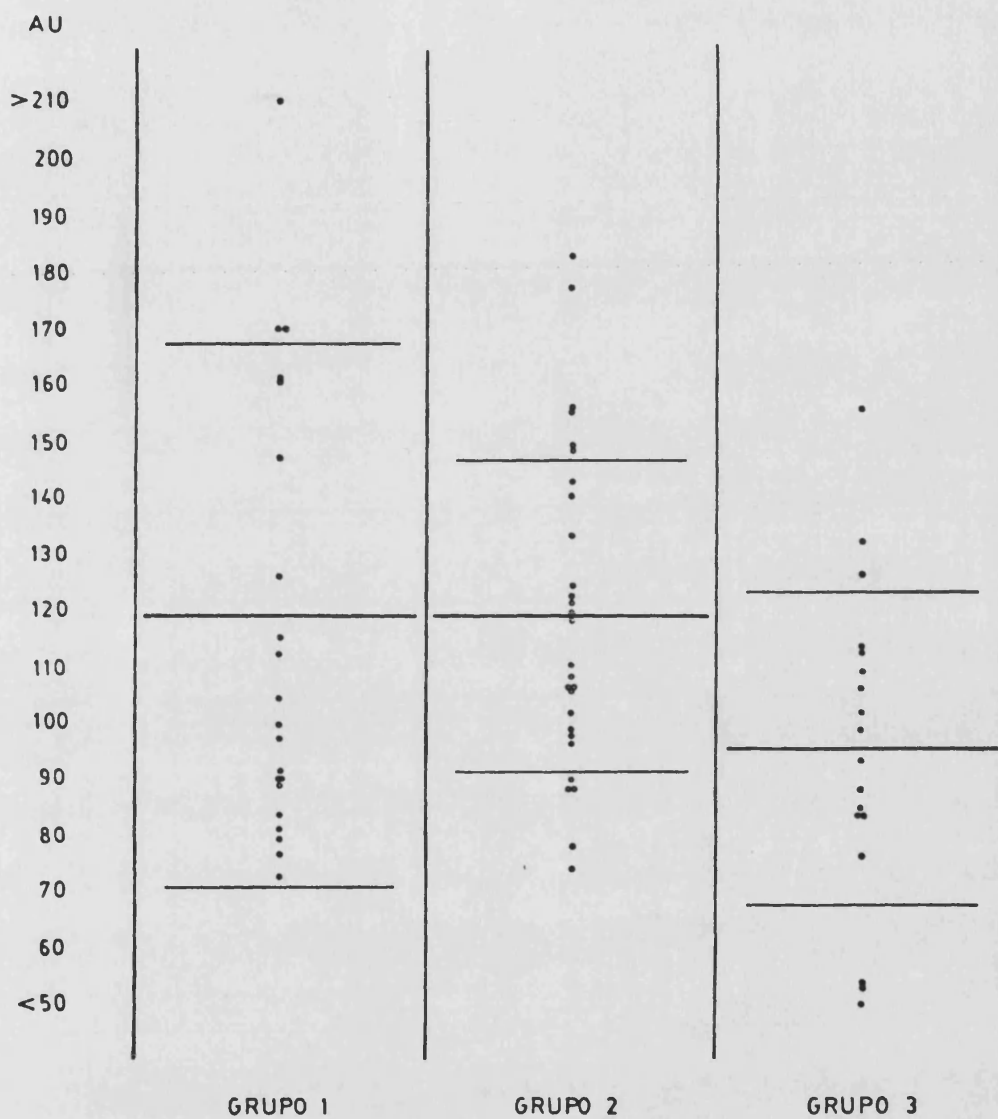


Figura 67.- Niveles séricos preoperatorios de C3A

Grupo 1: Control

Grupo 2: Neoplásico

Grupo 3: Inflamatorio agudo

Media y desviación típica

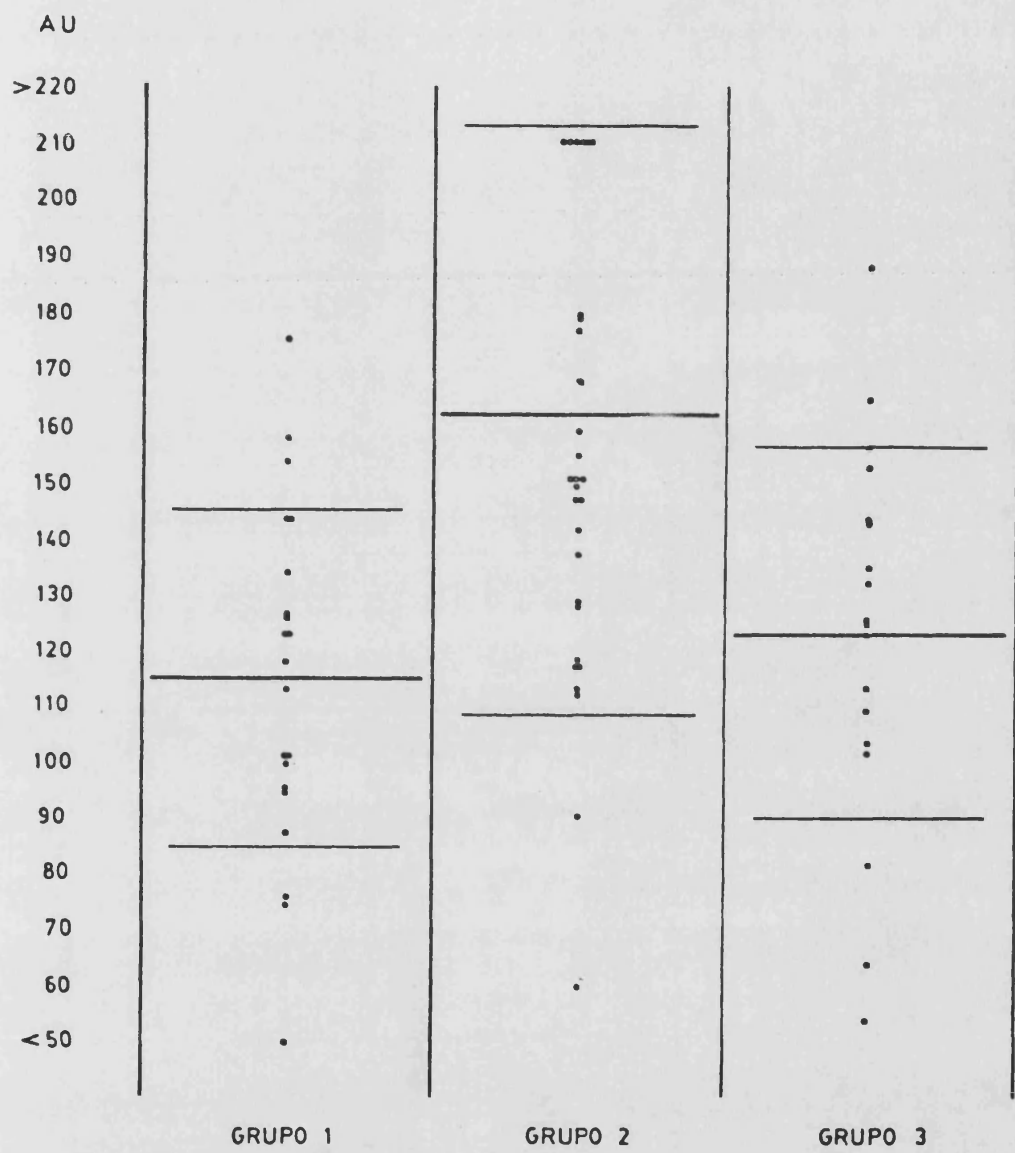


Figura 68.- Niveles séricos preoperatorios de C9

- Grupo 1: Control
- Grupo 2: Neoplásico
- Grupo 3: Inflamatorio agudo
- Media y desviación típica

5.- D I S C U S I O N

Es un hecho hoy día conocido que la agresión traumática induce un trastorno endocrino-metabólico e inmunológico transitorio, y recuperable de forma paralela a la normalización de la situación postagresiva (RIDDLE, 1967; MacLEAN et al., 1975; SLADE et al., 1975; MEAKINS et al., 1977; HAHN-PEDERSEN et al.; 1978; STOCCO y TORELLI, 1978). La situación inflamatoria aguda que yatrogénicamente se desencadena al someter a un individuo a una intervención quirúrgica induce además una respuesta por parte de los sistemas humorales de coagulación, fibrinólisis y complemento, cuya finalidad es alcanzar la adecuada cicatrización de la lesión (HOWARD y SIMMONS, 1974; EISEMAN, 1977; RATNOFF, 1977; BATTLE FONRODONA et al., 1978).

Nosotros hemos tratado de dilucidar de que manera el sistema inmunitario humoral (inmunoglobulinas y complemento) responde ante la agresión quirúrgica en diferentes tipos de patologías y bajo ciertos condicionamientos. Para ello hemos estudiado los niveles en sangre periférica de las inmunoglobulinas G, A y M, y de cinco factores del sistema del complemento, que pensamos son indicativos del estado de cada una de las tres unidades en que éste se subdivide (C3c, C4, C1q, C3A y C9). También hemos realizado el seguimiento del funcionalismo global del complemento a través de la prueba CH₅₀.

El estudio ha sido realizado en suero y plasma simultáneamente, y hemos observado que en la valoración de las variaciones que estos parámetros inmunitarios sufren tras la lesión quirúrgica es estadísticamente similar el comportamiento en uno u otro medio, ya que no se han cuantificado productos de activación

del sistema. De manera aleatoria hemos centrado el tratamiento estadístico de nuestros resultados en los valores hallados en el suero.

Dentro de los efectos metabólicos que la lesión aguda induce en el individuo, uno de los fundamentales mecanismos conservadores de la homeostasia es el mantenimiento de la volemia a expensas de un estado de retención hídrica en la fase postlesional cuya consecuencia sera un estado de hemodilución relativa, que en la mayoría de los pacientes quirúrgicos se ve exacerbado por el ayuno y la necesidad de instaurar una fluidoterapia postoperatoria. En un intento de obviar esta situación, y no sobrevalorar variaciones de los parámetros objeto de nuestro estudio hemos cuantificado en todas las muestras obtenidas la proteinemia sérica total como factor expresivo del grado de hemodilución postoperatoria. Coincidimos en este aspecto con PARKER et al. (1972), que han empleado el mismo método que nosotros, incluyendo además una separación electroforética en cada una de sus muestras. MAESO VELEZ et al. (1977) han utilizado sin embargo como método de valoración de esta hemodilución el índice hematocrito.

Hemos observado que de forma inmediata a la intervención se produce en todos los pacientes un descenso muy significativo de la tasa de proteínas totales, que se prolonga durante los cinco días posteriores a la operación incluidos en el estudio, presentando los enfermos intervenidos por procesos no neoplásicos una ligera tendencia al ascenso progresivo, mientras que los enfermos que se intervinieron por presentar neoplasias sufren un descenso persistente en la tasa de proteínas totales hasta el segundo día postoperatorio, con una leve tendencia posterior a la recuperación, lo cual interpretamos como indicativo de un mayor estado catabólico postoperatorio en este segundo tipo de pacientes.

Las inmunoglobulinas G, A y M han sufrido inmediatamente tras la intervención un descenso muy significativo, evidenciándose en los resultados posteriores una tendencia progresiva a la recuperación de los niveles preoperatorios. Estudios anteriores han mostrado también descensos postoperatorios inmediatos de las inmunoglobulinas en diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas, y así PARKER et al. (1972) observaron un descenso de la inmunoglobulina G tras cirugía extracorpórea, MAESO VELEZ et al. (1977) encontraron también un notable descenso postoperatorio de la inmunoglobulina G en cirugía general, así como MENZEL et al. (1979) también lo hallaron tras colecistectomías e histerectomías. NAVARRO

ZORRAQUINO et al. (1981) han estudiado la situación de las inmunoglobulinas G, A y M en el periodo postoperatorio en enfermos no afectados de neoplasia ni otros procesos inmunodepresores, hallando un descenso particularmente notable de la inmunoglobulina G y la inmunoglobulina M, observando ya al séptimo día de la intervención unos niveles sanguíneos bastante similares a los hallados preoperatoriamente.

Nosotros hemos querido estudiar también la situación generada en el postoperatorio de pacientes cuya patología era de naturaleza neoplásica, o bien inflamatoria aguda. En el grupo de pacientes sometidos a intervención quirúrgica por procesos no neoplásicos ni inflamatorios agudos, y que por tanto consideramos como un grupo de población inmunológicamente normal hemos observado durante el primer día tras la intervención un descenso de las tres inmunoglobulinas estudiadas significativamente superior al observado para las proteínas séricas totales, lo cual nos sugiere que el origen de este descenso es diferente a la situación de hemodilución postoperatoria anteriormente comentada. En la tendencia posterior a la recuperación de los niveles preoperatorios se observa una similitud de evolución con las proteínas totales que creemos es expresiva del cese del estímulo depresor que actuaba anteriormente. La cuantía del descenso observado es similar en las inmunoglobulinas G y A, siendo el descenso de la inmunoglobulina M superior y manteniéndose así hasta el tercer día postoperatorio, pero sin embargo la recuperación durante los dos últimos días del estudio es superior a la que se encuentra para la inmunoglobulina G. La inmunoglobulina A es la que evidencia una mejor recuperación en el quinto día postoperatorio, pues si bien no logra alcanzar el nivel inicial preoperatorio, su grado de descenso no es estadísticamente diferente a él. Resultados concordantes son los hallados por NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), sin embargo MAESO VELEZ et al. (1977) no hallaron este mayor descenso de la inmunoglobulina M inmediatamente tras la intervención. Creemos factible que nuestros resultados puedan interpretarse como una liberación peroperatoria de elementos antigénicos al espacio intravascular por una parte, y a un acúmulo por otra de tales elementos en el órgano lesionado de manera inmediata a la agresión, con tendencia a la regresión de este fenómeno a las 24-48 horas de la lesión aguda, lo que se vería apoyado por el mayor y más prolongado descenso de la inmunoglobulina M, responsable de la respuesta primaria y por tanto implicada en actuaciones humorales

más precoces y breves que la inmunoglobulina G (SAN MIGUEL et al., 1978).

En los enfermos neoplásicos hemos hallado también un descenso postoperatorio de las tres inmunoglobulinas. La inmunoglobulina G sin embargo no ha presentado en ninguna de las tomas realizadas una diferencia significativa con la tasa de proteínas séricas totales. La inmunoglobulina A sí ha descendido significativamente más que las proteínas totales, pero únicamente durante las primeras 12 horas del postoperatorio, haciéndose su descenso similar al observado en éstas a las 24 horas de la intervención, y siendo la inmunoglobulina que mayor grado de recuperación ha presentado en el quinto día postoperatorio.

Por el contrario, la inmunoglobulina M, que inicialmente sufre un descenso similar a la inmunoglobulina A, continúa descendiendo hasta las 12 horas tras la intervención y se recupera después más lentamente, persistiendo en niveles significativamente menores que los de la proteinemia total hasta el cuarto día postoperatorio. Creemos interesante destacar el hecho de que las tres inmunoglobulinas estudiadas han mostrado en el último día del estudio unos niveles significativamente menores que los iniciales preoperatorios ($p < 0.001$). Con respecto a la evolución mostrada por los enfermos que no presentaron neoplasia destaca el hecho de la prolongación mayor del descenso de la inmunoglobulina M, lo que nos induce a sospechar que el grado de liberación postoperatoria de sustancias con capacidad antigénica es mayor en este tipo de pacientes, siendo ello concordante con la utilización de técnicas más agresivas en cirugía oncológica. Las inmunoglobulinas G y A no han mostrado sin embargo una evolución significativamente diferente a la encontrada en los pacientes no afectados de procesos neoformativos, quizá debido a que su participación en los fenómenos inflamatorios postagresivos es menor.

En los pacientes que se intervinieron a causa de procesos inflamatorios agudos, la situación ha sido diferente, ya que si bien de forma inmediata se detectan descensos en las tres inmunoglobulinas notablemente significativos, la recuperación durante el periodo estudiado es muy manifiesta, de forma que el nivel de inmunoglobulina G es en el quinto día postoperatorio estadísticamente similar al preoperatorio, y las inmunoglobulinas A y M alcanzan situaciones próximas a las preoperatorias a las 24 horas de la intervención, consiguiendo rebasar incluso en el quinto día los niveles iniciales. No se ha detectado de forma precoz diferen-

cias de comportamiento frente a la tasa de proteínas totales, pero nuevamente es la inmunoglobulina M la que mayores descensos postoperatorios iniciales sufre, y también la inmunoglobulina G es la que menor intensidad de recuperación muestra. Ello nos hace intuir una vez más que el acto operatorio ha dado lugar a una liberación de antígenos aunque en este caso de forma menos notable que en los anteriores, como se demuestra por la comparación con los descensos de la proteinemia total, y por la diferencia de comportamiento estadísticamente demostrada durante las primeras horas del postoperatorio con los enfermos que no sufrían procesos inflamatorios ni neoplásicos. Este hallazgo nos lleva también a considerar el hecho de que el descenso observado en las inmunoglobulinas está en relación con la agresividad del acto quirúrgico, por cuanto las intervenciones realizadas en estos enfermos han sido, consideradas como grupo, menos lesivas que las realizadas en los pacientes que no presentaban este tipo de patología.

Si bien estimamos que las diferencias halladas entre enfermos de uno u otro tipo tienen su importancia a la hora de valorar el efecto inmunodepresor de la actuación quirúrgica, es obvio que el esquema general de comportamiento es similar, y que la respuesta de las inmunoglobulinas a la agresión traumática no depende específicamente del tipo de patología que motiva la intervención, sino más bien del grado lesional que ella produce. En este sentido creemos interesante destacar los estudios de CULLEN y VAN BELLE (1975) acerca del efecto que la cirugía induce en la vertiente celular de la inmunidad, ya que demostraron que la depresión postoperatoria de la transformación blástica de los linfocitos estaba primordialmente relacionada con la extensión del trauma tisular ocasionado por la intervención. Los estudios de BERENBAUM et al. (1973) y DOMINIONI et al. (1981) apoyan también esta hipótesis, pues han demostrado que el grado de inmunodepresión postoperatoria está en función principalmente de la intensidad del trauma quirúrgico. Ahondando un poco más en este problema, pensamos que sería de sumo interés la investigación de inmunocomplejos circulantes durante el periodo postagresivo, e incluso el estudio de inmunocomplejos hísticos en el lugar de la lesión.

El comportamiento del sistema del complemento ha mostrado en líneas generales un descenso postoperatorio inicial seguido de una recuperación importante, que sitúa en muchas ocasiones los parámetros estudiados por encima del nivel preoperatorio en el quinto día tras la intervención. THOMPSON y ROWE (1968) ya llamaron la atención sobre el hecho de que estímulos no inmunológicos, tales como intervenciones quirúrgicas o infartos de miocardio podían dar lugar a activaciones en el sistema del complemento. HEIDEMAN et al. (1978a) y HEIDEMAN y GELIN (1979) han demostrado experimentalmente que la lesión tisular ocasiona en las horas subsiguientes un descenso en el funcionalismo del sistema, que estos autores interpretan como consecuencia de un proceso de activación. Nosotros hemos comprobado esta situación, ya que nuestros resultados son en el periodo postoperatorio precoz coincidentes con los hallados por ellos.

En el grupo de pacientes que hemos catalogado como representantes de la población normal observamos de forma inmediata a la intervención un descenso en el funcionalismo global del complemento, que alcanza cifras del 25% sobre el valor preoperatorio, iniciándose después un progresivo ascenso en sus valores que da lugar a que se alcancen unos niveles similares a los iniciales a las 24 horas de la intervención, rebasándose éstos al tercer día del postoperatorio, y siendo en los días cuarto y quinto significativamente superiores a ellos. Particularmente interesante nos parece la comparación de la evolución del CH_{50} con la de la proteinemia total, ya que observamos unos niveles de descenso del complemento muy superiores durante las primeras 6 horas tras la intervención, situación que desaparece a las 12 y a las 24 horas, pero debido a la intensa recuperación experimentada por el complemento vuelve a aparecer en los tres últimos días de nuestro estudio, pero esta vez por exceso. Este comportamiento del complemento nos induce a pensar que durante las primeras horas tras la agresión quirúrgica es cuando más activamente se desencadenan los procesos inflamatorios, y posiblemente tenga lugar un cierto grado de activación del complemento, como señalan HEIDEMAN et al. (1978a). Corroborar esta impresión la activación de enzimas proteolíticos que acontece durante este periodo (HAHN-PEDERSEN et al., 1978) y la activación de los sistemas de coagulación y fibrinólisis (HEIDEMAN et al., 1978a; HEIDEMAN y GELIN, 1979), cuya interrelación con el sistema del complemento ha sido claramente expuesta por BATLLE et al. (1977). De cualquier forma

pensamos que el estudio durante este periodo de la actividad anti-complementaria del suero podría aclarar un poco más los fenómenos observados, al identificar realmente ese posible consumo de complemento.

Es un hecho evidente por otra parte que los mecanismos fisiopatológicos inductores de este descenso de complemento precozmente detectado tienden a desaparecer, o por lo menos pierden intensidad durante los días posteriores a la agresión traumática, teniendo lugar ahora un estímulo importante de síntesis, que sitúa el funcionalismo del complemento en un nivel cuantitativamente más elevado que el que se observa previamente a la lesión quirúrgica. Similar hallazgo han encontrado NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), aunque el incremento por ellos detectado de complemento total en el séptimo día postoperatorio alcanza cifras del 55% sobre el valor inicial, mientras que nosotros observamos en el quinto día un incremento del 36.44%.

El estudio de cinco factores del sistema del complemento nos ha mostrado también una respuesta postoperatoria consistente en un descenso inicial, seguido de una recuperación que sitúa en todos los casos los niveles medios de estas proteínas en valores superiores a los iniciales en el quinto día del periodo postoperatorio. Los factores C3c, C4, C3A y C9 han sufrido todos ellos un descenso postoperatorio inmediato significativamente superior al observado en la proteinemia total. El factor Clq ha descendido también a consecuencia de la intervención, pero en una cuantía estadísticamente similar a la observada para las proteínas séricas totales. Los factores que inicialmente han presentado un mayor grado de descenso han sido C3A y C3c, lo que nos indica que han sido precisamente estos factores los que más se han consumido durante la intervención, siendo por tanto presumible que los posibles fenómenos de activación postoperatoria del complemento tengan lugar a través de la vía alterna, tal como han sugerido HAHN-PEDERSEN et al. (1978). Sin embargo, estos mismos autores han observado en algunos casos un descenso postquirúrgico del factor C4, lo que parece informar de que existe cierto grado de activación clásica del sistema en estas circunstancias. Nosotros, si bien no hemos detectado un descenso de factor Clq significativamente superior al de las proteínas totales inmediatamente a la intervención, sí que lo hemos observado para el factor C4, sobre todo a las 6 horas tras el acto quirúrgico, por lo que también sospechamos que exista cierto grado de activación clásica de complemento.

Por otra parte creemos que apoya esta impresión el haber observado un descenso postoperatorio importante de la inmunoglobulina M, cuya capacidad de activar el complemento a través de esta vía es bien conocida (COOPER, 1978; HASLAM et al., 1980). ZICCARDI y COOPER (1976) han detectado además la activación del sistema a través de la vía clásica, pero iniciada a nivel de C1r por escisión proteolítica, siendo uno de los posibles mecanismos la actuación de la plasmina, lo que explicaría en gran medida el descenso moderado de factor C1q observado por nosotros.

No creemos que los descensos hallados en los factores de complemento estén motivados por una dificultad de síntesis inducida por la intervención quirúrgica, pues tal como han señalado PARKER et al. (1972) los cambios observados son muy precoces. Tampoco parece que las pérdidas al exterior o bien fenómenos de redistribución entre los compartimentos extra- e intravascular sean factores primordialmente responsables de los descensos detectados, pues si bien nosotros no hemos estudiado la aparición de productos de escisión del complemento tras la intervención, HAHN-PEDERSEN et al. (1978) y HASLAM et al. (1980) sí han comprobado este extremo.

El factor C9 muestra por último un descenso inmediato al acto quirúrgico significativamente superior al observado para las proteínas totales, pero de corta duración, ya que la significación estadística se ve reducida a las 6 horas de la intervención, y desaparece totalmente a las 12 horas. Pensamos que ello puede obedecer a un consumo precoz y breve de este factor, el cual tiende a ser rápidamente superado por su estímulo de síntesis, pues tal como han señalado KOLB et al. (1972) y FÜST (1979) la activación de C9 no es esencial para lograr el efecto citolítico final del complemento, sino simplemente responsable de una acción amplificadora de este efecto.

A la vista de nuestros resultados parece obvio inducir que la intervención quirúrgica da lugar a un cierto grado de consumo del sistema del complemento, a través de fenómenos inmunológicos y no inmunológicos, lo cual corrobora su participación en los procesos inflamatorios que subsecuentemente a la cirugía se instauran, pero que indudablemente no conducen al daño tisular tan manifiesto que se observa por ejemplo a consecuencia de un shock séptico, en el que el estímulo de activación es mucho más brutal. Por otro lado los mecanismos inductores de este posible consumo de complemento tienden a disminuir, dando paso a un

fuerte estímulo de síntesis entre las 12 y las 24 horas tras la intervención, cuya consecuencia es la elevación progresiva en los niveles sanguíneos de los cinco factores estudiados, siendo especialmente notable la recuperación al quinto día postoperatorio del factor C9, que alcanza un incremento medio próximo al 100%. Ello confirma el hecho, ya señalado por DE CIUTIIS et al. (1978), HAHN-PEDERSEN et al. (1978) y WAGENER et al. (1977), de que las proteínas integrantes del sistema del complemento actúan en la enfermedad postoperatoria como reactantes de fase aguda en mayor o menor grado. BJORNSON et al. (1977), BJORNSON et al. (1978a) y BJORNSON et al. (1979) han comprobado un efecto similar en individuos afectados de quemaduras.

En el grupo de pacientes que acudieron a la intervención quirúrgica por presentar afecciones neoforativas malignas el descenso postoperatorio del funcionalismo del complemento fue más intenso que el observado en el grupo anterior, si bien no se detectó de forma inmediata a la intervención una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. La recuperación de CH_{50} ha tenido lugar más tardíamente en los enfermos neoplásicos, iniciándose a las 24 horas de la operación y siendo significativamente inferior a la de los enfermos que no presentaban neoplasias, de manera que en el quinto día postoperatorio no se consiguió alcanzar el nivel inicial anterior a la operación, aunque estadísticamente no se evidenció diferencia con él. El descenso de CH_{50} observado en estos pacientes ha sido durante las primeras 24 horas del postoperatorio superior al encontrado para la proteinemia total, por lo que creemos que los estímulos de activación inducidos por la intervención quirúrgica han sido más duraderos en ellos, correspondiendo esta observación nuevamente con el mayor grado de lesión hística que estas intervenciones conllevan, lo que daría lugar a consumos de complemento más notables y persistentes. HASLAM et al. (1980) han hallado también en pacientes toracotomizados una activación de complemento especialmente manifiesta en pacientes en los que la resección pulmonar fue laboriosa y se precisaron maniobras de disección extensas.

DE CIUTIIS et al. (1978) han detectado por el contrario unos niveles de CH_{50} algo superiores a los preoperatorios cinco días después de practicada una esplenectomía por enfermedad hematológica maligna, pero en este sentido pensamos que el traumatismo tisular inducido por la esplenectomía no es tan intenso como el producido por las intervenciones oncológicas que en nuestros pa-

cientes se han desarrollado. WAGENER et al. (1979) han detectado por otra parte una mayor recuperación de CH_{50} entre el noveno y undécimo día tras la intervención en enfermos laparatomizados por procesos no neoplásicos que en los que fueron esplenectomizados por enfermedad de Hodgkin, sugiriendo que ello obedezca a la presencia de niveles preoperatorios de CH_{50} más altos en este último tipo de enfermos, y sin incidir, como nosotros hacemos por el contrario, en la intensidad del trauma quirúrgico.

El estudio de los cinco factores del complemento nos ha permitido observar que los descensos postoperatorios inmediatos más notables han acontecido para C3c, C3A y C9, situación que es muy semejante a la observada en los pacientes que consideramos representantes de una población inmunológicamente normal, aunque en este caso el descenso de C9 es más intenso, quizá debido a un mayor estímulo de activación en la tercera secuencia del sistema del complemento. No obstante la recuperación de este último factor es más precoz que la de los otros dos, lo cual aboga por una debilitación de los estímulos activadores de esta última unidad del sistema a las 12 horas de la intervención. El factor C3A sin embargo continúa en niveles significativamente descendidos frente a la proteinemia total durante todo el primer día del postoperatorio, así como el factor C3c, cuyo descenso se prolonga hasta las 24 horas de la intervención, iniciando después una ligera recuperación que si bien asemeja sus valores a los de las proteínas totales, los mantiene significativamente descendidos frente a la situación preoperatoria.

El factor C4 sufre también un descenso importante, aunque menos notable que los anteriores, durante las primeras 12 horas del postoperatorio, y siendo sus niveles ya al segundo día similares a los de las proteínas totales. El factor C1q tampoco en este caso ha descendido en cuantía significativamente superior a la de la proteinemia total, por lo que creemos que los condicionamientos anteriormente expuestos son válidos asimismo en los pacientes afectos de neoplasias, en los que también se nos muestra un esquema de activación de complemento, fundamentalmente a través de la vía alterna, pero con cierta participación de una activación clásica. El factor C9 es el que más notablemente se recupera con respecto a la situación preoperatoria. Los demás factores logran superar el nivel preoperatorio aunque no de manera significativa, excepto C3c y C1q, pero todos, excepto C3c, sufren una recuperación en el quinto día postoperatorio significati-

vamente superior a la detectada para las proteínas totales. PEITSCH et al. (1979) han comunicado resultados discordantes, ya que no han hallado descenso postoperatorio de C3 y C4 en pacientes neoplásicos, pero destaca el hecho de que sus enfermos fueron sometidos a nutrición parenteral postoperatoria.

Con respecto al comportamiento observado en los pacientes inmunológicamente normales, no afectos de neoplasia, es evidente que la intensidad de recuperación para los cinco factores es menor, lo cual conecta nuevamente con la magnitud del traumatismo quirúrgico que en la cirugía de tipo oncológico se produce. En este sentido parece evidente por tanto que los estímulos de activación del complemento son más intensos y duraderos en función del grado de lesión tisular, tal como señalan HASLAM et al. (1980), y a diferencia de lo observado por NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981).

En el grupo de pacientes que acudieron al quirófano por presentar un proceso de tipo inflamatorio agudo se ha detectado también un descenso inmediato del funcionalismo del complemento que se prolonga durante las primeras 12 horas tras la intervención, remontándose esta situación al segundo día postoperatorio, y con una respuesta posterior progresivamente ascendente hasta el final del estudio. El descenso observado tan solo es significativo frente al de la proteinemia total durante las primeras 6 horas postoperatorias, haciéndose similar a él a las 12 horas, y observando en las muestras posteriores valores medios muy superiores a los de ellas. Con respecto a la evolución postoperatoria de CH_{50} es interesante señalar que los descensos hallados en este grupo de enfermos son siempre inferiores a los que se detectan en el grupo de pacientes que hemos catalogado como inmunológicamente normales, mientras que el grado de recuperación presente en el segundo periodo del estudio es superior al observado en éstos. No obstante no se aprecia en este parámetro en ningún momento la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos. Estos hallazgos nos inducen a considerar nuevamente que la intensidad del trauma producido es uno de los factores determinantes de la respuesta postoperatoria del sistema del complemento. Si bien en este caso no se ha manifestado entre ambos grupos un comportamiento diferente, el descenso inicial de complemento en los pacientes afectos de inflamaciones agudas es un poco menor que el del grupo de población normal, y su grado de recuperación es por el contrario un poco mayor, correspondiéndose este fenóme-

no con la menor intensidad de traumatismo que las intervenciones realizadas en estos enfermos conllevan.

Los cinco factores del sistema del complemento estudiados han mostrado de forma inmediata a la intervención quirúrgica un descenso significativo frente a su situación inicial, el cual se mantiene hasta las 12 horas de la intervención, remontándose los niveles preoperatorios a las 24 horas y continuando ascendiendo posteriormente en mayor o menor grado. Únicamente el factor C3c ha presentado durante las primeras 6 horas del postoperatorio un descenso significativamente mayor que el que se observa para las proteínas séricas totales, mientras que el resto de los factores han descendido en un grado estadísticamente similar al de ellas. Creemos que esta observación puede obedecer a un fenómeno de activación del sistema, que no se llega a manifestar biológicamente en los componentes iniciales, pero que sí da lugar a un consumo de C3 de breve duración, el cual liberaría sustancias con actividad anafilotóxica y quimiotáctica, tan imprescindibles en la primera fase de la cicatrización. También es factible que pueda haber habido además una activación directa de C3 por medio de la plasmina, tal como han demostrado BRADE et al. (1974). La recuperación de los cinco factores contemplados es muy notable en este tipo de enfermos, alcanzándose en el quinto día postoperatorio incrementos medios significativamente superiores a los valores iniciales y consecuentemente también a los hallados para la proteínea total.

Con respecto a la evolución de estos factores en el grupo de pacientes inmunológicamente normales destaca el hecho de que los descensos observados inicialmente en todos los casos son inferiores en los pacientes con procesos inflamatorios agudos, existiendo diferencias significativas entre los dos grupos en el caso de los factores C3A y C4, que presentan ambos un menor grado de descenso postoperatorio, como se deduce de lo anteriormente referido. El factor C9 presenta también un descenso inmediato significativamente menor que el que sufre el grupo inmunológicamente normal, pero esta diferencia ya desaparece a las 6 horas de la intervención y la evolución subsiguiente es similar en ambos grupos. Los factores C3c y C1q presentan en todas las tomas postoperatorias un comportamiento paralelo en los dos grupos, mientras que el grado de recuperación detectado para C3A y C4 es similar en ambos grupos a partir del segundo día postoperatorio.

El estudio del comportamiento postoperatorio del complemento nos ha mostrado unos descensos inmediatos a la intervención con patrones sugestivos de activación de vía alterna sobre todo, y de cierto grado de activación de vía clásica tal como han relatado otros autores (HAHN-PEDERSEN et al., 1978; HEIDEMAN y GELIN, 1979). Sin embargo creemos que sería aventurado extraer una conclusión de este tipo ante nuestros resultados, pues los fenómenos de activación del complemento son procesos eminentemente dinámicos y los datos manejados por nosotros son puramente cuantitativos y estáticos, por lo que estimamos sería interesante profundizar más en este campo, y estudiar la presencia de productos de escisión de C3 y la conversión de este factor tras la intervención quirúrgica, tal como ha sido realizado por BJORNSON et al. (1976), BJORNSON et al. (1977), BJORNSON et al. (1978a), BJORNSON et al. (1978b), BJORNSON et al. (1979) y BJORNSON et al. (1980) en pacientes afectos de quemaduras.

El hallazgo durante los últimos días del estudio de elevaciones en los niveles de complemento creemos que responde a un estímulo de síntesis que actúa de forma compensadora tras el traumatismo, dando lugar a una reacción de fase aguda hasta el presente poco clara, pero que indudablemente refleja una disponibilidad de elementos implicados en los estados inflamatorios, tan necesarios para una correcta reparación de la lesión quirúrgica.

La edad avanzada es considerada por muchos autores como factor determinante en la presentación de infecciones postoperatorias (DAVIDSON et al., 1971a; FERREIRA MONTERO et al., 1975; BRÖTE, 1976; RENVALL et al., 1980). RICKEN (1975) y MAKINODAN (1976) han señalado que las funciones inmunitarias sufren un declive progresivo con la madurez. Nosotros nos hemos propuesto valorar la diferencia de comportamiento inmunitario humoral durante el postoperatorio, motivada por este factor tanto en los pacientes que estaban afectados de procesos neoplásicos como en aquéllos cuya patología era de cualidad benigna.

En los pacientes cuya afección no era de tipo neoplásico las tres inmunoglobulinas estudiadas han mostrado unos descensos medios postoperatorios superiores en los pacientes mayores de 60 años, aunque en el caso de las inmunoglobulinas A y M

no se han observado diferencias significativas con el grupo juvenil. La inmunoglobulina M evidencia a pesar de ello una recuperación a lo largo de nuestro estudio menos notable en los enfermos mayores de 60 años que en los menores. La inmunoglobulina G sí ha mostrado una diferencia de comportamiento significativa, pues su patrón de recuperación es bastante más defectuoso en el grupo senil, si bien parece existir una tendencia al ascenso en el quinto día postoperatorio. En este aspecto nuestros resultados concuerdan en gran medida con los obtenidos por NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), aunque ellos han detectado una mayor diferencia en el caso de la inmunoglobulina M y sin embargo menor en la inmunoglobulina G, pero sin evidenciar tampoco un comportamiento postoperatorio notablemente diferente en el caso de la inmunoglobulina A.

La interpretación de esta diferencia de comportamiento creemos que está facilitada por los estudios de DAVEY y HUNTINGTON (1977), los cuales sugirieron la existencia de un trastorno funcional del linfocito consecutivo a la edad avanzada, y por COBLEIGH et al. (1980) que encontraron una disminución significativa de células B en esta circunstancia. A la luz de estos hechos cabe considerar que tras el traumatismo quirúrgico el sujeto senil muestra una respuesta de síntesis por parte de estas células menos intensa que la que acontece en el individuo joven o de edad media.

Por lo que respecta a la situación postoperatoria del sistema del complemento también hemos detectado unos descensos mayores de funcionalismo global y de los cinco factores en los sujetos de edad avanzada que en el grupo de menor edad. Durante el primer día postoperatorio las diferencias entre los dos grupos son escasas, y tan solo aparecen diferencias significativas entre ambos a las 6 horas de la intervención en el caso de los factores C3c y C4. Sin embargo este hecho aparece de forma aislada, de manera que la significación se pierde para los dos factores en la siguiente muestra, y en el caso del factor C4 ya no vuelve a detectarse.

En el proceso de recuperación secundario es donde más notablemente se aprecian las diferencias motivadas por el factor edad. Todos los parámetros de complemento estudiados evidencian en los últimos días una recuperación más débil en el grupo de enfermos mayores de 60 años, si bien los factores correspondientes a las unidades de activación (C1q, C4 y C3A) no llegan a mostrar diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embar-

go es evidente que la recuperación del complemento es más defectuosa en los mayores de 60 años, como se demuestra por la menor recuperación de CH_{50} que se detecta en este grupo en los días cuarto y quinto tras la intervención. También el factor C3c muestra ya a partir del segundo día postoperatorio un proceso de recuperación más firme en los pacientes menores de 60 años, que si bien no es inicialmente constante, se hace muy patente en el quinto día postoperatorio ($p < 0.01$). El factor C9 presenta una evolución compatible con los datos anteriores, siendo su recuperación más precoz en el grupo de menor edad y apareciendo ya en el segundo día tras la intervención una diferencia manifiesta entre los dos grupos, que posteriormente disminuye e incluso llega a desaparecer debido a la dispersión de los valores, aunque los incrementos medios son notablemente mayores en el grupo de menor edad.

En conjunto parece pues existir una deficiente recuperación postoperatoria de complemento, a expensas fundamentalmente de factores implicados en la secuencia de activación última del sistema, lo que quizá constituya un factor de riesgo sobreañadido para el desarrollo de procesos sépticos en estos enfermos de edad avanzada. BUERKLE (1978) y PALMBLAD y HAAK (1978) no han conseguido demostrar diferencias notables en los niveles séricos de complemento de los ancianos frente a los de sujetos jóvenes, pero quizá el hecho de someter al organismo al traumatismo sea el factor responsable de la manifestación de un trastorno funcional que en condiciones de reposo no es evidente, y que se nos muestra al requerir tras la agresión una respuesta forzada por parte de la víscera hepática.

En los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica por presentar procesos de tipo neoplásico la situación inmunitaria humoral en la fase postagresiva ha evidenciado resultados bastante compatibles con los anteriores atendiendo al factor edad, aunque hemos observado que en el periodo postraumático inicial el descenso de los parámetros estudiados ha sido menor en el grupo de edad avanzada que en el grupo juvenil. Pensamos que este fenómeno no está directamente implicado con la edad del paciente, pues el hallazgo es precoz, y que conecta sin embargo con la agresividad del acto quirúrgico, que en los sujetos seniles, considerados como grupo, ha sido menor que en los pacientes jóvenes.

En la evolución postoperatoria de las inmunoglobulinas

se aprecia pues unos mayores descensos iniciales en los jóvenes, pero la recuperación posterior hacia la situación preoperatoria es más notable en este grupo de enfermos, de manera que los niveles medios de inmunoglobulinas G y M son ya al segundo día postoperatorio mayores en los enfermos menores de 60 años, mientras que la inmunoglobulina A sobrepasa los niveles medios del grupo de edad avanzada más tardíamente, pues su descenso inicial es también notablemente mayor. No hemos hallado en la literatura otros resultados que contemplen este extremo, y creemos que las experiencias de DAVEY y HUNTINGTON (1977) y COBLEIGH et al. (1980) pudieran ser también válidas en los enfermos afectos de neoplasias, ya que tal como han señalado BALASCH et al. (1979) la capacidad del paciente neoplásico para sintetizar anticuerpos séricos se mantiene dentro de un límite normal en la mayoría de los casos.

En el comportamiento postoperatorio del sistema del complemento se observa, por lo que respecta a la funcionalidad global del sistema, una situación similar en ambos grupos durante el periodo que abarca el primer día tras la operación. Sin embargo la recuperación del complemento es otra vez menos intensa en el grupo de pacientes mayores de 60 años, de tal forma que en el segundo día postoperatorio ya comienza a apreciarse una diferencia significativa entre los dos grupos, que se mantiene hasta el final del estudio, viéndose aún incrementada en los dos últimos días. El grupo de enfermos menores de 60 años muestra en el quinto día postoperatorio una recuperación de CH_{50} que da lugar a una situación superior a la inicial preoperatoria, mientras que los pacientes mayores de 60 años quedan significativamente por debajo de su nivel inicial.

En cuanto al estudio de los cinco factores del sistema se observa un comportamiento bastante superponible al hallado para las inmunoglobulinas, de manera que todos ellos, excepto C3c, muestran en fases iniciales un mayor descenso en el grupo de menor edad, que después va desapareciendo a lo largo del postoperatorio para dar paso al final a una situación inversa. Así pues C1q y C4 muestran ese cambio en el cuarto día postoperatorio, C3A lo manifiesta ya en el segundo día y C9 a las 12 horas de la intervención. El factor C3c por el contrario se comporta durante las primeras 6 horas tras el acto quirúrgico de forma similar en ambos grupos, pero a las 12 horas del postoperatorio ya se aprecia un inicio del proceso de recuperación en los enfer-

mos del grupo juvenil, mientras que en los pacientes seniles continúa descendiendo hasta el segundo día postoperatorio y comienza la recuperación más tardíamente. Ello da lugar a que aparezcan en los tres últimos días del estudio unas diferencias entre los dos grupos intensamente significativas. Los factores C4 y C3A no han evidenciado en ningún momento diferencias de comportamiento significativas entre los dos grupos, mientras que el factor C1q tampoco se ha comportado de forma distinta en los dos grupos de edad, exceptuando la muestra inmediata postoperatoria, en la que aparece de forma aislada una débil significación estadística, que no se ve refrendada por el comportamiento de C4. El factor C9 por el contrario presenta una recuperación mucho más notable en el grupo de pacientes menores de 60 años, siendo patente el hecho de que aún partiendo de descensos iniciales mayores se consiga ya en el segundo día tras la intervención unos niveles medios significativamente superiores a los hallados en el grupo de edad superior a los 60 años. El comportamiento posterior de C9 es uniforme, persistiendo hasta el final del estudio la diferencia de valores entre ambos grupos.

A la vista de estos resultados parece demostrarse que la influencia del factor edad en la evolución postoperatoria del sistema del complemento en pacientes afectos de neoplasias no difiere sustancialmente de la que se observa en pacientes intervenidos por procesos benignos, y por tanto las reflexiones anteriores en cuanto a esta situación parecen ser asimismo válidas en enfermos con neoplasias.

La incidencia de complicaciones postoperatorias asociadas a estados de nutrición preoperatorios defectuosos es un fenómeno conocido desde hace muchos años (STUDLEY, 1936). Recientemente KETTLEWELL (1979) ha revisado el problema, concluyendo que los estados de desnutrición severa se correlacionan claramente con la presencia de patología infecciosa a través de variados defectos en el sistema inmunitario de este tipo de pacientes. Mac LEAN et al. (1975) y MEAKINS et al. (1977) han demostrado en sendos estudios clínicos el valor de las pruebas de hipersensibilidad retardada como dato prospectivo de la presencia de complicaciones sépticas en enfermos afectos de malnutrición.

De cara a valorar la incidencia de la situación nutri-

cional en el curso postoperatorio de los parámetros inmunitarios humorales en nuestros pacientes hemos prestado atención a dos de los aspectos medibles que esta situación presenta: Masa magra corporal y nivel sérico de transferrina. El primero de ellos incide en la reserva proteínica del organismo y representa el peso del sujeto desprovisto de tejido adiposo, mientras que el segundo es un parámetro bastante aceptable del estado de la proteína visceral (BISTRAN et al., 1975).

En pacientes intervenidos por afecciones no neoplásicas hemos observado que aquéllos que presentaban una disminución preoperatoria de masa magra corporal superior al 5% sobre el valor teórico estimado presentan postoperatoriamente unos descensos de los parámetros inmunitarios menores y unas recuperaciones mayores que aquéllos cuya masa magra corporal no se mostraba descendida.

En el comportamiento postoperatorio de las inmunoglobulinas no se han detectado sin embargo unas diferencias de comportamiento particularmente notables, si bien el supuesto general se ha visto confirmado, de forma que el nivel medio de las tres inmunoglobulinas en el quinto día postoperatorio es siempre mayor en el grupo de enfermos con masa magra corporal disminuída, sin que ello se acompañe de significación estadística. Parece ser pues que este factor ha incidido escasamente en la respuesta de las inmunoglobulinas a la intervención quirúrgica.

El funcionalismo global del sistema del complemento sí ha mostrado por el contrario un comportamiento diferente en los dos grupos de pacientes, pues los enfermos que presentaban esta disminución teórica superior al 5% en su masa magra corporal, ya desde un primer momento han sufrido un menor descenso que aquéllos cuya masa magra corporal estaba teóricamente poco descendida, normal o incluso elevada. En la evolución siguiente hasta el quinto día postoperatorio se detecta un grado de recuperación bastante similar en ambos grupos, manteniéndose en las tomas iniciales niveles significativamente diferentes entre los dos tipos de pacientes, situación que desaparece al tercer y cuarto día pero reaparece nuevamente en el quinto. Esta observación no concuerda inicialmente con los estudios de SMYTHE et al. (1971) y CHANDRA (1975), los cuales hallaron una depresión de CH_{50} en niños malnutridos. Tampoco parece ser apoyada por SAKAMOTO et al. (1979a), si bien éste último sí ha apreciado una afectación notablemente más severa en estados de desnutrición de los paráme-

tros inmunitarios celulares que de la actividad CH_{50} . Sin embargo dos hechos nos parece importante considerar en este momento: Ninguno de estos autores ha estudiado el problema tras agresiones traumáticas, sino únicamente desde la vertiente de una desnutrición como proceso morbosos, y en segundo lugar nuestro índice no contempla un proceso agudo de pérdida de masa magra corporal en el tipo de pacientes que nos ocupa, sino más bien un estado constitucional o a lo sumo una disminución crónica de proteína muscular.

Dentro del estudio de los factores del sistema del complemento hemos observado que C3c presenta también unos descensos postoperatorios menores en el grupo de pacientes cuya masa magra corporal estaba teóricamente descendida por encima de un 5%, y que su recuperación es asimismo más satisfactoria en ellos, lo cual es evidente desde las 6 horas del postoperatorio. Por el contrario los factores C4, C1q y C3A muestran un comportamiento bastante similar en ambos grupos, lo que nos indica que su respuesta postoperatoria ha estado escasamente influenciada por este factor. C9 ha mostrado un descenso superior en los enfermos que presentaban más de un 5% de disminución teórica de masa magra corporal, pero su recuperación ha sido, también como en el caso del factor C3c, más evidente, y si bien la dispersión de los valores finales es alta, se puede apreciar exclusivamente en el quinto día del postoperatorio una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$).

Estos hallazgos nos impresionan de un mejor proceso de recuperación postoperatoria del complemento en pacientes cuya masa magra corporal estimada se halla un 5% por debajo de la que teóricamente les correspondería, en contraposición a aquéllos que presentaban una masa magra corporal teóricamente normal o incluso elevada, aunque en estos últimos el proceso de recuperación de complemento tampoco se nos ha mostrado insatisfactorio. Los factores responsables de esta notable recuperación del complemento en el primer grupo de pacientes parecen ser nuevamente C3c y C9.

Creemos que sería interesante, de cara a valorar justamente el hallazgo referido, comprobar la respuesta que sufren bajo este condicionamiento los parámetros celulares de la inmunidad, y por otra parte efectuar el estudio en pacientes obesos.

En los enfermos que fueron a la intervención quirúrgica por presentar un proceso de tipo neoplásico la situación post-

operatoria encontrada al contemplar la incidencia de este factor ha sido bien diferente, y ello creemos que obedece a una razón sencilla: La disminución de masa magra corporal observada en este tipo de pacientes sí que se corresponde plenamente con estados de desnutrición bruscamente instaurados, debido por una parte al efecto metabólico de la propia neoplasia y por otra al trastorno mecánico que la tumoración digestiva induce.

Las inmunoglobulinas muestran descensos postoperatorios superiores en los pacientes cuya masa magra corporal estaba preoperatoriamente disminuída en un grado superior al 5%, si bien en el caso de las inmunoglobulinas G y M no ha habido traducción a nivel estadístico. Por el contrario la inmunoglobulina A ha presentado desde los primeros momentos del postoperatorio descensos significativamente superiores en los enfermos cuya masa magra se encontró disminuída que en aquéllos que fue normal o elevada, y esta observación se mantiene de forma bastante uniforme hasta el cuarto día postoperatorio inclusive. La interpretación de este hallazgo no nos parece sencilla, ya que se trata de una variación importante en una inmunoglobulina que participa escasamente, según lo expuesto con anterioridad, en los fenómenos inmunitarios del postoperatorio. La inmunoglobulina A tiene un papel importante sin embargo en la defensa inmunológica de las mucosas, entre ellas la mucosa digestiva, y GATTI y GOOD (1971) han comunicado una mayor incidencia de adenocarcinomas gástricos coincidiendo con deficiencias de esta inmunoglobulina. Nosotros hemos hallado este trastorno comparativo en la evolución postoperatoria de pacientes con síndrome clínico de desnutrición, de los cuales el 87.5% presentaban una neoplasia digestiva y precisaron una resección amplia, cuyo efecto sobre la síntesis de inmunoglobulina A en fase precoz no tenemos noticia de que haya sido estudiado, pero que bien pudiera corresponder a un incremento de consumo, o bien a algún tipo de factor bloqueante de la síntesis en esta fase post-agresiva.

El funcionalismo global del sistema del complemento también se muestra más descendido en los pacientes cuya masa magra corporal teórica se mostró descendida, ya desde el inicio del postoperatorio y continuando así durante todo el estudio, aunque en ningún momento las diferencias observadas adquieren significación estadística. Ello parece indicar que el funcionalismo global del complemento no se ve excesivamente alterado en el postoperatorio de enfermos neoplásicos en función de su masa magra cor-

poral, y que van a ser otros factores los que darán lugar a diferencias de comportamiento del complemento.

Dentro del estudio de las cinco fracciones de complemento llama la atención los mayores descensos observados durante los tres primeros días del período postagresivo de los factores C1q y C4, ambos implicados en la vía clásica de activación, los cuales se ven acompañados de una franca significación estadística. El factor C3c muestra inicialmente también mayores descensos en el grupo de enfermos de masa magra disminuída, situación que es bastante notable a las 6 horas de la intervención, pero que posteriormente se ve progresivamente reducida, de forma que es únicamente en esa muestra en la que se evidencia una significación estadística entre ambos grupos. C9 presenta una evolución muy similar a la de C3c, mientras que el factor C3A no ha evidenciado el mismo fenómeno, comportándose prácticamente igual en ambos tipos de pacientes.

En conjunto no se detecta una gran diferencia en la actividad de complemento total en el postoperatorio atendiendo a la disminución teórica de masa magra corporal, pero sí parece evidente que existe en fase precoz algún estímulo de consumo de factores implicados en la vía clásica, los cuales llegan a inducir ocasionalmente cierto consumo de C3, lo que podría estar relacionado con la liberación peroperatoria de inmunocomplejos, cuya presencia en la enfermedad neoplásica ha sido suficientemente demostrada (CARPENTIER et al., 1977; ROSSEN et al., 1977; TESHIMA et al., 1977; THEOFILOPOULOS et al., 1977; HEIER et al., 1978; HEIER et al., 1979). De que manera esta hipótesis podría justificar nuestros hallazgos es algo que está todavía pendiente de demostración, pues si bien LENZINI et al. (1981) han hallado una buena correlación entre el estadio tumoral en carcinomas bronquiales y la presencia en sangre de inmunocomplejos, no tenemos noticia de que se haya estudiado la correlación entre el grado de desnutrición del paciente neoplásico y la presencia de inmunocomplejos circulantes.

El otro punto de atención en el estudio de la influencia que una posible desnutrición conlleva en la respuesta inmunitaria humoral postoperatoria lo hemos situado en los niveles séricos preoperatorios de transferrina.

En los pacientes que fueron intervenidos por procesos no neoplásicos no hemos detectado variaciones importantes de com-

portamiento inmunitario humoral postoperatorio que puedan atribuirse a este factor, lo cual creemos que responde primordialmente al dintel en que hemos situado la separación de ambos grupos, pues dentro de este tipo de pacientes consideramos que la cifra normal de transferrinemia parte de 200 mg/dl, ya que ningún paciente incluido en este estudio presentó una anemia ferropénica preoperatoria. Tan solo en un enfermo se detectó un nivel de transferrina inferior a 200 mg/dl, siendo ello insuficiente a nuestro parecer para desarrollar el estudio estadístico. Por otra parte la cifra de albúmina sérica preoperatoria estuvo en todos los casos dentro de los límites de la normalidad, por lo que parece evidente que no ha existido dentro de estos pacientes un trastorno notable de la proteína visceral, lo cual se ha hecho patente al desarrollar el estudio bajo el mismo supuesto que el empleado en los pacientes neoplásicos, cuya ferropenia preoperatoria puede dar lugar a aumentos en la transferrina plasmática que enmascaren un déficit de proteína visceral. Es por ello que el dintel de separación se situó en 240 mg/dl, y en los pacientes afectos de procesos neoformativos sí se ha logrado evidenciar un comportamiento inmunitario postoperatorio diferente en aquéllos cuya transferrinemia fue inferior frente a aquéllos en los que fue superior.

Todas las inmunoglobulinas analizadas han mostrado durante el estudio una recuperación de sus niveles más defectuosa en los pacientes que presentaban una transferrinemia baja, aunque si exceptuamos a la inmunoglobulina G, para la que se ha hallado en el tercer día postoperatorio una significación estadística aislada entre los dos grupos, en ningún caso más se ha detectado diferencia significativa entre enfermos con transferrinemias normales y los que la tuvieron disminuída. Este hallazgo parece indicarnos que la célula B se mantiene en el enfermo con trastornos de proteína visceral dentro de una situación funcional aceptable, y que su respuesta a la demanda de síntesis postoperatoria logra todavía unos efectos prácticamente similares a los observados en pacientes cuya proteína visceral se considera normal. No hemos hallado tampoco en este caso datos que aboguen por esta hipótesis, pero COOPER et al. (1974) han encontrado en estados de desnutrición respuestas de anticuerpo variables dependiendo del antígeno utilizado, lo cual no nos parece excesivamente concluyente, pero de cualquier forma indica un mantenimiento de la funcionalidad de la célula B en los estados de malnutrición. Ello se ve también refrendado por SMYTHE et al. (1971), NEUMANN et al. (1975) y SUSKIND

et al. (1976a) al hallar niveles normales de inmunoglobulinas en la desnutrición, aunque sus estudios sólo comprenden a la población infantil y además en ausencia de trauma previo.

El sistema del complemento muestra por el contrario resultados altamente significativos. El funcionalismo global (CH_{50}) muestra en el periodo postoperatorio precoz, abarcando el primer día de la intervención, unos descensos muy similares en ambos grupos, pero a partir del segundo día cambia la situación patentemente al iniciarse en el grupo de pacientes con cifras altas de transferrinemia una recuperación bastante eficaz, que logra situar el nivel medio de CH_{50} en el quinto día postoperatorio en valores superiores al inicial, mientras que en el grupo de transferrinemia disminuída el proceso de recuperación es más tardío y menos eficaz, no lográndose alcanzar en el último día del estudio el nivel inicial preoperatorio. Ello da lugar a que se manifiesten a partir del segundo día del postoperatorio diferencias significativas entre los dos grupos. Esta evolución presenta una buena concordancia con los estudios de SMYTHE et al. (1971), CHANDRA (1975) y SUSKIND et al. (1976b), que hallaron una disminución de CH_{50} asociada a defectos nutricionales, aunque tampoco en estos casos mediara el factor traumático. El hallazgo de esta defectuosa recuperación tardía nos hace presumir con HALLER et al. (1978) que el trastorno observado radique en una alteración de la síntesis de factores en esta fase del postoperatorio, lo que concuerda plenamente con el hecho de estar contemplando a unos pacientes, cuyo defecto se encuentra precisamente en la síntesis de proteínas viscerales.

El estudio posterior de los factores del complemento viene a confirmar esta hipótesis, ya que todos ellos presentan una recuperación menos notable en el grupo que presentaba transferrinemias preoperatorias disminuídas que en el grupo que las presentaban normales, exceptuando el caso de C4 en cuya recuperación no se ha evidenciado una clara diferencia entre ambos, aunque sus niveles medios siempre son inferiores en los enfermos con afectación de la proteína visceral. El factor C3c muestra a partir del cuarto día postoperatorio una diferencia notablemente significativa entre los dos grupos, el factor C1q la presenta a partir del segundo día, así como el factor C3A, y C9 la comienza a manifestar a partir del tercer día tras la intervención.

Así pues resulta evidente que el trastorno funcional postoperatorio observado en los pacientes neoplásicos que presenta-

ban una disminución de la transferrina sérica responde a un defecto bastante global en la síntesis tardía de los factores, que no se logra llevar a cabo ante el estímulo traumático de forma tan adecuada como lo hacen los pacientes cuya proteína visceral es normal.

La prolongación de las intervenciones quirúrgicas ha sido también invocada por múltiples autores como una de las circunstancias implicadas en la posible aparición de complicaciones sépticas en el postoperatorio (DAVIDSON et al., 1971a; CRUSE y FOORD, 1973; DOIG y WILKINSON, 1976; KOSLOWSKI, 1979; RENVALL et al., 1980). MAESO VELEZ et al. (1977) y NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981) han contemplado este factor en sus estudios, observando que las intervenciones más duraderas dan lugar a descensos mayores de las inmunoglobulinas, mientras que otros autores (HAHN-PEDERSEN et al., 1978; MORALES FOCHS y MUÑOZ LOPEZ, 1980) no han incidido directamente sobre esta variable.

Nosotros también hemos querido conocer el posible efecto sobre la situación inmunitaria humoral postoperatoria de las intervenciones largas, estudiando la evolución en aquellos pacientes que superaron las dos horas de operación frente a aquéllos en los que la duración fue menor.

Dentro del grupo de enfermos cuya intervención no estuvo motivada por un proceso neoplásico hemos encontrado unos descensos postoperatorios mayores en aquéllos que tuvieron operaciones más prolongadas de dos horas, lo cual ya se detecta desde el inicio del periodo postoperatorio, siendo la inmunoglobulina M la que mayor diferencia presenta entre los dos grupos, y la inmunoglobulina A la que menor. En el proceso de recuperación posterior las inmunoglobulinas A y M muestran una evolución uniforme, siendo los descensos del grupo que sufrió intervenciones largas siempre mayores a los del grupo de intervenciones cortas. La inmunoglobulina G también presenta durante el primer día postoperatorio unos descensos mayores en los pacientes cuya intervención se prolongó más de dos horas, pero posteriormente estos enfermos sufrieron una recuperación satisfactoria que sitúa sus niveles medios por encima de los del grupo de intervenciones cortas, aunque en el último día del estudio son nuevamente éstos los que mejor se recuperaron. De cualquier forma debemos señalar que

las variaciones descritas en la evolución de las inmunoglobulinas no han traducido a nivel estadístico en ningún momento unas diferencias significativas entre los dos grupos, por lo que creemos que en este tipo de pacientes la prolongación del acto quirúrgico no induce excesiva variación en el comportamiento de ellas. A pesar de esta circunstancia, pensamos que la mayor afectación en los cambios que sufre la inmunoglobulina M, inmediatamente tras la intervención, pudiera bien interpretarse como una mayor liberación peroperatoria de elementos antigénicos, aunque su intensidad parezca moderada.

A la vista de estos datos se confirma, aunque parcialmente, la impresión de MAESO VELEZ et al. (1977) y NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), si bien estos últimos autores si que detectaron diferencias significativas de inmunoglobulinas G y M entre enfermos con intervenciones prolongadas y enfermos con intervenciones más cortas, lo que pensamos tuvo su origen en que el dintel de separación lo situaron en tres horas de operación.

En el estudio del comportamiento postoperatorio del complemento llama la atención el hecho de que las diferencias halladas entre los dos grupos de enfermos son más tardías que precoces. El funcionalismo global del sistema sufre inicialmente un mayor descenso en el grupo cuya intervención duró más de dos horas, aunque la cuantía no fue excesivamente superior. Sin embargo el inicio del proceso de recuperación es posterior en estos enfermos, dando lugar a que se identifique a partir del segundo día postoperatorio diferencias significativas de comportamiento entre ambos grupos, las cuales se mantienen hasta el final del estudio. No tenemos noticia de que se haya comprobado esta situación por otros autores, pero es nuestra impresión que la prolongación del acto quirúrgico ha motivado un consumo más duradero de complemento debido a una mayor cantidad de maniobras de disección y con ello de lesión tisular, que si bien no ha producido inicialmente mayores descensos de complemento, sí ha conllevado un retardo en la inclinación hacia el fenómeno de recuperación, probablemente debido a una prolongación en los estímulos activadores de otros sistemas humorales como son los de coagulación y fibrinolisis.

El comportamiento de los factores de complemento estudiados muestra de forma evidente que esta deficiencia en la recuperación del complemento obedece a un mayor consumo del factor C3, pues es éste el que presenta las máximas diferencias entre

los dos grupos, que si bien no son significativas en los dos primeros días del estudio sí que aparecen con claridad en los días tercero y cuarto tras la intervención, viéndose nuevamente reducidas en el último día, a la par de una satisfactoria recuperación de C3c en los enfermos con intervenciones prolongadas. Este hallazgo parece confirmar nuestra anterior hipótesis, ya que la plasmina puede activar directamente C3 por acción proteolítica (BATLLE FONRODONA et al., 1978), pues las diferencias halladas entre los dos grupos en factores secuencialmente anteriores (C1q, C4 y C3A) son escasas. Sin embargo, de estos tres factores el que más parece estar afectado es C3A, por lo que pensamos que posiblemente haya acontecido un mínimo grado de participación de vía alterna en este comportamiento de C3, lo cual se vería también explicado por la acción de la plasmina, apoyándonos en los estudios de BRADE et al. (1974).

El factor C9 tampoco muestra un comportamiento significativamente diferente entre los dos grupos a la hora de valorar la duración del acto quirúrgico.

En los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica por presentar una neoplasia los hallazgos difieren de los anteriores, dando la impresión de que los fenómenos inmunológicos son los que más notablemente se manifiestan. Así pues ya en el comportamiento de las inmunoglobulinas apreciamos unos descensos significativamente mayores de las inmunoglobulinas A y M, que son muy notables inmediatamente tras la intervención, y que ello se prolonga durante el primer día postoperatorio. A partir del segundo día, aunque los niveles medios permanezcan durante todo el estudio en valores inferiores dentro del grupo que sufrió intervenciones más prolongadas, la situación anterior decrece desapareciendo la significación estadística entre ambos grupos. El mayor descenso de inmunoglobulina M detectado en estos enfermos creemos que responde a una mayor liberación peroperatoria de elementos antigénicos, cuya consecuencia sería el consumo más notable de esta inmunoglobulina de forma subsecuente al acto quirúrgico, lo cual se ve progresivamente atenuado en los días siguientes a la intervención. Por lo que respecta a las diferencias observadas en el comportamiento de la inmunoglobulina A, ya hemos comentado que inicialmente resulta paradójico el detectar estas diferencias de comportamiento en una proteína que participa poco al parecer en los fenómenos desencadenados tras la intervención, pero nuevamente queremos incidir en el tipo concreto de operación

que sufre este grupo, que se trata en un 92% de amplias resecciones digestivas, cuyas consecuencias precoces sobre esta inmunoglobulina no conocemos.

La inmunoglobulina G por el contrario, si bien disminuye inicialmente algo más en el grupo con intervenciones prolongadas, sufre una recuperación más patente en éste, de forma que sus niveles medios ya se mantienen siempre por encima de los pacientes cuyas intervenciones fueron más cortas, aunque de manera generalmente no significativa, excepto en el último día del estudio. Ello nos induce a pensar que esta inmunoglobulina ha jugado un papel escaso en los fenómenos postoperatorios a que da lugar la prolongación del acto quirúrgico en contraposición a las otras dos anteriores.

Así pues los hallazgos obtenidos en los enfermos con procesos neoplásicos difieren de los obtenidos por nosotros mismos en pacientes no neoplásicos, y difieren también de los hallados por NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), en cuyo estudio no se contempla este tipo de patología.

En el comportamiento del sistema del complemento nos llama la atención el hecho de que el funcionalismo global del sistema no se ha visto excesivamente influido por este factor, a diferencia de lo observado en los pacientes con procesos neoplásicos. A pesar de ello, y si bien las diferencias entre los grupos de intervenciones cortas y largas no son significativas, se encuentra durante todo el periodo estudiado unos descensos mayores en los pacientes cuyas intervenciones superaron las dos horas.

Del estudio de los factores del sistema se deduce que de forma inmediata al acto quirúrgico han mediado estímulos de consumo de la vía clásica del complemento, que si bien a nivel periférico no han traducido un consumo notable de C3, sí que han dado lugar por el contrario a descensos significativamente mayores de C1q y C4 durante el primer día tras la intervención en los enfermos cuyas intervenciones se prolongaron más de dos horas. De esta forma parece confirmarse la hipótesis de que ha habido una mayor liberación antigénica en estos pacientes, inicialmente sospechada por los hallazgos en la inmunoglobulina M, cuya capacidad de activar el complemento a través de la vía clásica es muy notable (MÜLLER-EBERHARD, 1968). Sin embargo estos hechos parecen verse atenuados a medida que avanza el postoperatorio y va cediendo la situación postagresiva, y por otra parte la esca-

sa repercusión sobre el factor C3 y la casi nula influencia sobre el comportamiento postoperatorio de otros factores (C3A y C9) nos parece que es el motivo de que la funcionalidad global del complemento no se vea excesivamente comprometida ante los tiempos de intervención en los pacientes afectos de neoplasias.

Uno de los factores que se han sugerido como origen de posibles inmunodeficiencias secundarias en el individuo es la administración de sangre y derivados, e incluso soluciones coloidales, en razón de su incapacidad de suplementar factores séricos con actividad inmune, en contraste con su capacidad de mantener la volemia en situaciones en que ésta puede verse seriamente comprometida, y con ello la situación hemodinámica del paciente (MAESO VELEZ et al., 1977; PAPPOVA et al., 1980; NAVARRO ZORRAQUINO et al., 1981). En este sentido hemos querido valorar la posible diferencia de comportamiento inmunitario humoral tras la intervención quirúrgica en enfermos cuya situación hemodinámica no estuvo comprometida, y que por tanto sólo fueron perfundidos con soluciones cristaloides frente a los que si manifestaron un déficit de este tipo, o bien una anemia preoperatoria importante, situaciones que obligaron a administrar, alrededor de los días de la operación o incluso en el mismo acto quirúrgico, transfusión de sangre y/o derivados o bien soluciones coloideas. Dado que esta situación se ha revelado extraordinariamente escasa en nuestro pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos, no nos ha sido posible contemplar este factor en ellos.

En los enfermos neoplásicos no hemos hallado, al estudiar la evolución de las inmunoglobulinas, diferencias particularmente notables en este sentido, tanto en fase postoperatoria precoz como en periodos más tardíos. Nuestros resultados parecen corresponderse con los de PAPPOVA et al. (1980), quienes no encontraron un descenso de inmunoglobulina G excesivo en pacientes no neoplásicos pero que precisaron volúmenes importantes de sangre y derivados. NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981) han encontrado por el contrario unos resultados diferentes, también en enfermos no afectos de procesos tumorales malignos, ya que han observado una depresión de inmunoglobulina G precoz en aquéllos que recibieron transfusión de sangre y eran de edad avanzada, mientras que esta diferencia no se manifestó en su grupo de menor edad.

Nuestros resultados parecen indicar que el empleo de un tipo u otro de fluidoterapia no tiene excesiva influencia en el comportamiento postoperatorio de las tres inmunoglobulinas estudiadas, y ello creemos que es debido no tanto a que las transfusiones puedan aportarlas o inducir un descenso de estas proteínas, sino más bien a que el compromiso hemodinámico que las ha motivado tiene muy escasas repercusiones sobre la situación cuantitativa de estas inmunoglobulinas.

Por el contrario la situación que acontece con la evolución postoperatoria del complemento, sí que muestra cierto grado de trastorno en los procesos de recuperación del sistema. De cualquier forma las variaciones halladas, siempre a partir del segundo día tras la intervención, no han resultado excesivamente importantes.

El funcionalismo global del complemento se muestra muy discretamente inferior en el grupo de transfundidos que en los que no lo fueron, durante el primer día tras la intervención, pero el inicio del proceso de recuperación es más tardío y menos efectivo en ellos, lo que origina que a partir del segundo día del postoperatorio se manifieste entre ambos grupos diferencias significativas de comportamiento ($p < 0.05$). El estudio de los factores nos muestra un dato interesante, cual es que la situación cuantitativa de ellos no sufre grandes implicaciones por este motivo. Inicialmente no se aprecia en ningún caso diferencias notables entre los dos grupos de enfermos, apareciendo éstas ocasionalmente en los dos últimos días del estudio, y no en todos ellos. Así, C3c muestra una mejor recuperación en los pacientes no transfundidos, a partir del segundo día postoperatorio, pero no evidencia diferencias significativas hasta el quinto día. C4 muestra descensos menores en el grupo sin transfusión, pero en ningún momento ello se traduce estadísticamente. C1q también sufre menores descensos en este grupo, así como C3A. Este último factor parece algo más comprometido por esta circunstancia, pues su recuperación es satisfactoria en el grupo no transfundido, a partir de las 6 horas de la intervención, mientras que en el grupo que sufrió transfusiones el inicio de la recuperación se ve retardado hasta el segundo día, manifestándose una diferencia evidente en los dos últimos días del estudio ($p < 0.05$). El factor C9 también sufre unos mayores descensos postoperatorios, y un proceso de recuperación más deficiente en los pacientes que fueron transfundidos, pero sin que ello se manifieste nunca en la aparición de diferen-

cias significativas entre ambos grupos.

Por todo ello nos parece que existen aquí dos fenómenos asociados. Por una parte el empleo de transfusiones y/o soluciones coloidales parece conllevar un defecto funcional del sistema del complemento, tal como se infiere de la situación postoperatoria de CH_{50} , pero por otra parte parece existir también cierto compromiso de síntesis en fase tardía, con expresión periférica de mayor o menor evidencia, que bien podría estar en relación con defectos funcionales viscerales motivados por el compromiso hemodinámico que ha dado lugar a la indicación terapéutica. PAPPOVA et al. (1980) han estudiado la situación de C3 en sujetos transfundidos y sometidos a intervención quirúrgica, hallando un descenso de él, pero que sólo en muy contadas ocasiones ha rebasado los valores considerados críticos. En nuestro estudio parece demostrarse que el mayor compromiso de los factores de complemento está situado fundamentalmente a nivel de C3c y de C3A, lo cual parece sugerir que fenómenos de implicación de la vía alterna en este tipo de pacientes podrían jugar un papel importante.

HAHN-PEDERSEN et al. (1978) han sugerido que la activación postoperatoria del sistema del complemento pudiera estar motivada por infecciones subclínicas. Nos parece que los descensos observados en el sistema consecutivamente a la intervención obedecen más bien a otras causas, y que los pacientes que desarrollan una infección pueden presentar otro tipo de evolución postoperatoria del complemento. Sin embargo estos autores no tuvieron oportunidad de comprobar este extremo al cursar sus pacientes sin esta complicación.

Se ha podido demostrar la existencia de alteraciones en el sistema del complemento, manifestadas por disminución de factores y de actividades biológicas, en pacientes quemados que desarrollaron una complicación séptica frente a otros que no la sufrieron (BJORSON et al., 1977; BJORNSON et al., 1978a; BJORNSON et al., 1979; BJORNSON et al., 1980).

NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981) han observado una menor elevación postoperatoria tardía de C3, C4 y C5 en pacientes que tuvieron infección postquirúrgica.

ALEXANDER et al. (1976) han señalado que el consumo de opsoninas que acontece en enfermos sépticos puede dar lugar

a un círculo vicioso al verse disminuída la capacidad de opsonización del suero, elevándose con ello la susceptibilidad del organismo a nuevos agentes infecciosos.

NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981) también han detectado unos mayores descensos postoperatorios de las inmunoglobulinas G y M en los pacientes que sufrieron una infección postoperatoria.

Nosotros hemos estudiado también la influencia de este factor sobre la evolución postoperatoria de las inmunoglobulinas y del sistema del complemento, habiendo hallado en el caso de las inmunoglobulinas una situación bastante similar en los enfermos que presentaban una afección de tipo neoplásico y en los que se intervinieron por otra causa. Inicialmente los descensos observados en todas las inmunoglobulinas no presentan ninguna correlación con el desarrollo posterior de una infección, sin embargo en la recuperación tardía observamos que el grupo de pacientes que no presentan un proceso de tipo séptico consigue remontar los niveles medios de las tres inmunoglobulinas de forma satisfactoria, mientras que el grupo que se infecta no consigue elevar sus niveles medios en un grado tan aceptable como los anteriores. En la evolución de las inmunoglobulinas G y M destaca el hallazgo de que los enfermos que presentaron infección postoperatoria muestran al quinto día de la intervención unos niveles medios inferiores a los encontrados inmediatamente tras la operación, y ello acontece siempre a expensas de descensos ocurridos en los últimos días del estudio. A pesar de estos resultados tan indicativos, no hemos hallado, en contra de lo señalado por NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), unas diferencias significativas entre los dos grupos en estos cinco primeros días del postoperatorio. De que forma nuestros resultados pueden indicar que lo observado se trata de una causa o un efecto de la complicación infecciosa no es sencillo de dilucidar, ya que la propia infección puede dar lugar a un consumo de cuerpos inmunes, tal como han remarcado ALEXANDER et al. (1976), BJORNSON et al. (1977) y BJORNSON et al. (1978a), pero por otra parte el traumatismo induce un descenso cuantitativo de estas proteínas imbricadas en la defensa, cuya asociación a otros factores predisponentes podría favorecer extraordinariamente el desarrollo de la infección (ALEXANDER, 1974; HOWARD y SIMMONS, 1974). Lo bien cierto es que nuestros enfermos infectados mostraron una deficiente recuperación de las inmunoglobulinas G y M, siendo ello pues un factor de riesgo a considerar en la presentación de la infección postoperatoria.

En el estudio de la evolución postoperatoria del complemento los hallazgos no son sin embargo tan concordantes como los de las inmunoglobulinas en los dos tipos de patologías.

En los pacientes no neoplásicos que desarrollaron una infección en el postoperatorio el sistema del complemento ya mostró un descenso inmediato mayor que en aquéllos que cursaron sin esta complicación. Posteriormente el funcionalismo del complemento muestra un buen grado de recuperación en los enfermos no infectados, mientras que en los que se infectaron esta recuperación no fue tan notable, dando lugar inicialmente a diferencias entre los dos grupos de forma inconstante, pero que en los días cuarto y quinto ya se muestran uniformes y progresivamente crecientes. Así pues se detecta un defecto de recuperación funcional del sistema en los pacientes infectados en comparación a los que no presentaron esta complicación, que bien pudiera obedecer a un consumo de complemento, tal como BJORNSON et al. (1977), BJORNSON et al. (1978a), BJORNSON et al. (1979) y BJORNSON et al. (1980) han podido observar en el paciente quemado con proceso séptico sobre añadido.

El estudio de las fracciones de complemento nos ha mostrado descensos inmediatos mayores en el grupo con infección para los factores C3c, C3A y C9. Los factores implicados en la vía clásica de activación han descendido similarmente en ambos grupos (C1q), o incluso más en los pacientes no complicados (C4). En la evolución posterior siempre hemos detectado una mejor recuperación en los enfermos que no se infectaron, pero tan solo en los casos de C3c y C3A las diferencias aparecidas tuvieron significación estadística en los últimos días del estudio. Por el contrario los factores C4 y C1q, si bien su recuperación fué menor en los infectados, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, en contraste con lo hallado por BJORNSON et al. (1979) en el quemado séptico.

Por tanto nuestros resultados en la infección postoperatoria abogan más por una implicación de la vía alterna en el fenómeno, por lo que también difieren parcialmente de lo hallado por NAVARRO ZORRAQUINO et al. (1981), que observaron deficiente recuperación de C3c, C4 y C5 en sus enfermos con infección. A pesar de ello, atendiendo a la situación encontrada en los componentes de la vía clásica, creemos que puede deducirse también un cierto grado de participación de esta vía, que si bien no se ha demostrado a nivel periférico, hay evidencia de que su compor-

tamiento en el enfermo infectado no sigue un paralelismo con la evolución del paciente no complicado.

En los enfermos que acudieron a la intervención a causa de procesos neoplásicos, el sistema del complemento mostró inicialmente un mayor descenso en los que posteriormente no desarrollaron la complicación infecciosa, aunque esta diferencia no se acompañó de significación estadística. El proceso de recuperación subsiguiente se desarrolló de forma similar en ambos grupos, si bien en los últimos días se aprecia una mayor ascensión en los niveles medios del grupo no infectado, lográndose en el quinto día postoperatorio unos valores medios en este grupo superiores a los de los infectados, aunque ello está desprovisto también de significación estadística. Por tanto es nuestra impresión que en este tipo de pacientes el sistema del complemento se ha visto escasamente afectado por la existencia de infección postoperatoria, y creemos que ello puede obedecer a dos causas: En primer lugar ya hemos comentado al analizar la evolución general del complemento, que en los pacientes neoplásicos el proceso de recuperación no se verifica de forma tan manifiesta como en los enfermos que no presentan esta patología, lo cual parece obedecer a la agresividad del traumatismo. En segundo lugar parece existir en el enfermo neoplásico, en ausencia de intervención quirúrgica, un estímulo de síntesis continuo de factores del complemento por la propia relación huésped-tumor (VERHAEGEN et al., 1976; DE SIMONE et al., 1979), que indudablemente puede dar lugar a un mecanismo de adaptación por parte del organismo, que enmascare una situación de consumo tal como supone el proceso infeccioso. En este sentido nuestros resultados se ven apoyados por los de MORALES FOCHS y MUÑOZ LOPEZ (1980), los cuales no encontraron grandes variaciones de C3 y C4 en niños operados que previamente sufrían un proceso patológico con niveles altos de estos factores.

Al estudiar la situación postoperatoria de los diferentes factores de complemento observamos nuevamente una escasa afectación de los factores implicados en la vía clásica de activación. C3A por el contrario ha manifestado a partir del segundo día postoperatorio unas diferencias significativas entre los enfermos que no se infectaron y los que sí lo hicieron, presentando estos últimos una recuperación más defectuosa, que nos vuelve a sugerir, tal como en los pacientes no neoplásicos, que la vía alterna es la que más implicada parece estar en el fenómeno de la infección postoperatoria del paciente afecto de neoplasia. Sin embargo el

factor C3c no llega a presentar una notable implicación, aunque en las determinaciones tardías es evidente que la recuperación no ha acontecido de forma tan intensa como en los enfermos que no se infectaron, y sus niveles medios en el quinto día postoperatorio son sensiblemente inferiores, aunque no estadísticamente diferentes de ellos. Al observar este tipo de evolución es nuestra impresión, que de haber prolongado el estudio sí que hubieramos llegado a detectar una afectación de este factor. En la evolución de C9 se observa un comportamiento muy similar a C3c.

Creemos por lo tanto que el comportamiento del complemento en el paciente que desarrolla una infección postoperatoria no muestra al final unas grandes diferencias entre los pacientes neoplásicos y el resto de la población, si bien en aquéllos la adaptación a un estímulo de síntesis largo y continuado puede impedir que se manifieste patentemente un defecto funcional de complemento ante esta circunstancia.

Hemos creído interesante también valorar el estado de los parámetros inmunitarios contemplados en nuestro estudio en fase anterior a la intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de patología que obligó a realizar esta terapéutica, aunque ello no haya sido el objetivo principal de nuestra labor. A este fin hemos efectuado la comparación de cada una de las medias obtenidas de los valores preoperatorios en los grupos neoplásico e inflamatorio agudo frente al grupo que consideramos como población inmunológicamente normal.

Dentro de los enfermos cuya patología era de tipo neoplásico las tres inmunoglobulinas estudiadas han mostrado unos niveles medios superiores a los hallados en el grupo de población normal, pero sin encontrar en ningún caso una diferencia significativa entre los dos valores. De todas ellas, la inmunoglobulina A ha sido la que mayor elevación ha presentado con respecto al grupo control, quizá debido a que nuestros pacientes neoplásicos presentaban tumores de estirpe epitelial secretoria, en los que el aumento de esta inmunoglobulina ha sido comprobado reiteradamente (HUGHES, 1971; BROWN et al., 1975; ROBERTS et al., 1975; WARA et al., 1975; MARTINEZ PIÑEIRO et al., 1977). En ningún caso se ha detectado un nivel medio descendido, tal como otros autores han relatado pero de forma aislada (HUGHES, 1971;

ROBERTS et al., 1975; MONARI et al., 1978). Por esta razón nos parece, con BALASCH et al. (1979) que la masa tumoral induce un estímulo inespecífico de síntesis debido probablemente a una activación policlonal de células B.

En los pacientes que aquejaban un proceso inflamatorio agudo la inmunoglobulina G ha mostrado un nivel medio preoperatorio similar al grupo control. Sin embargo las inmunoglobulinas A y M se han mostrado descendidas, aunque tampoco de forma estadísticamente significativa. Así pues parece que la inmunoglobulina G tenga escasa participación en el proceso inflamatorio agudo, lo cual es lógico al ser esta inmunoglobulina la fundamental en las respuestas secundarias, y estar considerando nosotros procesos de naturaleza muy aguda (SAN MIGUEL et al., 1978). No parece inferirse por nuestros datos que las otras dos inmunoglobulinas sufran una gran afectación ante estos procesos, pero sin embargo la relación de la inmunoglobulina A con los epitelios secretores, en los que asentaba el origen de nuestros procesos inflamatorios, y la participación de la inmunoglobulina M en los fenómenos de la respuesta primaria, tal como han señalado HOWARD (1980) y SAN MIGUEL et al. (1978) respectivamente, podría ser el origen de esta ligera disminución plasmática, que incluso podría estar falsamente exagerada por un cierto grado de redistribución entre los compartimentos intra- y extravascular, consecuentemente al síndrome peritonítico.

Por lo que respecta a la situación del sistema del complemento previamente a la intervención quirúrgica en los pacientes con procesos neoplásicos, el funcionalismo global del complemento (CH_{50}) se ha mostrado muy discretamente elevado sobre los valores hallados en el grupo de población normal, en concordancia con los resultados de DE SIMONE et al. (1979), y a diferencia de los de VERHAEGEN et al. (1976) que encontraron un aumento franco de CH_{50} y de C3, C4 y C1q.

En lo concerniente a los valores medios de los distintos factores estudiados, C3c, C4 y C3A no han evidenciado prácticamente variación con respecto al grupo de población normal. C1q ha mostrado una discreta elevación y C9 ha sido el factor que más ha ascendido en los pacientes neoplásicos. De cualquier forma no se ha encontrado en ninguno de ellos diferencias significativas con respecto al grupo control. Estos hallazgos son otra vez bastante similares a los obtenidos por DE SIMONE et al. (1979) en las neoplasias broncopulmonares, aunque ellos sí detectaron una dife-

rencia significativa en el caso de C9. Estos hallazgos parecen indicar que es precisamente este factor el que mayor participación tiene en los fenómenos que ocasionan el aumento en la síntesis de complemento en los pacientes neoplásicos, y también en fenómenos de fase aguda, lo que se ve refrendado por los hallazgos obtenidos en la evolución postoperatoria del complemento. La explicación a esta tendencia hacia la elevación de algunos componentes del sistema del complemento parece estar en relación con el estímulo antigénico de la propia masa tumoral y con los fenómenos inflamatorios que le acompañan (VERHAEGEN et al., 1976; CHRISTENSON, 1977; DE SIMONE et al., 1979). BACH-MORTENSEN et al. (1975) y ROSELL COSTA et al. (1980) han comunicado además elevaciones notables de C3 y C4 en este tipo de patología, lo cual no hemos podido comprobar nosotros. La hipercomplementemia del paciente neoplásico parece estar correlacionada con los estadios tumorales avanzados, según han señalado VERHAEGEN et al. (1976) y ROSELL COSTA et al. (1980).

En los pacientes que aquejaban un proceso de tipo inflamatorio agudo hemos hallado por el contrario un descenso de CH_{50} previo a la intervención bastante notable, aunque también desprovisto de significación estadística. Parece que este dato es expresivo de un consumo agudo de complemento que se desencadena ante el estímulo agresor inflamatorio, a la par de otros fenómenos de activación de sistemas humorales, que presumiblemente también se desarrollan.

Los factores del complemento se muestran también descendidos, salvo C9, el cual intuimos que sufre con precocidad el fenómeno de fase aguda, y muestra un nivel medio algo superior al grupo de población normal, pero tampoco significativo. Los componentes implicados en la vía clásica sufren un descenso poco notable, mientras que C3A lo presenta algo mayor, quizá porque su participación en la situación generada con la inflamación sea algo mayor. De cualquier forma el mayor descenso se observa para el factor C3c, aunque tampoco en este caso resulte estadísticamente significativo. Creemos que estos hallazgos obedecen a que C3 soporta en la situación inflamatoria aguda múltiples estímulos de activación, desarrollados a partir de su interrelación con el factor XII, a partir de la vía alterna, y probablemente en menor grado a partir también de la vía clásica del complemento. Sin embargo la expresión periférica de estos fenómenos es pobre, y en este sentido creemos que estudios dinámicos del comportamiento

del complemento en esta situación, podrían dar un poco más de luz sobre estos hechos.

6.- CONCLUSIONES

La realización del trabajo de investigación propuesto nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

- 1.- Todos los parámetros inmunitarios humorales estudiados (IgG, IgA, IgM, CH₅₀, C3c, C4, Clq, C3A y C9) descienden de forma inmediata a la intervención quirúrgica en distintos grados para cada uno de ellos, pero siempre se detecta una clara significación estadística ($p < 0.001$).
- 2.- Durante los cinco días siguientes a la intervención quirúrgica las inmunoglobulinas presentan una tendencia a la recuperación del valor inicial preoperatorio, mientras que el sistema del complemento (CH₅₀, C3c, C4, Clq, C3A, C9) consigue siempre al quinto día rebasar el nivel preoperatorio en los pacientes no afectados de neoplasia, y en los que presentan procesos de este tipo sólo los valores medios de C4, C3A y C9 superan el nivel preoperatorio, y los de CH₅₀, C3c y Clq permanecen inferiores.
- 3.- Los pacientes intervenidos quirúrgicamente por procesos no neoplásicos ni inflamatorios agudos, sufren inmediatamente tras la intervención un descenso de las inmunoglobulinas, y de todos los parámetros del complemento estudiados, excepto el factor Clq, de mayor cuantía que el descenso observado para las proteínas séricas totales.

En estos pacientes solamente la inmunoglobulina A se encuentra en el quinto día postoperatorio en el valor inicial

preoperatorio, mientras que los valores medios de CH_{50} y de todos los factores estudiados son notablemente superiores a los niveles iniciales preoperatorios.

- 4.- Los pacientes intervenidos por procesos de tipo neoplásico presentan de forma inmediata al acto quirúrgico un descenso de las inmunoglobulinas A y M, y de todos los parámetros del sistema del complemento, excepto el factor C1q, significativamente mayor que el que se observa para las proteínas séricas totales.

Ninguna de las inmunoglobulinas estudiadas alcanza el nivel preoperatorio al quinto día de la intervención, mientras que los valores medios de CH_{50} , C4, C1q y C3A son semejantes a los iniciales preoperatorios, C3c no lo alcanza y C9 lo rebasa.

La recuperación postoperatoria del sistema del complemento en estos pacientes es menor que la observada en aquéllos cuya intervención no ha sido motivada por un proceso neoplásico.

- 5.- En los pacientes sometidos a intervención quirúrgica por procesos de tipo inflamatorio agudo, únicamente los valores medios de CH_{50} y de C3c sufren de forma inmediata un descenso mayor que el detectado para las proteínas séricas totales.

Todas las inmunoglobulinas estudiadas consiguen alcanzar el nivel preoperatorio al quinto día de la intervención, y todos los parámetros del complemento analizados rebasan ampliamente su nivel inicial preoperatorio.

El proceso de recuperación postoperatoria del complemento es en estos pacientes similar al observado en los que no están afectados de proceso inflamatorio agudo, ni neoplásico.

- 6.- Los pacientes de edad superior a 60 años sufren una recuperación postoperatoria de los valores medios de CH_{50} , y de C3c y C9 menor que la que se observa en pacientes de edades inferiores.

- 7.- La existencia de una masa magra corporal relativamente disminuída antes de la intervención, se relaciona en los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos, ni inflamatorios agudos con una recuperación postoperatoria mayor de los valores

medios de CH_{50} , y de C3c y C9. En los pacientes neoplásicos, sin embargo, esta situación se ha correlacionado con un descenso medio mayor de inmunoglobulina A, mientras que los valores medios de C4 y Clq descienden más en los tres primeros días tras la intervención en estos pacientes, que en los del grupo de masa magra corporal normal.

- 8.- Los pacientes neoplásicos que preoperatoriamente presentan niveles séricos de transferrina disminuidos muestran una recuperación postoperatoria del valor medio de CH_{50} y de todos los factores del complemento estudiados, excepto C4, menor que la observada en pacientes cuya transferrinemia preoperatoria es normal.
- 9.- La duración del acto quirúrgico superior a dos horas da lugar en los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos a una recuperación postoperatoria de los valores medios de CH_{50} , y de C3c menor que la que observada en pacientes cuya intervención no sobrepasa este tiempo, mientras que en los pacientes neoplásicos se detecta durante las primeras 24 horas del postoperatorio un mayor descenso de los valores medios de las inmunoglobulinas A y M, y de C4 y Clq.
- 10.- En los pacientes neoplásicos a los que se administró sangre y/o soluciones coloides la recuperación postoperatoria de los valores medios de CH_{50} , y de C3c y C3A no es tan notable como la encontrada en los pacientes que sólo fueron perfundidos con soluciones cristaloides.
- 11.- La presencia de una infección postoperatoria da lugar en los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos a una recuperación de los valores medios de CH_{50} , y de C3c y C3A menor que la existente en los pacientes que no desarrollan esta complicación. En los pacientes intervenidos por afecciones neoplásicas únicamente se observa, sin embargo, una recuperación menor de los valores medios de C3A.
- 12.- En los pacientes neoplásicos los niveles medios preoperatorios de las tres inmunoglobulinas estudiadas se han encontrado más elevados que en el grupo que no presentaba un proceso neoplásico ni inflamatorio agudo. Los niveles medios de CH_{50} ,

y de C1q y C9 también se han mostrado más elevados, mientras que C3c, C4 y C3A han presentado valores medios preoperatorios muy similares a los del grupo que no tenía neoplasia ni proceso inflamatorio agudo.

En todos los parámetros estudiados ninguna de las variaciones halladas preoperatoriamente ha mostrado significación estadística respecto al grupo control.

- 13.- En los pacientes intervenidos por procesos de tipo inflamatorio agudo los niveles medios preoperatorios de las inmunoglobulinas A y M se han mostrado inferiores a los del grupo que no presentaba inflamación aguda, ni neoplasia, mientras que el nivel medio de la inmunoglobulina G difiere escasamente. Los valores medios preoperatorios de CH_{50} , y de C3c, C4, C1q y C3A también se han encontrado descendidos en estos pacientes, mientras que C9 se ha hallado elevado.

Tampoco en estos pacientes las variaciones detectadas preoperatoriamente en los parámetros estudiados tienen diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

- 14.- El estudio cuantitativo de los parámetros inmunitarios humorales traduce una situación final de los fenómenos dinámicos que acontecen en el organismo. Como consecuencia de ello deducimos que en la valoración de la capacidad de defensa del huésped sometido a la agresión quirúrgica, deberían contemplarse también estudios dinámicos del sistema inmunitario humoral, así como de las otras parcelas de que se compone el sistema de defensa.

7.- BIBLIOGRAFIA

REVISTAS

ADAMI, G.F.; BACHI, V.; 1980

Role of delayed hypersensitivity tests in surgery.

Arch. Surg., 115; 559

ADES, E.W.; DOUGHERTY, P.; SHORE, S.L.; BALCH, C.M.; 1979

E-rosette receptors induced by phytohemagglutinin on human K cells expressing T-cell surface antigens.

Cell. Immunol., 44; 179-185

ADINOLFI, M.; 1977

Human complement onset and site of synthesis during fetal life.

Am. J. Dis. Child., 131; 1015-1023

ADINOLFI, M.; GARDNER, B.; WOOD, C.B.S.; 1968

Ontogenesis of two components of human complement: β 1E and β 1A globulins.

Nature, 219; 189-191

ALASTRUE VIDAL, A.; SITGES SERRA, A.; JAURRIETA MAS, E.; SITGES CREUS, A.; 1982

Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población.

Med. Clin., 78; 407-415

ALEXANDER, J.W.; 1974

Emerging concepts in the control of surgical infections.

Surgery, 75; 934-946

ALEXANDER, J.W.; McCLELLAN, M.A.; OGLE, C.K.; OGLE, J.D.;
1976

Consumptive opsoninopathy: Possible pathogenesis in lethal and opportunistic infections.

Ann. Surg., 184; 672-678

ALEXANDER, J.W.; MONCRIEF, J.A.; 1966

Alterations of the immune response following severe thermal injury.

Arch. Surg., 93; 75-83

ALEXANDER, J.W.; STINNETT, J.D.; OGLE, C.K.; OGLE, J.D.;
MORRIS, M.J.; 1979.

A comparison of immunologic profiles and their influence on bacteremia in surgical patients with a high risk of infection.

Surgery, 86; 94-104

ALPER, C.A.; ABRAMSON, N.; JOHNSTON, R.B. (Jr.); JANDL, J.H.;
ROSEN, F.S.; 1970

Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement-mediated functions and of the third component of complement (C3).

N. Eng. J. Med., 282; 349-354

ALTEMEIER, W.A.; 1938

The bacterial flora of acute perforated appendicitis with peritonitis.

Ann. Surg., 107; 517-528

ALTEMEIER, W.A.; CULBERTSON, W.R.; HUMMEL, R.P.; 1968

Surgical considerations of endogenous infections—Sources, types, and methods of control.

Surg. Clin. North Am., 48; 227-240

ARTURSON, G.; HÖGMAN, C.F.; JOHANSSON, S.G.O.; KILLANDER, J.;
1969

Changes in immunoglobulin levels in severely burned patients.

Lancet, 1; 546-548

BACH-MORTENSEN, N.; OSTHER, K.; STROYER, I.; 1975

C1-esterase inactivators and C4 in malignant diseases.

Lancet, 2; 499-500

BAKER, C.C.; MILLER, C.L.; TRUNKEY, D.D.; 1979

Correlation of traumatic shock with immunocompetence and sepsis.
Surg. Forum, 30; 20-21

BALASCH, J.; VILELLA, R.; VANRELL, J.A.; GONZALEZ-MERLO, J.; 1979

Estudio inmunitario en el cáncer ginecológico. III. Determinación de inmunoglobulinas cuantitativas.
Acta Ginecol., 34; 139-147

BALCH, C.M. 1979

Adelantos recientes en inmunobiología celular humana.
Surg. Clin. North Am.(ed. española), 2, 235-253

BARTHOLOMEW, R.M.; ESSER, A.F.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1978

Lysis of oncornaviruses by human serum.
J. Exp. Med., 147; 844-853

BATLLE, F.J.; LOPEZ, M.F.; LOPEZ BORRASCA, A.; 1977

Interrelaciones entre los sistemas efectores de la inflamación. Coagulación y complemento.
Sangre, 22; 617-638

BATLLE FONRODONA, F.J.; LOPEZ FERNANDEZ, M.F.; LOPEZ BORRASCA, A.; 1978

Fisiopatología de los sistemas efectores de la inflamación.
Medicine (2ª serie), 14; 835-844

BATLLE FONRODONA, F.J.; LOPEZ FERNANDEZ, M.F.; VICENTE GARCIA, V.; CORRAL ALONSO, M.; LOPEZ BORRASCA, A.; 1979

Complement in hematological neoplasias.
Allergol. et immunopathol., 7; 39-46

BELLIDO, C.; GUERRA, F.; AGUILAR, R.; SANCHEZ-GUIJO, P.; GARRIDO, F.; 1981

Immunocomplexes and tumour growth. Detection of immunocomplexes in high and low malignant tumour sublines.
Rev. Esp. Fisiol., 37; 127-134

BENTLEY, C.; FRIES, W.; BRADE, V.; 1978

Synthesis of factors D, B and P of the alternative pathway of complement activation, as well as of C3, by guinea pig peritoneal macrophages in vitro.

Immunology, 35; 971-980

BERENBAUM, M.D.; FLUCK, P.A.; HURST, N.P.; 1973

Depression of lymphocyte responses after surgical trauma.

Br. J. Exp. Pathol., 54; 597-607

BIANCO, C.; EDEN, A.; COHN, Z.A.; 1976

Complement and macrophage activation.

J. Immunol., 116; 1728

BISTRAN, B.R.; BLACKBURN, G.L.; HALLOWELL, E.; HEDDLE, R.; 1974

Protein status of general surgical patients.

JAMA, 230; 858-860

BISTRAN, B.R.; BLACKBURN, G.L.; SCRIMSHAW, N.S.; FLATT, J.P.; 1975

Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults.

Am. J. Clin. Nutr., 28; 1148-1155

BJORNSON, A.B.; ALEXANDER, J.W.; 1973

Opsonic activity of sera from patients after thermal injury.

Surg. Forum, 24; 44-45

BJORNSON, A.B.; ALEXANDER, J.W.; 1974

Alterations of serum opsonins in patients with severe thermal injury.

J. Lab. Clin. Med., 83; 372-382

BJORNSON, A.B.; ALTEMEIER, W.A.; BJORNSON, H.S.; 1976

Reduction in C3 conversion in patients with severe thermal injury.

J. Trauma., 16; 905-911

BJORNSON, A.B.; ALTEMEIER, W.A.; BJORNSON, H.S.; 1977

Changes in humoral components of host defense following burn trauma.

Ann. Surg., 186; 88-96

BJORNSON, A.B.; ALTEMEIER, W.A.; BJORNSON, H.S.; 1978a

Host defense against opportunist microorganisms following trauma.

I. Studies to determine the association between changes in humoral components of host defense and septicemia in burned patients.

Ann. Surg., 188; 93-101

BJORNSON, A.B.; ALTEMEIER, W.A.; BJORNSON, H.S.; 1978b

Host defense against opportunist microorganisms following trauma.

II. Changes in complement and immunoglobulins in patients with abdominal trauma and in septic patients without trauma.

Ann. Surg., 188; 102-108

BJORNSON, A.B.; ALTEMEIER, W.A.; BJORNSON, H.S.; 1979

The septic burned patient: A model for studying the role of complement and immunoglobulins in opsonization of opportunist microorganisms.

Ann. Surg., 189; 515-527

BJORNSON, A.B.; ALTEMEIER, W.A.; BJORNSON, H.S.; 1980

Complement, opsonins, and the immune response to bacterial infection in burned patients.

Ann. Surg., 191; 323-329

BOLLET, A.J.; OWENS, S.; 1973

Evaluation of nutritional status of selected hospitalized patients.

Am. J. Clin. Nutr., 26; 931-938

BORALESSA, H.; SHIFFERLY, J.A.; ZAIMI, F.; WATTS, E.; WHITWAM, J.G.; REES, A.J.; 1982

Perioperative changes in complement associated with cardiopulmonary bypass.

Br. J. Anaesth., 54; 1047-1052

BORDET, J.; 1896

Sur le mode d'action des sérums préventifs.

Ann. Inst. Pasteur, 4; 193-219

BORDET, J.; 1898

Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné.

Ann. Inst. Pasteur, 12; 688-695

BOYLE, M.D.; OHANIAN; S.H.; BORSOS, T.; 1976

Studies on the terminal stages of antibody-complement-mediated killing of a tumor cell. I. Evidence for the existence of an intermediate, T*.

J. Immunol., 116; 1272-1275

BRADÉ, V.; NICHOLSON, A.; BITTER-SUERMAN, D.; HADDING, U.; 1974

Formation of the C3-cleaving properdin enzyme of zymosan: Demonstration that factor D is replaceable by proteolytic enzymes.

J. Immunol., 113; 1735-1743

BRASHER, G.W.; 1977

C1q levels in hereditary angioedema

J. Allergy Clin. Immunol., 59; 263-265

BRIER, A.M.; CHESS, L.; SCHLOSSMAN, S.F.; 1975

Human antibody-dependent cellular cytotoxicity. Isolation and identification of a subpopulation of peripheral blood lymphocytes which kill antibody-coated autologous target cells.

J. Clin. Invest., 56; 1580-1586

BRÖTE, L.; 1976

Wound infections in clean and potentially contaminated surgery. Importance of bacterial and non-bacterial factors.

Acta Chir. Scand., 142; 191-200

BRÖTE, L.; GILLQUIST, J.; TÄRNVIK, A.; 1976

Wound infections in general surgery. Wound contamination, rates of infection and some consequences.

Acta Chir. Scand., 142; 99-106

BROWN, A.M.; LALLY, E.T.; FRANKEL, A.; HARWICK, R.; DAVIS; L.W.; ROMINGER, C.J.; 1975

The association of the IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer.

Cancer, 35; 1154-1162

BRUCE, D.L.; 1972

Halothane inhibition of phytohemagglutinin-induced transformation of lymphocytes.

Anesthesiology, 36; 201-205

BRUCE, D.L.; KOEPKE, J.A.; 1966

Changes in granulopoiesis in the rat associated with prolonged halothane anesthesia.

Anesthesiology, 27; 811-816

BUCHNER, H.; 1889

Ueber die bakterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums.

Zentralbl. Bakteriol., 25; 817-823

BUCKLEY, C.E.; BUCKLEY, E.G.; DORSEY, F.C.; 1974

Longitudinal changes in serum immunoglobulin levels in older humans.

Fed. Proc., 33; 2036-2039

BUERKLE, P.A.; TOENNESMANN, E.; SCHAEFER, B.; FEDERLIN, K.; 1978

Altersabhängigkeit immunologischer Untersuchungsverfahren zur Feststellung einer Immundefizienz.

Klin. Wochenschr., 56; 825-833

BURK, M.W.; RISTOW, S.S.; MCKHANN, C.F.; 1974

The role of antigen load in tumor-specific immunity.

Surg. Forum, 25; 107-108

BURNETT, W.; McCAFFREY, J.; 1972

Surgical procedures in the elderly.

Surg. Gynecol. Obstet., 134; 221-226

BURTON, R.C.; 1973

Postoperative wound infection in colonic and rectal surgery.

Br. J. Surg., 60; 363-365

CARPENTIER, N.A.; LANGE, G.T.; FIERE, D.M.; FOURNIE; F.J.;
LAMBERT, P.H.; MIESCHER; P.A.; 1977

Clinical relevance of circulating immune complexes in human
leukaemia. Association in acute leukaemia of the presence of immu-
ne complexes with unfavorable prognosis.

J. Clin. Invest., 60; 874-884

CATALONA, W.J.; CHRETIEN, P.B.; 1973

Abnormalities of quantitative dinitrochlorobenzene sensitization
in cancer patients: Correlation with tumor stage and histology.

Cancer, 31; 353-356

CEROTTINI, J.C.; 1977

Lymphoid cells as effectors of immunologic cytotoxicity.

Hosp. Pract., 12; 57-68

CHAMPAULT, G.; MICHEL, F.; HORNSTEIN, M.; PATEL, J.C.; 1978

Les germes anaérobies en chirurgie digestive. Rôle pathogène et
incidence pronostique.

J. Chir. (Paris), 115; 263-274

CHANDRA, R.K.; 1972

Immunocompetence in undernutrition

J. Pediatr., 81; 1194-1200

CHANDRA, R.K.; 1975

Serum complement and immunoglobulin in malnutrition.

Arch. Dis. Childh., 50; 225-229

CHRISTENSON, B.; 1977

Complement-dependent cytotoxic antibodies in the course of cervical
carcinoma.

Int. J. Cancer, 20; 694-701

CHRISTOU, N.V.; MEAKINS, J.L.; 1979

Delayed hypersensitivity in surgical patients: A mechanism for
anergy.

Surgery, 86; 78-85

CLARET, I.; MORALES, L.; MONTANER, A.; 1975

Immunological studies in the postsplenectomy syndrome.

J. Pediatr. Surg., 10; 59-64

CLARK, R.E.; BEAUCHAMP, R.A.; MAGRATH, R.A.; BROOKS, J.D.;
FERGUSON, T.B.; WELDON, C.S.; 1979

Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 78; 655-666

CLARKE, J.S.; CONDON, R.E.; BARTLETT, J.G.; GORBACH, S.L.;
NICHOLS, R.S.; OCHI, S.; 1977

Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations.

Ann. Surg., 186; 251-259

CLAUS, D.R.; SIEGEL, J.; PETRAS, K.; OSMAND, A.P.; GEWURZ,
H.; 1977

Interactions of C reactive protein with the first component of human complement.

J. Immunol., 119; 187-192

CLINE, M.J.; LEHRER, R.I.; TERRITO, M.C.; GOLDE, D.W.; 1978

Monocytes and macrophages: Functions and diseases.

Ann. Intern. Med., 88; 78-88

COBLEIGH, M.A.; BRAUN, D.P.; HARRIS, J.E.; 1980

Age-dependent changes in human peripheral blood B cells and T-cell subsets: Correlation with mitogen responsiveness.

Clin. Immunol. Immunopathol., 15; 162-174

COHEN, B.E.; GILL, G.; CULLEN, P.R.; MORRIS, P.J.; 1979

Reversal of postoperative immunosuppression in man by vitamin A.

Surg. Gynecol. Obstet., 149; 658-662

COLOMB, M.G.; ARLAUD, G.J.; 1980

Le système complémentaire et ses activités biologiques.

C.R. Soc. Biol. (Paris), 174; 615-626

COLTEN, H.R.; 1972

Ontogeny of human complement system: In vitro biosynthesis of individual complement components by fetal tissues.

J. Clin. Invest., 51; 725-730

COLTEN, H.R.; 1976

Biosynthesis of complement.

Adv. Immunol., 22; 67-118

CONDIE, J.D.; FERGUSON, D.J.; 1961

Experimental wound infections: Contaminations versus surgical technique.

Surgery, 50; 367-371

COONROD, J.D.; JENKINS, S., 1979

Interaction of pneumococcal antigens with complement in rats.

Infect. Immun., 23; 626-632

COONROD, J.D.; RYLKO-BAUER, B.; 1977

Complement levels in pneumococcal pneumonias.

Infect. Immun., 18; 14-22

COOPER, W.C.; GOOD, R.A.; MARIANI, T.; 1974

Effects of protein insufficiency on immune responsiveness.

Am. J. Clin. Nutr., 27; 647-664

COOVADIA, H.M.; PARENT, M.A.; LOENING, W.E.K.; WESLEY, A.;
BURGESS, B.; HALLETT, F.; BRAIN, P.; GRACE, J.; NAIDOO, J.;
SMYTHE, P.M.; VOS; G.H.; 1974

An evaluation of factors associated with the depression of immunity in malnutrition and in measles.

Am. J. Clin. Nutr., 27; 665-669

CORRY, J.M.; POLHILL; R.B.; EDMONDS, S.R.; JOHNSTON, R.B.(Jr.);
1979

Activity of the alternative complement pathway after splenectomy: Comparison to activity in sickle cell disease and hypogammaglobulinemia.

J. Pediatr., 95; 964-969

CRUSE, P.J.E.; FOORD, R.; 1973

A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds.

Arch. Surg., 107; 206-210

CULLEN, B.F.; 1974

The effect of halothane and nitrous oxide on phagocytosis and human leukocyte metabolism.

Anesth. Analg. (Cleve), 53, 531-536

CULLEN, B.F.; CHRETIEN, P.B.; 1973

Ketamine and in vitro lymphocyte transformation.

Anesth. Analg. (Cleve), 52; 518-521

CULLEN, B.F.; CHRETIEN, P.B.; LEVENTHAL, B.G.; 1972a

The effect of lignocaine on PHA-stimulated human lymphocyte transformation.

Br. J. Anaesth., 44; 1247-1252

CULLEN, B.F.; SAMPLE, W.F.; CHRETIEN, P.B.; 1972b

The effect of halothane on phytohemagglutinin-induced transformation of human lymphocytes in vitro.

Anesthesiology, 36; 206-212

CULLEN, B.F.; VAN BELLE, G.; 1975

Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count: Effects of anesthesia and operation.

Anesthesiology, 43; 563-569

CURMAN, B.; SANDBERG-TRÄGARDH, L.; PETERSON, P.A.; 1977

Chemical characterization of human factor B of the alternative pathway of complement activation.

Biochemistry, 16; 5368-5375

CURRIE, G.; 1973

The role of circulating antigen as an inhibitor of tumour immunity in man.

Br. J. Cancer (Suppl. I), 28; 153-161

DASCHNER, F.; 1979

Antiseptis und Asepsis-Stand und Ausblick (Standpunkt des Krankenhaushygienikers).

Langenbecks Arch. Chir., 349; 35-38

DASCHNER, F.; NADJEM, H.; LANGMAACK, H.; SANDRITTER, W.; 1978
Surveillance, prevention and control of hospital-acquired infections. III. Nosocomial infection as cause of death: Retrospective analysis of 1000 autopsy reports.

Infection, 6; 261-265

DAVEY, F.R.; HUNTINGTON, S.; 1977

Age related variation in lymphocyte subpopulation.

Gerontology, 23; 381-389

DAVIDSON, A.I.G.; CLARK, C.; SMITH, G.; 1971a

Postoperative wound infection: A computer analysis.

Br. J. Surg., 58; 333-337

DAVIDSON, A.I.G.; SMITH, G.; SMYLIE, H.G.; 1971b

A bacteriological study of the immediate environment of a surgical wound.

Br. J. Surg., 58; 326-333

DAVIES, A.J.S.; 1974

Antitumour immunity.

Nature, 250; 462-463

DAVIES, T.W.; COTTINGHAM, J.; 1979

The cost of hospital infection in orthopedic patients.

J. Infect., 1; 329-338

DAVIS, C.A.; VALLOTA, E.H.; FORRISTAL, J.; 1979

Serum complement levels in infancy: Age related changes.

Pediatr. Res., 13; 1043-1046

DE CIUTIIS, A.; POLLEY, M.J.; METAKIS, L.J.; PETERSON, C.M.;
1978

Immunologic defect of the alternate pathway-of-complement activation postsplenectomy: A possible relation between splenectomy and infection.

J. Nat. Med. Assoc., 70; 667-670

DECKERS, J.; DAVIS, R.C.; PARKER, G.A.; MANNICK, J.A.; 1973

The effect of tumor size on concomitant tumor immunity.

Cancer Res., 33; 33-39

DE SIMONE, C.; MELI, D.; ZERILLI, M.; SBRICOLI, M.; MODINI, C.; REBUZZI, E.; 1979

Valutazione del sistema complementare in pazienti affetti da cancro del polmone: Correlazioni fra complemento e immunità cellulare. Risultati preliminari.

Policlinico Sez. Chir., 86; 920-926

DI MAIO, A.; JACQUES, L.; 1974

Etude de l'activité hémolytique du complément et des protéines sériques chez les rats brûlés.

Pathol. Biol. (Paris), 22; 147-153

DOIG, C.M.; WILKINSON, A.W.; 1976

Wound infection in a children's hospital.

Br. J. Surg., 63; 647-650

DOMINIONI, L.; PRATI, U.; ZONTA, A.; DALRI, P.; DIONIGI, R.;
1981

Studio di alcuni possibili fattori causali dell'immunodepressione postoperatoria.

Min. Chir., 36; 425-432

DONALDSON, V.H.; EVANS, R.R.; 1963

A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C1-esterase.

Am. J. Med., 35; 37-44

DUNCAN, P.G.; CULLEN, B.F.; 1976

Anesthesia and immunology.

Anesthesiology, 45; 522-538

EHRlich, P.; MORGENROTH, J.; 1900a
Ueber Haemolysine. Dritte Mittheilung.
Berlin. Klin. Wochenschr., 37; 453-458

EHRlich, P.; MORGENROTH, J.; 1900b
Ueber Haemolysine. Vierte Mittheilung.
Berlin. Klin. Wochenschr., 37; 681-687

EILBER, F.R.; MORTON, D.L.; 1970
Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery.
Cancer, 25; 362-367

EIRAS, A.S.; ROBINS, R.A.; BALDWIN, R.W.; BYERS, V.S.; 1980
Circulating immune complexes in patients with bone tumours.
Int. J. Cancer, 25; 735-739

EISEMAN, B.; 1977
Immunobiologic defense. The view of the surgeon.
Ann. Chir. Gynaecol., 66; 63-71

ENGLAND, D.M.; ROSENBLATT, J.E.; 1977
Anaerobes in human biliary tracts.
J. Clin. Microbiol., 6; 494-498

ESPANOL, T.; TODD, G.B.; SOOTHILL, J.F.; 1974
The effect of anaesthesia on the lymphocyte response to phytohaemagglutinin.
Clin. Exp. Immunol., 18; 73-79

EVANS, R.L.; BREARD, J.M.; LAZARUS, H.; SCHLOSSMAN, S.F.; CHESSE, L.; 1977
Detection, isolation, and functional characterization of two human T-cell subclasses bearing unique differentiation antigens.
J. Exp. Med., 145; 221-233

EVERETT, M.T.; BROGAN, T.D.; NETTLETON, J.; 1969
The place of antibiotics in colonic surgery: A clinical study.
Br. J. Surg., 56; 679-684

FAHEY, J.L.; McKELVEY, E.M.; 1965

Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates.

J. Immunol., 94; 84-90

FARRELL, M.F.; DAY, N.K.; TSAKRAKLIDES, V.; GOOD, R.A.; DAY, S.B.; 1973

Study of lymphocyte depletion and serum complement perturbations following acute burn trauma.

Surgery, 73; 697-705

FAULK, W.P.; DEMAeyer, E.M.; DAVIES, A.J.S.; 1974

Some effects of malnutrition on the immune response in man.

Am. J. Clin. Nutr., 27; 638-646

FEARON, D.T.; AUSTEN, K.F.; 1975a

Initiation of C3 cleavage in the alternative complement pathway.

J. Immunol., 115; 1357-1361

FEARON, D.T.; AUSTEN, K.F.; 1975b

Properdin: Binding to C3b and stabilization of the C3 convertase.

J. Exp. Med., 142; 856-863

FEARON, D.T.; DAHA, M.R.; WEILER, J.M.; AUSTEN, K.F.; 1976

The natural modulation of the amplification phase of complement activation.

Transplant. Rev., 32; 12-25

FEARON, D.T.; RUDDY, S.; SCHUR, P.H.; Mac CABE, W.R.; 1975

Activation of the properdin pathway of complement in patients with Gram negative bacteremia.

N.Eng. J. Med., 292; 937-940

FEATHERS, R.S.; LEWIS, A.A.M.; SAGOR, G.R.; AMIRAK, I.D.; NOONE, P.; 1977

Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery.

Lancet, 2; 4-8

FELNER, J.M.; DOWELL, V.R.; 1971

"Bacteroides" bacteremia

Am. J. Med., 50; 787-796

FERRANTE, A.; THONG, Y.H.; 1979

Activation of the alternative complement pathway by Torulopsis Glabrata.

Scand. J. Infect. Dis., 11; 77-79

FERRATA, A.; 1907

Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolyse in salzfreien Lösungen und ihre Ursache.

Berlin Klin. Wochenschr., 44; 366-368

FERREIRA MONTERO, V.; GARCIA LISBONA, J.R.; GARCIA FABIAN, A.P.; 1975

La infección de la herida quirúrgica.

Cir. Esp., 29; 533-544

FIDDIAN, R.V.; 1978

Prophylaxis in colonic surgery.

J. Antimicrob. Chemother., 4 (Suppl. C); 39-47

FIREMAN, P.; ZUCHOWSKI, D.A.; TAYLOR, P.M.; 1969

Development of human complement system.

J. Immunol., 103; 25-31

FJELLSTRÖM, K.E.; ARTURSON, G.; 1963

Changes in the human complement system following burn trauma.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 59; 257-270

FLANNERY, G.R.; CHALMERS, P.J.; ROLLAND, J.M.; NAIRN, R.C.; 1973

Immune response to a syngeneic rat tumour: Evolution of serum cytotoxicity and blockade.

Br. J. Cancer, 28; 293-298

FORMEISTER, J.F.; MacDERMOTT, R.P.; WICKLINE, D.; LOCKE, D.; NASH, G.S.; REYNOLDS, D.G.; ROBERSON, B.S.; 1980

Alteration of lymphocyte function due to anesthesia: In vivo and in vitro suppression of mitogen-induced blastogenesis by sodium pentobarbital.

Surgery, 87; 573-580

FRANCO GRANDE, A.; GINESTA GALAN, V.; 1978
Alteraciones inmunológicas debidas a la anestesia.
Rev. Esp. Anest. Rean., 25; 287-294

FRIEDBERGER, E.; GURWITZ, J.; 1930
Weitere Beiträge zum immunologischen Verhalten des Komplements:
III. Die Entstehung des Komplements.
Z. Immunitaetsforsch. Exp. Ther., 68, 351-363

FUSON, E.W.; WHITTEN, H.D.; AYERS, R.D.; LAMON, E.W.; 1978
Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by human lymphocytes
I. Comparison of IgM and IgG-induced cytotoxicity.
J. Immunol., 120; 1726-1732

FÜST, G.; 1979
The biological role of the complement system and the clinical importance of complement measurements.
Haematologia (Budap), 12; 85-106

GALLIN, J.I.; CLARK, R.A.; FRANK, M.M.; 1975
Kinetic analysis of chemotactic factor generation in human serum via activation of the classical and alternate complement pathways.
Clin. Immunol. Immunopathol., 3; 334-346

GALPIN, J.E.; CHOW, A.W.; BAYER, A.S.; GUZE, L.B.; 1976
Sepsis associated with decubitus ulcers.
Am. J. Med., 61; 346-350

GARAU, J.; GUDIOL, F.; FERNANDEZ-NOGUES, F.; 1978
La infección en el hospital general.
Medicine (2ª serie), 15; 921-928

GARCIA DIAZ, S.; 1977
La infección hospitalaria
Hispalis Medica; 401; 649-669

GARCIA GIL, J.M.; ALEMAN CASADO, P.; MARTIN ANDRES, A.; 1980
Alteraciones de la inmunidad en el postoperatorio.
Rev. Quir. Esp., 7; 255-258

GARCIA RODRIGUEZ, J.A.; 1978

Las infecciones por gérmenes anaerobios no esporulados.

Medicine (2ª serie), 15; 952-961

GARCIA RODRIGUEZ, J.A.; GARCIA SANCHEZ, J.E.; PRIETO PRIETO, J.; RODRIGO SANCHEZ, N.; VILLAR GALAN, J.L.; 1978

Infecciones por anaerobios en cirugía abdominal.

Med. Clin., 70; 24-30

GATEHOUSE, D.; DIMOCK, F.; BURDON, D.W.; ALEXANDER-WILLIAMS, J.; KEIGHLEY, M.R.B.; 1978

Prediction of wound sepsis following gastric operations.

Br. J. Surg., 65; 551-554

GATTI, R.A.; GOOD, R.A.; 1971

Ocurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review.

Cancer, 28; 89-98

GEIGER, H.; DAY, N.K.B.; GOOD, R.A.; 1972

The ontogenetic development of the later complement components in fetal piglets.

J. Immunol., 108; 1098-1104

GIGLI, I.; 1974

Control mechanisms of the classical and alternate complement sequences.

Transplant. Proc., 6; 9-12

GIGLI, I.; MASON, J.W.; COLMAN, R.W.; AUSTEN, K.F.; 1970

Interaction of plasma kallikrein with the C $\bar{1}$ inhibitor.

J. Immunol., 104; 574-581

GOFFERJE, H.; FEKL, W.; BRAND, O.; RUPPRECHT, M.; 1979

Untersuchungen zur Mangelernährung in einer medizinischen Klinik.

Z. Ernaehrungswiss., 18, 62-70

GOLDSTEIN, I.M.; BRAI, M.; OSLER, A.G.; WEISMANN, G.; 1973
Lysosomal enzyme release from human leukocytes: Mediation by
the alternate pathway of complement activation.
J. Immunol., 111; 33-37

GOMEZ RODRIGUEZ, F.; HOLGADO SILVA, C.; DE LA VEGA VAZQUEZ,
J.M.; VAHI SERRANO, S.; SCHREIBER, A.D.; 1980
Papel del complemento en el reconocimiento de células tumorales
por los monocitos humanos de sangre periférica.
Oncología, 5; 100-107

GONZALEZ, J.A.; GALLART, M.T.; MARTI, I.; RODRIGO, M.J.; 1980
Edema angioneurótico hereditario: Estudio del complemento y ensayo
terapéutico con ácido tranexámico.
Med. Clin., 75; 10-16

GORBACH, S.L.; 1975
Antibiotic therapy of obstetric and gynecologic infections.
Surg. Clin. North. Am., 55; 1373-1378

GORBACH, S.L.; BARTLETT, J.G.; 1974a
Anaerobic infections.
N. Engl. J. Med., 290; 1177-1184

GORBACH, S.L.; BARTLETT, J.G.; 1974b
Anaerobic infections: Old myths and new realities.
J. Infect. Dis., 130; 307-310

GOTOFF, S.P.; 1974
Neonatal immunity
J. Pediatr., 85; 149-154

GÖTZE, O.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1974
The role of properdin in the alternate pathway of complement acti-
vation.
J. Exp. Med., 139; 44-57

GROSS, P.A.; NEU, H.C.; ASWAPOKEE, P.; VAN ANTWERPEN, C.; ASWAPOKEE, N.; 1980

Epidemiología de las muertes por infecciones nosocomiales en un hospital universitario y en un hospital de la comunidad.

Am. J. Med. (ed. española), 11; 145

HAHN-PEDERSEN, J.; SORENSEN, H.; KEHLET, H.; 1978

Complement activation during surgical procedures.

Surg. Gynecol. Obstet., 146; 66-68

HALLER, L.; ZUBLER, R.H.; LAMBERT, P.H.; 1978

Plasma levels of complement components and complement haemolytic activity in protein-energy malnutrition.

Clin. Exp. Immunol., 34; 248-252

HASLAM, P.L.; TOWNSEND, P.J.; BRANTHWAITE, M.A.; 1980

Complement activation during cardiopulmonary bypass.

Anaesthesia, 35; 22-26

HAYNES, B.F.; FAUCI, A.S.; 1977

Activation of human B lymphocytes. III. Concanavalin A-induced generation of suppressor cells of the plaque-forming cell response of normal human B lymphocytes.

J. Immunol., 118; 2281-2287

HEGGERS, J.P.; 1979

Natural host defense mechanisms.

Clin. Plast. Surg., 6; 505-513

HEIDELBERGER, M.; KENDALL, F.E.; 1932

Quantitative studies on the precipitin reaction. The determination of small amounts of a specific polysaccharide.

J. Exp. Med., 55; 555-561

HEIDEMAN, M.; 1979a

The effect of thermal injury on hemodynamic, respiratory and hematologic variables in relation to complement activation.

J. Trauma., 19; 239-243

HEIDEMAN, M.; 1979b

Complement activation in vitro induced by endotoxin and injured tissue.

J. Surg. Res., 26; 670-673

HEIDEMAN, M.; GELIN, L.E.; 1979

The general and local response to injury related to complement activation.

Acta Chir. Scand., Suppl. 489; 215-223

HEIDEMAN, M.; KAIJSER, B.; GELIN, L.E.; 1978a

Complement activation and hematologic, hemodynamic, and respiratory reactions early after soft-tissue injury.

J. Trauma., 18; 696-700

HEIDEMAN, M.; KAIJSER, B.; GELIN, L.E.; 1978b

Complement activation by homogenized muscle tissue.

J. Surg. Res., 25; 518-522

HEIDEMAN, M.; KAIJSER, B.; GELIN, L.E.; 1979

Complement activation early in endotoxin shock.

J. Surg. Res., 26; 74-78

HEIER, H.E.; CARPENTIER, N.A.; LAMBERT, P.H.; GODAL, T.; 1978

Quantitation of serum complement components and plasma C3d in patients with malignant lymphoma: Relation to the stage of the tumor and circulating immune complexes.

Int. J. Cancer, 21; 695-699

HEIER, H.E.; LANDAAS, T.O.; MARTON, P.F.; 1979

Circulating immune complexes and prognosis in human malignant lymphoma. A prospective study.

Int. J. Cancer, 23; 292-298

HELLSTRÖM, K.E.; HELLSTRÖM, I.; 1974

Lymphocyte-mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens.

Adv. Immunol., 18; 209-277

HELLSTRÖM, I.; HELLSTRÖM, K.E.; 1975

Cytotoxic effect of lymphocytes from pregnant mice on cultivated tumor cells. II. Blocking and unblocking of cytotoxicity.

Int. J. Cancer, 15; 30-38

HENKEL, W.; 1979

Zur Verhütung von sogenannten Probleminfektionen in der Chirurgie.

Langenbecks Arch. Chir., 349; 51-53

HILAL, E.Y.; WANEBO, H.J.; PINSKY, C.M.; MIDDLEMAN, P.; STRONG, E.W.; OETTGEN, H.F.; 1977

Immunologic evaluation and prognosis in patients with head and neck cancer.

Am. J. Surg.; 134; 469-473

HIRSCH, R.L.; WINKELSTEIN, J.A.; GRIFFIN, D.E., 1980

The role of complement in viral infections. III. Activation of the classical and alternative complement pathways by Sindbis virus

J. Immunol., 124; 2507-2510

HOWARD, R.J.; 1980

Host defense against infection. Part I.

Curr. Probl. Surg., 17; 267-316

HOWARD, R.J.; SIMMONS, R.L.; 1974

Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures.

Surg. Gynecol. Obstet., 139; 771-782

HUGHES, N.R.; 1971

Serum concentrations of γ G, γ A, and γ M immunoglobulins in patients with carcinoma, melanoma and sarcoma.

J. Natl. Cancer Inst., 46; 1015-1028

HUME, R.; 1966

Prediction of lean body mass from height and weight.

J. Clin. Pathol., 19; 389-391

HUMPHREY, L.J.; WINGARD, D.W.; LANG, R.; 1969a

Effect of halothane on spleen cells: In vitro studies on reversibility of immunosuppression.

Surgery, 65; 939-942

HUMPHREY, L.J.; WINGARD, D.W.; LANG, R., 1969b

The effect of surgery and anesthesia on the immunologic responsiveness of the rat.

Surgery, 65; 946-951

HYDE, R.R.; 1932

The complement deficiency guinea pig, a study of an inheritable factor in immunity.

Am. J. Hyg., 15; 824-836

JACKSON, D.W.; POLLOCK, A.V.; TINDAL, D.S.; 1971

The value of plastic adhesive drape in the prevention of wound infection.

Br. J. Surg., 58; 340-342

JOHNSTON, R.B.(Jr.); ALTENBURGER, K.M.; ATKINSON, A.W.(Jr.); CURRY, R.H.; 1979

Complement in the newborn infant.

Pediatrics., 64 suppl. 5; 781-786

JOHNSTON, R.B.(Jr.); STROUD, R.M.; 1977

Complement and host defense against infection.

J. Pediatr., 90; 169-179

JONDAL, M.; HOLM, G.; WIGZELL, H.; 1972

Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells.

J. Exp. Med., 136; 207-215

JONES, B.V.; McCARTHY, T.W.; 1978

A five-year study of surgical wound infection.

J. R. Nav. Med. Serv., 64; 78-85

KALOWSKI, S.; HOWES, E.L.; MARGARETTEN, W.; MCKAY, D.G.; 1975
Effects of intravascular clotting on the activation of the complement system. The role of the platelet.
Am. J. Pathol., 78; 525-536

KANTO, J.; VAPAAVOURI, M.; VILJANEN, M.D.; 1974
Mitogen-induced lymphocyte transformation after general anesthesia.
Br. J. Anaesth., 46; 733-735

KAPLAN, M.H.; VOLANAKIS, J.E.; 1974
Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin.
J. Immunol., 112; 2135-2147

KASSEL, R.L.; OLD, L.J.; CARSWELL, E.A.; FIORE, N.C.; HARDY, W.D.; 1973
Serum-mediated leukemia cells destruction in AKR mice. Role of complement in the phenomenon.
J. Exp. Med., 138; 925-938

KAZATCHKINE, M., NYDEGGER, U.; FEARON, D.T.; 1979
La voie alterne du complément.
Nouv. Presse Med., 8; 2187-2194

KETTLEWELL, M.; STEER, H.; GILL, P.G.; MORRIS, P.J.; 1979
Immunology and the surgeon.
Surg. Annu., 11; 1-23

KINNAERT, P.; MAHIEU, A.; VAN GEERTRUYDEN, N.; 1980
Effect of surgical procedures on the humoral responsiveness of rat.
Surg. Gynecol. Obstet., 151; 85-88

KLUGE, K.; 1979
Studie der Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen in einer orthopädischen Klinik.
Zentralbl. Chir., 104; 1288-1291

KOHLER, P.E.; 1973

Maturation of the human complement system. I. Onset time and site of fetal C1q, C4, C3 and C5 synthesis.

J. Clin. Invest., 52; 671-677

KOHN, J.; CORT, D.F.; 1969

Immunoglobulins in burned patients.

Lancet, 1; 836-837

KOLB, W.P.; HAXBY, J.A.; ARROYAVE, C.M.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1972

Molecular analysis of the membrane attach mechanism of complement.

J. Exp. Med., 135; 549-566

KOLB, W.P.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1974

Mode of action of human C9: Adsorption of multiple C9 molecules to cell-bound C8.

J. Immunol., 113; 479-488

KOSLOWSKI, L.; 1979

Die Bedeutung der chirurgischen Technik für die Infektionsverhütung.

Langenbecks Arch. Chir., 349; 43-46

KRIVIT, W.; 1977

Overwhelming postsplenectomy infection.

Am. J. Hematol., 2; 193-201

KURZ, R.; PFEIFFER, K.P.; 1980

Veränderungen der zellulären und humoralen Immunität in der postoperativen Phase.

Z. Kinderchir., 30; 37-40

LANDERMAN, N.S.; WEBSTER, M.E.; BECKER, E.L.; 1962

Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor of serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein.

J. Allergy, 33; 330-341

LARRAD MUR, L.; ROMERO FERNANDEZ, F.J.; BENITO RUESCA, R.;
RUIZ RAMO, M.; 1981

Repercusión de la inmunidad humoral en los tumores genitourina-
rios.

Inmunologika, 2; 121-127

LAURELL, C.B.; 1966

Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose
gel containing antibodies.

Anal. Biochem., 15; 45-52

LAURELL, C.B.; 1972

Electroimmuno assay.

Scand J. Clin. Lab. Invest., 29 Suppl. 124; 21-37

LAW, D.K.; DUDRICK, S.J.; ABDU, N.I.; 1974

The effects of protein calorie malnutrition on immune competence
of the surgical patient.

Surg. Gynecol. Obstet., 139; 257-266

LEE, Y.T.N.; 1977a

Quantitative change of serum protein and immunoglobulin in pa-
tients with solid cancers.

J. Surg. Oncol., 9; 179-187

LEE, Y.T.N.; 1977b

Effect of anesthesia and surgery on immunity.

J. Surg. Oncol., 9; 425-430

LEEVY, C.M.; CARDI, L.; FRANK, O.; GELLENE, R.; BAKER, H.;
1965

Incidence and significance of hypovitaminemia in a randomly selec-
ted municipal hospital population.

Am. J. Clin. Nutr., 17; 259-271

LEIGH, D.A.; 1975

Wound infection due to *Bacteroides fragilis* following intestinal
surgery.

Br. J. Surg., 62; 375-378

LEIGH, D.A.; SIMMONS, K.; NORMAN, E.; 1974

Bacterial flora of the appendix fossa in appendicitis and postoperative wound infections.

J. Clin. Pathol., 27; 997-1000

LENZINI, L.; ROTTOLI, L.; SESTINI, P.; CARRIERO, G.; SANI, G.; GOTTI, G.; 1981

Immunocomplexes and primary lung cancer.

Allergol. et immunopathol., 9; 119-122

LEON GIL, C.; RODRIGO ANORO, M.J.; TORRABADELLA REINOSO, P.; 1980

El complemento en el shock séptico.

Med. Intens., 4; 43-51

LEPOW, I.H.; NAFF, G.B.; TODD, E.W.; PENSKY, J.; HINZ, C.F.; 1963

Chromatographic resolution of the first component of human complement into three activities.

J. Exp. Med., 117; 983-1008

LIBICH, M.; 1959

Quantitative immunoelectrophoresis.

Folia Biol. (Praha), 5; 71-81

LISTER, J.; 1867a

On a new method of treating compound fracture, abscess, etc. with observations on the conditions of suppuration.

Lancet, 1; 326-329

LISTER, J.; 1867b

On the antiseptic principle in the practice of surgery.

Lancet, 2; 353-356

LOGERFO, P.; HSU, C.C.S.; 1973

Effect of halothane and cyclopropane anesthesia on the PHA response of lymphocytes.

J. Surg. Oncol., 5; 229-233

LOPEZ ALONSO, A.; GOMEZ CASTRESANA, F.; AZNAR AZNAR, A.;
1980

Valoración inmunológica humoral en perros esplenectomizados.

Cir. Esp., 34; 227-231

LOPEZ BORRASCA, A.; ALBERCA, I.; MORALEDA, J.M.; ESTEBAN,
J.; VIDAL, V.; 1978

Anatomía funcional del sistema inmune.

Medicine (2ª serie), 13; 761-773

LOVESIO, C.; MOLteni, O.; 1980

Las infecciones por gérmenes anaerobios.

Rev. Clin. Esp., 157; 413-415

Mac CABE, W.R.; 1973

Serum complement levels in bacteremia due to Gram negative organisms.

N. Eng. J. Med., 288; 21-23

MACHER, A.M.; BENNETT, J.E.; GADEK, J.E. FRANK, M.M.; 1978

Complement depletion in cryptococcal sepsis.

J. Immunol., 120; 1686-1690

MACKLER, B.F.; ALTMAN, L.C.; ROSENSTREICH, D.L.; OPPENHEIM,
J.J.; 1974

Induction of lymphokine production by EAC and of blastogenesis by soluble mitogens during human B-cell activation.

Nature, 249; 834-837

Mac LEAN, L.D.; MEAKINS, J.L.; TAGUCHI, K.; DUIGNAN, J.P.;
DHILLON, K.S.; GORDON, J.; 1975

Host resistance in sepsis and trauma.

Ann. Surg., 182; 207-217

MAESO VELEZ, J.; BENEYTO, M.; MONTERO BENZO, R.; VICENTE,
J.L.; 1977

Influencia del acto quirúrgico y de la fluidoterapia en el proceso inmunitario. Aspectos de la terapia con gamma globulina de acción inmediata por vía intravenosa.

Rev. Esp. Anestesiología. Reanim., 24; 105-116

MAK, L.W.; LACHMANN, P.J.; MAJEWSKI, J.; 1977

The activation of the C3b feedback cycle with human complement components. I. Through the classical pathway.

Clin. Exp. Immunol., 30; 200-210

MAKINODAN, T.; 1976

Immunobiology of aging.

J. Am. Geriatr. Soc., 24; 249-252

MANCINI, G.; CARBONARA, A.O.; HEREMANS, J.F.; 1965

Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.

Immunochemistry, 2; 235-254

MANTOVANI, B.; 1975

Different roles of IgG and complement receptors in phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes.

J. Immunol., 115; 15-17

MARTIN, D.S.; FUGMANN, R.A.; 1960

Clinical implications of the interrelationship of tumor size and chemotherapeutic response.

Ann. Surg., 151; 97-99

MARTIN, D.S.; FUGMANN, R.A.; HAYWORTH, P.; 1962

Surgery, cancer chemotherapy, host defenses and tumor size.

J. Nat. Cancer Inst., 29; 817-833

MARTINEZ-PIÑEIRO, J.A.; MUNTANOLA, P.; HIDALGO, L.; 1977

Immunological evaluation in patients with urological cancers.

Eur. Urol., 3; 159-162

MAY, J.E.; KANE, M.A.; FRANK, M.M.; 1972

Host defense against bacterial endotoxemia: Contribution of the early and late components of complement to detoxification.

J. Immunol., 109; 893-895

MAYER, M.M.; 1973

The complement system.

Science, 229; 54-66

McCALL, C.E.; DE CHATELET, L.R.; BROWN, D.; LACHMANN, P.;
1974

New biological activity following intravascular activation of the
complement cascade.

Nature, 249; 841-843

Mc LOUGHLIN, G.A.; WU, A.V.; SAPOROSCHETZ, I.; NIMBERG, R.;
MANNICK, J.A.; 1979

Immunosuppressive factor following major surgical trauma.

Ann. Surg., 190; 297-304

MEAKINS, J.L.; PIETSCH, J.B.; BUBENICK, O.; KELLY, R.; RODE,
H.; GORDON, J.; Mac LEAN, L.D.; 1977

Delayed hypersensitivity: Indicator of acquired failure of host
defenses in sepsis and trauma.

Ann. Surg., 186; 241-250

MEDICUS, R.G.; SCHREIBER, R.D.; GÖTZE, O.; MÜLLER-EBERHARD,
H.J.; 1976

A molecular concept of the properdin pathway.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73; 612-616

MENZEL, T.H.; HEROLD, G.; STEPHAN, B.; 1979

Postoperative Serumspiegel von Immunoglobulin G, Präalbumin,
Retinol-bindendem Protein und Transferrin.

Infusionstherapie, 6; 290-292

MEYER, K.K.; MACKLER, G.L.; BECK, W.C.; 1973

Increased IgA in women free of recurrence after mastectomy and
radiation.

Arch. Surg., 107; 159-165

MILLER, C.L.; TRUNKEY, D.D.; 1977

Thermal injury: Defects in immune response induction.

J. Surg. Res., 22; 621-625

MILLS, B.J.; BEEBE, D.P.; COOPER, N.R.; 1979

Antibody independent neutralization of vesicular stomatitis virus
by human complement.

J. Immunol., 123; 2518-2524

MONARI, M.; GALVEZ, S.; FARCAS, A.; 1978

Cerebrospinal fluid and serum immunoglobulins and C3 levels in 30 intracranial tumors.

Neurocirugia, 36; 75-82

MORALES FOCHS, L.; MUÑOZ LOPEZ, F., 1980

Estudio del comportamiento del complemento y de los inhibidores de la plasmina frente a la agresión quirúrgica en la infancia.

Arch. Pediat., 31; 175-189

MORELL, A.; TERRY, W.D.; WALDMANN, T.A.; 1970

Metabolic properties of IgG subclasses in man.

J. Clin. Invest., 49; 673-680

MORETTA, L.; FERRARINI, M.; COOPER, M.D., 1978

Characterization of human T-cell subpopulations as defined by specific receptors for immunoglobulins.

Contemp. Top Immunobiol., 8; 19-53

MORETTA, L.; MINGARI, M.C.; WEBB, S.R.; PEARL, E.R.; LYDYARD, P.M.; GROSSI, C.E.; LAWTON, A.R.; COOPER, M.D.; 1977a

Imbalances in T-cell subpopulations associated with immunodeficiency and autoimmune syndromes.

Eur. J. Immunol., 7; 696-700

MORETTA, L.; WEBB, S.R.; GROSSI, C.E.; LYDYARD, P.M.; COOPER, M.D.; 1977b

Functional analysis of two human T-cell subpopulations: Help and suppression of B-cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG.

J. Exp. Med., 146; 184-200

MORRISON, D.C.; KLINE, L.F.; 1977

Activation of the classical and properdin pathways of complement by bacterial lipopolysaccharides (LPS).

J. Immunol., 118; 362-368

MULLEN, J.L.; GERTNER, M.H.; BUZBY, G.P.; GOODHART, G.L.; ROSATO, E.F., 1979

Implications of malnutrition in the surgical patient.

Arch. Surg., 114; 121-125

MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1968

Chemistry and reaction mechanisms of complement.

Avd. Immunol., 8; 1-80

MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1975

Complement.

Annu. Rev. Biochem., 44; 697-724

MÜLLER-EBERHARD, H.J.; GÖTZE, O.; 1972

C3 proactivator convertase and its mode of action.

J. Exp. Med., 135; 1003-1008

NATHANSON, L.; 1977

Immunology and immunotherapy of human breast cancer: A review.

Cancer Immunol. Immunother., 2; 209-224

NAVARRO ZORRAQUINO, M.; LOZANO MANTECON, R.; SALINAS, J.C.;
CORNUDELLA, R.; REVILLA, J.M.; GUTIERREZ, M.; TRES, A.; 1981

Estudio de la respuesta inmunológica humoral humana a la cirugía mayor.

Rev. Clin. Esp., 160; 363-370

NEUMANN, C.G.; LAWLOR, G.J.(Jr.); STIEHM, E.R.; SWENDSEID, M.E.;
NEWTON, C.; HERBERT, J.; AMMANN, A.J.; JACOB, M.; 1975

Immunologic responses in malnourished children.

Am. J. Clin. Nutr., 28; 89-104

NICHOL, P.A.E., LACHMANN, P.J.; 1973

The alternate pathway of complement activation. The role of C3 and its inactivator (KAF).

Immunology, 24; 259-275

NOGUEIRA, N.; BIANCO, C.; COHN, Z.A.; 1975

Studies on the selective lysis and purification of *Trypanosoma cruzi*.

J. Exp. Med., 142; 224-229

O'DONELL, T.F.(Jr.); CLOWES, G.H.A.; 1976

Kinin activation in the blood of patients with sepsis.

Surg. Gynecol. Obstet., 143; 539-545

OUCHTERLONY, O.; 1949

Antigen-antibody reactions in gels.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 26; 507-515

LOUDIN, J.; 1946

Méthode d'analyse immunochimique par précipitation spécifique en milieu gélifié.

C.R. Acad. Sci. (Paris), 222; 115-116

LOUDIN, J.; 1949

La diffusion d'un antigène dans une colonne de gel contenant les anticorps précipitants homologues. Etude quantitative des trois principales variables.

C.R. Acad. Sci. (Paris), 228; 1890-1892

PALMBLAD, J.; CANTELL, K.; HOLM, G.; NORBERG, R.; STRANDERS, H.; SUNBLAD, L.; 1977

Acute energy deprivation in man: Effect on serum immunoglobulins, antibody response, complement factors 3 and 4, acute phase reactants and interferon-producing capacity of blood lymphocytes.

Clin. Exp. Immunol., 30; 50-55

PALMBLAD, J.; HAAK, A.; 1978

Ageing does not change blood granulocyte bactericidal capacity and levels of complement factors 3 and 4.

Gerontology, 24; 381-385

PANGBURN, M.K.; SCHREIBER, R.D.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1977

Human complement C3b inactivator: Isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein β 1H for cleavage of C3b and C4b in solution.

J. Exp. Med., 146; 257-270

PAPE, G.R.; TROYE, M.; PERLMANN, P.; 1977

Characterization of cytolytic effector cells in peripheral blood of healthy individuals and cancer patients. II. Cytotoxicity to allogeneic or autochthonous tumor cells in tissue culture.

J. Immunol., 118; 1925-1930

PAPPOVA, E.; LUNDSGAARD-HANSEN, P.; SENN, A.; TSCHIRREN, B.;
1980

Serum levels of IgG and C3, postoperative infections, and blood component therapy.

Bibl. Haematol., 46; 37-55

PAPSIDERO, L.D.; NEMOTO, T.; SNYDERMAN, M.C.; CHU, T.M.; 1979
Immune complexes in breast cancer patients as detected by C1q binding.

Cancer, 44; 1636-1640

PARBROOK, G.D.; 1967

Leukopenic effects of prolonged nitrous oxide treatment.

Br. J. Anaesth., 39; 119-126

PARK, S.K.; BRODY, J.I.; WALLACE, H.A.; BLAKEMORE, W.S.; 1971

Immunosuppressive effect of surgery.

Lancet, 1; 53-55

PARKER, D.J.; CANTRELL, J.W.; KARP, R.B.; STROUD, R.M.; DIGER-
NESS, S.B.; 1972

Changes in serum complement and immunoglobulins following cardio-pulmonary bypass.

Surgery, 71; 824-827

PEITSCH, W.; ZURCHER, K.; BECKER, H.D.; 1979

Der Calorienbedarf nach ausgedehnten abdominellen Operationen.

Langenbecks Arch. Chir., 348; 211-220

PERLMANN, P.; PERLMANN, H.; MULLER-EBERHARD, H.J.; 1975

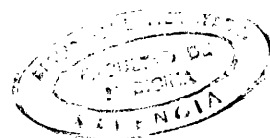
Cytolytic lymphocytic cells with complement receptor in human blood: Induction of cytolysis by IgG antibody but not by target cell-bound C3.

J. Exp. Med., 141; 287-296

PHAIR, J.P.; 1979

Aging and infection: A review

J. Chronic Dis., 32; 535-540



PHAIR, J.P.; KAUFFMANN, C.A.; BJORNSON, A.; 1978

Investigation of host defense mechanisms in the aged as determinants of nosocomial colonization and pneumonia.

Res. J. Reticuloendothel. Soc., 23; 397-405

PIETSCH, J.B.; MEAKINS, J.L.; 1979

Predicción de infecciones en pacientes quirúrgicos.

Surg. Clin. North Am. (ed. española), 2; 185-198

PIETSCH, J.B.; MEAKINS, J.L.; GOTTO, D.; MacLEAN, L.D.; 1977b

Delayed hypersensitivity response: The effect of surgery.

J. Surg. Res., 22; 228-230

PIETSCH, J.B.; MEAKINS, J.L.; MacLEAN, L.D.; 1977a

The delayed hypersensitivity response: Application in clinical surgery.

Surgery, 82; 349-355

PILLEMER, L.; BLUM, L.; LEPOW, I.H.; ROSS, D.A.; TODD, E.W.; WARDLAW, A.C.; 1954

The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena.

Science, 120; 279-285

POLAKAVETZ, H.S.; DUNNE, M.E.; COOK, J.S.; 1978

Nosocomial infections: The hidden cost in health care.

Hospitals, 52; 101-106

PORTER, R.R.

The Eleventh Hopkins Memorial Lecture. The biochemistry of complement.

Biochem. Soc. Trans., 5; 1659-1674

QUINTILIANI, L.; GUGLIELMETTI, M.; LAPPONI, P.; MARTINI, F.; 1978

Variazioni dei livelli delle immunoglobuline sieriche in soggetti anziani.

Boll. Ist. Sieroter. Milan, 57; 637-642

REED, W.P.; DAVIDSON, M.S.; WILLIAMS; R.C.(Jr.); 1976

Complement system in pneumococcal infections.

Infect. Immun., 13; 1120-1125

RENVALL, S.; NIINIKOSKI, J.; AHO, A.J.; 1980

Wound infections in abdominal surgery. A prospective study on 696 operations.

Acta Chir. Scand., 146; 25-30

RHOADS, J.E.; ALEXANDER, C.E.; 1955

Nutritional problems of surgical patients.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 63; 268-275

RICKEN, D.; 1975

Immunität und Lebensalter.

Therapiewoche, 25; 1226-1233

RIDDLE, P.R.; 1967

Disturbed immune reactions following surgery.

Brit. J. Surg., 54; 882-886

RIDDLE, P.R.; BERENBAUM, M.C.; 1967

Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohaemagglutinin.

Lancet, 1; 746-748

RITZMANN, S.E.; Mc CLUNG, C.; FALLS, D.; LARSÓN, D.L.; ABSTON, S.; GOLDMAN, A.S.; 1969

Immunoglobulin levels in burned patients.

Lancet, 1; 1152-1153

ROBERTS, M.M.; BATHGATE, E.M.; STEVENSON, A.; 1975

Serum immunoglobulin levels in breast cancer.

Cancer, 36; 221-224

ROBIN, M.; INTRATOR, L.; RAPIN, M.; 1975

Complement activation in septic shock.

N. Eng. J. Med., 293; 1261-1262

ROCKLIN, R.E.; Mac DERMOTT, R.P.; CHESS, L.; SCHLOSSMAN, S.F.;
DAVID, J.R.; 1974

Studies on mediator production by highly purified human T and
B lymphocytes.

J. Exp. Med., 140; 1303-1316

ROSELL COSTA, R.; FABREGAT MAYOL, J.; VALENTI CELAYA, J.M.;
TUSQUETS TRIAS DE BES, I.; MASDEU ARTIGAS, I.; PALAZON VILA-
RRASA, J.; 1980

Valor pronóstico de las complementemias en la evolución de 192
neoplasias.

Oncologia, 2; 11-15

ROSEN, F.S.; 1974

Complement: Ontogeny and phylogeny

Transplant. Proc., 6; 47-50

ROSSEN, R.D.; REISBERG, M.A.; HERSCH, E.M.; GUTTERMAN, J.U.;
1977

The Clq binding test for soluble immune complexes: Clinical corre-
lations obtained in patients with cancer.

J. Nat. Cancer Inst., 58; 1205-1215

ROTH, J.A.; GOLUB, S.H.; GRIMM, E.A.; EILBER, F.R.; MORTON,
D.L.; 1974

Effect of surgery on in vitro lymphocyte function.

Surg. Forum, 25; 102-104

ROTH, J.A.; GOLUB, S.H.; GRIMM, E.A.; EILBER, F.R.; MORTON,
D.L.; 1976

Effects of operation on immune response in cancer patients: Se-
quential evaluation of in vitro lymphocyte functions.

Surgery, 79; 46-51

ROTHER, K.; 1972

Leukocyte mobilizing factor: A new biological activity derived from
the third component of complement.

Eur. J. Immunol., 2; 550-558

RUDDY, S.; 1974

Chemistry and biological activity of the complement system.

Transplant. Proc., 6; 1-7

SAAL, J.G.; RIEBER, E.P.; HADAM, M.; RIETHMULLER, G.; 1977

Lymphocytes with T-cell markers cooperate with IgG antibodies in the lysis of human tumour cells.

Nature, 265; 158-160

SAKAMOTO, M.; ISHII, S.; NISHIOKA, K.; SHIMADA, K.; 1979b

Complement response after experimental bacterial infection in various nutritional states.

Immunology, 38; 421-427

SAKAMOTO, M.; NISHIOKA, K.; SHIMADA, K.; 1979a

Effect of malnutrition and nutritional rehabilitation on tuberculin reactivity and complement level in rats.

Immunology, 38; 413-420

SALIMONU, L.S.; LADIPO, O.A.; ADENIRAN, S.O.; OSUKOYA, B.O.; 1979

Serum immunoglobulin levels in normal, premature and postmature newborns and their mothers.

Int. J. Gynaecol. Obstet., 16; 119-123

SALO, M.; VAPAAVOURI, M.; 1976

Peripheral blood T- and B-lymphocytes in operating theatre personnel.

Br. J. Anaesth., 48; 877-880

SANDBERG, A.L.; WAHL, S.M.; MERGENHAGEN, S.E.; 1975

Lymphokine production by C3b-stimulated B cells.

J. Immunol., 115; 139-144

SAN MIGUEL, J.; VICENTE, V.; VIDAL, V.; HERNANDEZ, F.; 1978

Avances en la biología molecular de las inmunoglobulinas.

Medicine (2ª serie), 14; 825-834

SCHECKLER, W.E.; 1978

Nosocomial infections in a community hospital, 1972 through 1976.
Arch. Intern. Med., 138; 1792-1794

SCOTT, M.; BOLLA, R.; DENCKLA, W.D.; 1979

Age-related changes in immune function of rats and the effect of long-term hypophysectomy.
Mech. Ageing Dev., 11; 127-136

SCRIBNER, D.J.; FAHRNEY, D.; 1976

Neutrophil receptors for IgG and complement: Their roles in the attachment and ingestion phases of phagocytosis.
J. Immunol., 116; 892-897

SHORE, S.L.; MELEWICZ, F.M.; GORDON, D.S.; 1977

The mononuclear cell in human blood which mediates antibody-dependent cellular cytotoxicity to virus infected target cells. I. Identification of the population of effector cells.
J. Immunol., 118; 558-566

SIEGAL, F.P.; SIEGAL, M.; GOOD, R.A.; 1976

Suppression of B-cell differentiation by leukocytes from hypogammaglobulinemic patients.
J. Clin. Invest., 58; 109-122

SIEGEL, J.; RENT, R.; GEWURZ, H.; 1974

Interactions of C-reactive protein with the complement system. I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera.
J. Exp. med., 140; 631-647

SIMO-CAMPS, E.; 1978

Depresión postoperatoria de los linfocitos T.
Rev. Clin. Esp., 150; 157-159

SIMO-CAMPS, E.; ANGUERA, A.; VICH, J.M.; SALA, F.; VIDAL-RIBAS, A.; SARRIAS, R.; GRI, E.; PUIGDOLLERS, J.M.; 1976

Estudio de la inmunidad celular y humoral en pacientes con tumores sólidos no linfoides. Correlación con el estadio tumoral, respuesta al tratamiento y supervivencia.
Rev. Clin. Esp., 140; 13-17

SIRISHINHA, S.; SUSKIND, R.; EDELMAN, R.; CHARUPATANA, C.; OLSON, R.E.; 1973

Complement and C3 proactivator levels in children with protein-calorie malnutrition and effect of dietary treatment.

Lancet, 1; 1016-1020

SLADE, M.S.; SIMMONS, R.L.; YUNIS, E.; GREENBERG, L.G.; 1975

Immunodepression after major surgery in normal patients.

Surgery, 78; 363-372

SMITH, G.; LOGIE, J.R.C.; McDONALD, A.; SMYLIE, H.G.; 1974

Ward design in relation to postoperative wound infection. Part III.

Br. Med. J., 6; 13-15

SMYTHE, P.M.; SCHONLAND, M.; BRERETON-STILES, G.G.; COOVADIA, H.M.; GRACE, H.J.; LOENING, W.E.K.; MAFOYANE, A.; PARENT, M.A.; VOS, G.H.; 1971

Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition.

Lancet, 2; 939-943

STOCCO, L.; TORELLI, L.; 1978

The immuno-metabolic behaviour after aggression.

Agressologie, 19; 299-308

STONE, H.H.; HOOPER, C.A.; KOLB, L.D.; GEHEBER, C.E.; DAWKINS, E.J.; 1976

Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery.

Ann. Surg., 184; 443-452

STOSSEL, T.P.; FIELD, R.J.; GITLIN, J.D.; ALPER, C.A.; ROSEN, F.S.; 1975

The opsonic fragment of the third component of human complement (C3).

J. Exp. Med., 141; 1329-1347

STUDLEY, H.O.; 1936

Percentage of weight loss: A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer.

JAMA, 106; 458-460

SUSKIND, R.; EDELMAN, R.; KULAPONGS, P.; PARIYANONDA, A.; SIRISHINHA, S.; 1976b

Complement activity in children with protein-calorie malnutrition.
Am. J. Clin. Nutr., 29; 1089-1092

SUSKIND, R.; SIRISHINHA, S.; VITHAYASAI, V.; EDELMAN, R.; DAM-RONGSAK, D.; CHARUPATANA, C.; OLSON, R.E.; 1976a

Immunoglobulins and antibody response in children with protein-calorie malnutrition.
Am. J. Clin. Nutr., 29; 836-841

TALLY, F.P.; GORBACH, S.L.; 1979

Clinical aspects of anaerobic infection.
J. Infect., 1/suppl. 1; 25-37

TAUBER, J.W.; POLLEY, M.J.; ZAFRISKIE, J.B.; 1976

Nonspecific complement activation by streptococcal structures. II. Properdin-independent initiation of the alternative pathway.
J. Exp. Med., 143; 1352-1366

TERRITO, M.C.; CLINE, M.J.; 1977

Monocyte function in man.
J. Immunol., 118; 187-192

TESHIMA, H.; WANEBO, H.J.; PINSKY, C.M.; DAY, N.K.; 1977

Circulating immune complexes detected by ¹²⁵I-C1q deviation test in sera of cancer patients.
J. Clin. Invest., 59; 1134-1142

THEOFILOPOULOS, A.N.; ANDREWS, F.S.; URIST, M.M.; MORTON, D.L.; DIXON, F.J.; 1977

The nature of immune complexes in human cancer sera.
J. Immunol., 119; 657-663

THEOFILOPOULOS, A.N.; PERRIN, L.H.; 1977

Lysis of human cultured lymphoblastoid cells by cell-induced activation of the properdin pathway.
Science, 195; 878-880

THOMPSON, R.A.; ROWE, D.S.; 1968

Reactive haemolysis- A distinctive form of red cell lysis.

Immunology, 14; 745-762

THONG, Y.H.; FERRANTE, A.; 1978

Alternative pathway of complement activation by *Candida Albicans*.

Aust. N. Z. J. Med., 8; 620-622

TOKUMARU, T.; CATALANO, L.W.; 1975

Elevation of serum immunoglobulin M(IgM) level in patients with brain tumors.

Surg. Neurol., 4; 17-21

TOVAR, J.; BURDEUS, R.; CONDE, J.; PEREZ-TRALLERO, E.; 1980

Infección de la herida quirúrgica infantil en un hospital general.

An. Esp. Pediatr., 13; 33-42

VERBRUGH, H.A.; VAN DIJK, W.C.; PETERS, R.; VAN DER TOL, M.E.; VERHOEF, J.; 1979

The role of *Staphylococcus aureus* cell-wall peptidoglycan, teichoic acid and protein A in the processes of complement activation and opsonization.

Immunology, 37; 615-621

VERHAEGEN, H.; DE COCK, V.; DE CREE, J.; VERBRUGGEN, F.; 1976

Increase of serum complement levels in cancer patients with progressing tumors.

Cancer, 38; 1608-1613

VON KROGH, M.; 1916

Colloidal chemistry and immunology.

J. Infect. Dis., 19; 452-477

WAGENER, D.J.TH.; HAANEN, C.; KUNST, V.A.J.M.; VAN MUNSTER, P.J.J.; VAN DER PLOEG, G.C.J.; 1979

The influence of splenectomy on some parameters of humoral immunity in patients with Hodgkin's disease.

Neth. J. Med., 22; 72-76

WALDMANN, T.A.; 1977

The 1977 Bela Schick Memorial Lecture: Disorders of suppressor cells in the pathogenesis of immunodeficiency, autoimmune and allergic diseases. Human disease associated with disorders of an immunological breaking system.

Ann. Allergy, 39; 79-86

WALDMANN, T.A.; BRODER, S.; 1977

Suppressor cells in the regulation of the immune response.

Prog. Clin. Immunol., 3; 155-199

WALTON, B.; 1979

Effects of anaesthesia and surgery on immune status.

Br. J. Anaesth., 51; 37-43

WANEBO, H.J.; PINSKY, C.M.; BEATTIE, E.J.; OETTGEN, H.F.; 1978b

Immunocompetence testing in patients with one of the four common operable cancers. A review.

Clin. Bull., 8; 15-22

WANEBO, H.J.; THALER, H.T.; HANSEN, J.A.; ROSEN, P.P.; ROBBINS, G.F.; URBAN, J.A.; OETTGEN, H.F.; GOOD, R.A.; 1978a

Immunologic reactivity in patients with primary operable breast cancer.

Cancer, 41; 84-94

WANG, D.Y.; GOODWIN, P.R.; BULBROOK, R.D.; HAYWARD, J.L.; 1977

Plasma immunoglobulin levels in patients with breast cancer.

Cancer, 39; 2190-2193

WARA, W.M.; WARA, D.W.; PHILLIPS, T.L.; AMMANN, A.J.; 1975

Elevated IgA in carcinoma of the nasopharynx.

Cancer, 35; 1313-1315

WASSERMAN, P.; ALBERTS, E.; 1940

Complement titer of blood of the newborn.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45; 563-564

WATTEL, F.; CHOPIN, C.; DUROCHER, A.; FOURRIER, F.; 1979
Modifications du complément sérique lors des septicémies à germes
á Gram positif.

Nouv. Presse Med., 8; 702

WEEKE, B.; THOMSEN, J.P.; 1968

A puncher for agargels.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 22; 165-166

WHALEY, K.; 1980

Biosynthesis of the complement components and the regulatory proteins of the alternative complement pathway by human peripheral blood monocytes.

J. Exp. Med., 151; 501-516

WHALEY, K.; RUDDY, S.; 1976a

Modulation of the alternative complement pathway by β 1H globulin.

J. Exp. Med., 144; 1147-1163

WHALEY, K.; RUDDY, S.; 1976b

Modulation of C3b hemolytic activity by a plasma protein distinct from C3b inactivator.

Science, 193; 1011-1013

WHICHER, J.T.; 1978

The value of complement assays in clinical chemistry.

Clin. Chem., 24; 7-22

WILKINSON, B.J.; KIM, Y.; PETERSON, P.K.; QUIE, P.G.; MICHAEL, A.F.; 1978

Activation of complement by cell surface components of *Staphylococcus aureus*.

Inf. immun., 20; 388-392

WILSON, P.D.; SALVATTI, E.A.; BLUMENFELD, E.L.; 1975

The problem of infection in total prosthetic arthroplasty of the hip.

Surg. Clin. North Am., 55; 1431-1437

WINGARD, D.W.; 1973

The in vitro effect of halothane on rat splenic lymphocytes.
Anesth Analg. (Cleve), 52; 73-78

WINKELSTEIN, J.A.; 1973

Opsonins: Their function, identity, and clinical significance.
J. Pediatr., 82; 747-753

WINKELSTEIN, J.A.; LAMBERT, G.H.; 1975

Pneumococcal serum opsonizing activity in splenectomized children.
J. Pediatr., 87; 430-433

WINKELSTEIN, J.A.; KURLANDSKY, L.E.; SWIFT, A.J.; 1979

Defective activation of the third component of complement in the sera of newborn infants.
Pediatr. Res., 13; 1093-1096

WINKELSTEIN, J.A.; TOMASZ, A.; 1977

Activation of the alternative pathway by pneumococcal cell walls.
J. Immunol., 118; 451-454

WINKELSTEIN, J.A.; TOMASZ, A.; 1978

Activation of the alternative complement pathway by pneumococcal cell wall teichoic acid.
J. Immunol., 120; 174-178

WYBRAN, J.; CARR, M.C.; FUDENBERG, H.H.; 1972

The human rosette-forming cell as a marker of a population of thymus-derived cells.
J. Clin. Invest., 51; 2537-2543

YOUNG, G.A.; HILL, G.L.; 1978

Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements.
Am. J. Clin. Nutr., 31; 429-435

YOUNG, R.C.; CORDER, M.P.; BERARD, C.W.; DE VITA, V.T.; 1973

Immune alterations in Hodgkin's disease: Effect of delayed hypersensitivity and lymphocyte transformation on course and survival.
Arch. Intern. Med., 131; 446-454

ZICCARDI, R.J.; COOPER, N.R.; 1976

Activation of C1r by proteolytic cleavage.

J. Immunol., 116; 504-509

ZIMMERMAN, T.S.; ARROYAVE, C.M.; MÜLLER-EBERHARD, H.J.; 1971

A blood coagulation abnormality in rabbits deficient in the sixth component of complement (C6) and its correction by purified C6.

J. Exp. Med., 134; 1591-1600

L I B R O S

BRIEGER, G.H.; 1974

Desarrollo de la Cirugía. Aspectos históricos de importancia sobre el origen y desarrollo de la ciencia quirúrgica moderna.

En: SABISTON, D.C.

Tratado de Patología Quirúrgica.

10ª edición. Vol. I. Interamericana. Madrid. pág. 1-21

COOPER, N.R.; 1978

El sistema del complemento.

En: FUDENBERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J.V.

Manual de Inmunología Clínica.

Manual Moderno. México. pág. 60-73

DRUTZ, D.J.; 1978

Inmunidad e infección.

En: FUDENBERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J.V.

Manual de Inmunología Clínica.

Manual Moderno. México. pág. 199-213

GEWURZ, H.; 1977

El papel inmunológico del complemento.

En: GOOD, R.A.; FISHER, D.W.

Inmunobiología. Conceptos básicos y aplicaciones clínicas.

Ed. Espaxs. Barcelona. pág. 99-107



GEWURZ, H.; SUYEHIRA, L.A.; 1980

Complement.

En: ROSE, N.R.; FRIEDMAN, H.

Manual of clinical immunology.

Second edition. American Society for Microbiology. Washington.
pág. 163-174

GRABAR, P.; 1978

Fondo histórico de la inmunología

En: FUDENBERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS,
J.V.

Manual de Inmunología Clínica.

Manual Moderno. México. pág. 1-13

HOFFMANN, L.G.; MAYER, M.M.; 1977

Immune hemolysis and complement fixation.

En: WILLIAMS, C.A.; CHASE, M.W.

Methods in immunology and immunochemistry.

Volume IV. Academic Press. New York, San Francisco, London.
pág. 137-153

JACKSON, A.L.; DAVIS, N.C., 1980

Quantitation of immunoglobulins.

En: ROSE, N.R.; FRIEDMAN, H.

Manual of clinical immunology.

Second editon. American Society for Microbiology. Washington.
pág. 109-120

LACHMANN, P.J.; HOBART, M.J.; 1978

Complement technology.

En: WEIR, D.M.

Handbook of experimental immunology. Vol. I. Immunochemistry.

Third Edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford.

pág. 5A. 1-23

MACKANESS, G.B.; 1977

Inmunidad celular frente a la infección.

En: GOOD, R.A.; FISHER, D.W.

Inmunobiología. Conceptos básicos y aplicaciones clínicas.

Ed. Espaxs. Barcelona. pág. 45-55

MAYER, M.M.; 1961

Complement and complement fixation.

En: KABAT, E.A.; MAYER, M.M.

Experimental immunochemistry.

2nd Ed. C.C. Thomas. Springfield, Illinois. pág. 133-240

NISONOFF, A.; 1977

Moléculas de inmunidad

En: GOOD, R.A.; FISHER, D.W.

Inmunobiología. Conceptos básicos y aplicaciones clínicas.

Ed. Espaxs. Barcelona. pág. 67-76

OUCHTERLONY, O.; NILSSON, L.A.; 1978

Immunodiffusion and immunoelectrophoresis.

En: WEIR, D.M.

Handbook of experimental immunology. Vol 1. Immunochemistry.

Third Edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford.
pág. 19.1-44

PALMER, D.F.; WOODS, R.; 1972

The radial immunodiffusion test.

En: U.S. department of health, education, and welfare.

Immunology series nº 3. Procedural guide. "Qualitation and quantitation of immunoglobulins".

Atlanta. Georgia. pág. 4-26

PEPYS, M.B.; 1978

Role of complement in infectious disease.

En: BRUMFITT, W.

New perspectives in Clinical Microbiology

Kluwer Medical. London. pag. 81-96

PESET, J.L.; 1974

Cirugía general: El método antiséptico de Lister y el tratamiento de las heridas.

En: LAIN ENTRALGO, P.

Historia universal de la Medicina.

Vol. VI. Salvat Ed. Barcelona. pág. 300-303

RATNOFF, O.D.; 1977

La interrelación de los mecanismos de coagulación y los inmunológicos.

En: GOOD, R.A.; FISHER, D.W.

Inmunobiología. Conceptos básicos y aplicaciones clínicas.

Ed. Espaxs. Barcelona. pág. 139-148

STITES, D.P.; 1978

Métodos de laboratorio para la identificación de antígenos y anticuerpos.

En: FUDENBERG, H.H.; STITES, D.p.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J.V.

Manual de Inmunología Clínica.

Manual Moderno. México. pág. 377-419

USANDIZAGA SORALUCE, M., 1974

La obstetricia y la ginecología durante el romanticismo.

En: LAIN ENTRALGO, P.

Historia universal de la Medicina.

Vol. V. Salvat Ed. Barcelona. pág. 318-320

WANG, A.-C.; 1978

La estructura de las inmunoglobulinas.

En: FUDENBERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J.V.

Manual de Inmunología Clínica.

Manual Moderno. México. pág. 14-31

WEEKE, B.; 1973a

General remarks on principles, equipment, reagents and procedures.

En: AXELSEN, N.H.; KROLL, J.; WEEKE, B.

A Manual of quantitative immuno-electrophoresis. Methods and applications.

Universitetsforlaget. Oslo. pág. 15-35

WEEKE, B., 1973b

Rocket immunoelectrophoresis.

En: AXELSEN, N.H.; KROLL, J.; WEEKE, B.

A Manual of quantitative immuno-electrophoresis. Methods and applications.

Universitetsforlaget. Oslo. pág. 37-46