

Medicentro 1998, 2(n.esp.)

**HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE CLINICOQUIRÚRGICO  
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

**EL USO DEL INTACGLOBÍN EN LA SEPSIS GRAVE**

Por:

Dr. Luis Catañeda Casarvilla<sup>1</sup>, Dr. Andrés Mario Rodríguez Acosta<sup>2</sup>, Dr. José Luis Acosta Rodríguez<sup>3</sup> y Dr. Daniel Torres Ruiz<sup>4</sup>

1. Dr. en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Docente Clinicocquirúrgico de Santa Clara. Asistente. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Docente Clinicocquirúrgico de Santa Clara. Instructor. ISCM-VC.
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Docente Clinicocquirúrgico de Santa Clara. Instructor. ISCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Provincial Docente Clinicocquirúrgico de Santa Clara. Instructor. ISCM-VC.

**RESUMEN**

Se analizaron los resultados obtenidos con el uso del concentrado Gamma Globulina Humana de producción nacional (intacglobin) por vía endovenosa, asociado al tratamiento antibiótico, en un grupo de 80 pacientes de ambos sexos que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con sepsis grave, entre enero de 1993 y enero de 1995. Se compararon los resultados del grupo estudio con los obtenidos en un grupo control de similares características, tratados solamente con antibióticos. La mortalidad se redujo significativamente en el grupo estudio (36 %) en comparación con el control (51 %). La *Pseudomonas aeruginosa* fue eliminada definitivamente en 30 de los 35 pacientes donde fue demostrada su presencia (85,7 %). Se expresó una alta eficacia del intacglobin (68,8 %), y no aparecieron reacciones graves en los pacientes tratados con este producto. La administración de este biopreparado constituye un elemento de mucho valor para recomendar su uso en estas enfermedades.

**Descriptores DeCS:** GAMMAGLOBULINAS/uso terapéutico, SEPTICEMIA

**SUMMARY**

The results of the use of i.v. Concentrated human gamma-globulines(Intacglobulin) of national production associated with antibiotic therapy in a group of 80 male and female patients who were admitted to the Intensive Care Unit with serious sepsis during January, 1993-January, 1995 were analyzed. The study group results were compared to those of the control group of similar features and only treated with antibiotics. Mortality rate significantly decreased in the study group (36 %) compared to that of the control one (51 %). *Pseudomonas aeruginosa* was definitively eliminated in 30 of the 35 (85,7 %) patients where its presence was shown. Intacglobin had a high effectiveness (68,8 %) and no serious side effects were found in patients treated with this product. The administration of this biopreparation has a considerable value for being recommended in this condition.

**Subject headings:** GAMMAGLOBULINS/therapeutics use, SEPTICEMIA

## INTRODUCCIÓN

El estado inmunitario de un paciente puede verse severamente comprometido a causa de diferentes factores, como la edad, la desnutrición, las neoplasias, la gran intervención quirúrgica y la lesión traumática.

De los múltiples defectos que puede sufrir el sistema inmunitario, la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas constituye un aspecto de interés en el enfermo crítico, de tal forma, que los estados de inmunodeficiencia adquiridos son un factor determinante en la aparición de la sepsis en unos casos, o influyen en el mal control y la no erradicación definitiva en otros. Actualmente, a pesar de la síntesis de nuevas generaciones de antibióticos más potentes, la terapéutica antimicrobiana continúa teniendo serias limitaciones, y la muerte por sepsis es un verdadero azote en las unidades de cuidados intensivos. Por ello, en la constante búsqueda por mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis grave, se han dirigido los esfuerzos a lograr mejorar la respuesta inmunitaria del huésped y obtener un sinergismo positivo con los antibióticos, mediante la administración de altas dosis de concentrado de inmunoglobulinas humanas por vía endovenosa. Esto ha sido demostrado por diferentes trabajos realizados en este sentido<sup>1-7</sup> con distintos productos comerciales.

Con esta investigación nos proponemos evaluar la efectividad del concentrado de inmunoglobulina humana obtenida en el país, como coadyuvante en el tratamiento de la sepsis grave, su efectividad en la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* y las reacciones adversas durante la administración de este producto.

## MATERIAL Y MÉTODO

El grupo de estudio está compuesto por 80 pacientes de ambos sexos, ingresados en la unidad de cuidados intensivos desde enero de 1993 a enero 1995, a causa de diversas afectaciones clínicas y quirúrgicas, complicadas con una sepsis grave intrahospitalaria. La misma fue confirmada por estudios microbiológicos, y se seleccionó el antimicrobiano mediante antibiograma.

A este grupo le fue administrado el concentrado de Inmunoglobulina Humana obtenido en Cuba, y comercializado con el nombre de Intacglobín, el cual tiene las características de ser un preparado endovenoso altamente purificado, obtenido de un pool de plasma de no menos de 7 000 donantes sanos. El esquema de tratamiento utilizado fue el siguiente:

1er día- Dosis única de 400 mg por kilo de peso corporal.  
2do día - Dosis única de 200 mg  
3ro, 4to y 5to días - Dosis única de 100 mg

La Infusión se administra a una velocidad de infusión de 10 gotas por min, con aumentos graduales de 30 o 40 gotas por min hasta completar la totalidad de la dosis calculada, si la aparición de alguna reacción desagradable no obligaba a la suspensión de la misma.

Se tomaron como variables de control: edad, causa del ingreso, localización de la sepsis y gérmenes causales. Se evaluó el control y erradicación del germen, y en especial la *Pseudomonas aeruginosa*, mediante estudios bacteriológicos seriados, así como la mortalidad en los grupos. Dicho grupo se analizó comparativamente con un grupo control constituido por 90 pacientes, también ingresados en la unidad, con similitud de edades, condiciones de enfermedad y complicaciones similares, a los cuales sólo se aplicó la terapéutica antibiótica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestra la conformación del grupo estudio y el grupo control según la edad. Ambos grupos fueron tratados con antimicrobianos específicos de acuerdo con el resultado de la prueba de disco, apoyo nutricional, parenteral y asistencia ventilatoria, cuando fue necesario

utilizar indistintamente el intacglobín en el grupo estudio y no en el control. En este último la mortalidad alcanzó el valor de 51,1 %; para el grupo tratado con intacglobin sólo fue de 36,2 %, con diferencia significativa a la prueba de hipótesis entre proporciones ( $p < 0,05$ )

**Tabla 1:** Grupos de edades.

Grupos de edades	Estudio			Control		
	Total	Fallecidos		Total	Fallecidos	
		No.	%		No.	%
15-19	5	0	0,0	4	0	0,0
20-29	16	2	12,5	14	4	28,6
30-39	15	5	33,3	18	10	55,6
40-49	16	6	37,5	23	14	60,7
50-59	13	8	61,5	17	9	52,9
> 60	15	8	61,5	14	9	64,3
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>29</b>	<b>36,2</b>	<b>90</b>	<b>46</b>	<b>51,1</b>

$X = 1,76$  GL = 5  $p = 0,881$

En esta tabla podemos observar, además, el grado de similitud en cuanto a edades. Existió una mayor letalidad en el grupo control en todas las edades inferiores a 49 años. No ocurrió así en el grupo de 50 a 59 años, lo que pudiera estar relacionado con otros factores no objeto de estudio en esta investigación.

De forma general es por todos conocido que la edad constituye, por sí sola, un factor de fuerte repercusión sobre la respuesta inmunológica modificada de nuestro cuerpo ante la agresión<sup>1,3,5</sup>. Encontramos, además, un ligero predominio del sexo masculino en ambos grupos.

En la tabla 2 se muestran las principales causas de ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva, tanto del grupo estudio como del control. Lo más destacable es el predominio de la sepsis en el paciente operado, principalmente en la gran intervención quirúrgica abdominal, como la del árbol biliar complicado, resecciones intestinales amplias con reintervenciones repetidas, operación de urgencia en traumatismos abdominales, donde la sepsis intraabdominal adquiere características más graves por la participación de varios agentes microbianos, en un huésped que tiene su estado inmunitario seriamente comprometido, por la propia enfermedad de base y por falta de nutrientes durante un período prolongado. La mortalidad, aún con un indicador alto, se halla generalmente entre un 65 y 70 %<sup>1,3,8-10</sup>. En este trabajo se observó una disminución de la mortalidad en el grupo de estudio; las diferencias fueron muy marcadas en las infecciones respiratorias y en la pancreatitis.

**Tabla 2:** Motivos de ingreso y mortalidad.

Estudio Control						
Causas	Total	Fallecidos		Total	Fallecidos	
		N°	%		N°	%
Politraumatizados	22	9	40,9	23	13	56,5
Intervención quirúrgica abdominal	21	8	38,1	24	12	50,0
Ginecoobstétrica	11	3	27,3	12	4	33,3
Operación angiológica	11	3	30,0	11	5	45,5
Pancreatitis aguda	6	3	50,0	7	5	71,4
Apendicitis aguda	5	2	40,0	7	4	57,1
Infección respiratoria aguda	5	1	20,0	6	3	50,0
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>29</b>	<b>36,3</b>	<b>90</b>	<b>46</b>	<b>51,1</b>

X = 0,23 GL = 6 p = 0,999

En la tabla 3 se muestran las localizaciones más frecuentes de la sepsis e incluso las combinaciones entre los diferentes focos de infecciones. La sepsis respiratoria sigue siendo la principal localización aislada, pero también de forma asociada; ésta ocupó el segundo lugar en ambos grupos, con la variante de sepsis intraabdominal más intravenosa más respiratoria; a pesar de ser la localización más frecuente, no provocaron mayor mortalidad, lo cual correspondió a la variante intraabdominal más intravenosa; esto coincide con los resultados de varios autores<sup>4,8-10</sup>, quienes aseguran que esta forma de sepsis, aún con las nuevas modalidades terapéuticas, muestra una alta mortalidad.

**Tabla 3:** Localización de la sepsis.

Estudio Control						
Tipos de sepsis	Total	Fallecidos		Total	Fallecidos	
		N°	%		N°	%
Intraabdominal	14	5	35,7	16	8	50,0
Intra-ABD+IV	10	6	60,0	9	7	77,7
Intra-ABD+IV+Resp.	14	8	57,1	18	11	61,1
Respiratoria	15	3	20,0	22	13	59,0
Ginecoobstétrica	11	3	27,3	12	3	25,0
Amputación + IV	10	3	30,0	6	2	33,3
Herida quirúrgica	6	1	16,7	7	2	28,5
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>29</b>	<b>36,3</b>	<b>90</b>	<b>46</b>	<b>51,1</b>

X = 2,55 GL = 6 p = 0,862  
 Intra-ABD = intraabdominal  
 IV = Intravenosa

En este estudio se destaca la diferencia de mortalidad entre los tratados con inmunoestimulante (intacglobín) y los no tratados, frente a las distintas localizaciones graves de la sepsis.

Al analizar las frecuencias de los gérmenes aislados por microbiología (tabla 4) se observó que la *Pseudomonas aeruginosa* fue la que con mayor frecuencia participó en la sepsis grave, junto a otros agentes microbiológicos. El intacglobín presentó una eficacia meritoria frente a la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, pues de los 35 pacientes del grupo estudio con este tipo de sepsis, falleció aproximadamente la cuarta parte de ellos, mientras que en el grupo no tratado la mortalidad fue del 52,6 %.

**Tabla 4:** Gérmenes causantes de la sepsis.

Estudio Control						
Tipo de germen	Total	Fallecidos		Total	Fallecidos	
		N°	%		N°	%
Ps a + Klebsiella	8	2	25,0	9	4	44,40
Ps a + Acinetobact.	6	1	16,7	3	2	66,60
Ps a + Proteus mirabilis.	10	3	66,7	1	5	45,45
Ps a + Acinetobacter + Proteus m.	3	2	66,7	6	3	50,00
Ps a + Serratia	4	0	0,0	4	2	50,00
Ps a + Candida albicans	2	1	50,0	1	1	100,00
Ps a + Clostridium	2	0	0,0	1	0	0,00
Ps a + E. coli	0	0	0,0	2	2	100,00
TOTAL	35	9	25,7	38	20	52,60

X = 7,22 GL = 6 p = 0,301

Ps a: *Pseudomonas aeruginosa*

El resultado de la prueba de independencia entre estos aspectos mostró diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) y una alta eficacia del producto, el cual alcanzó un estimado de un 68,8 % en el grupo tratado. Lo que significa que un paciente con las características patológicas de los que se estudiaron en ambos grupos, pudiera tener un 68,8 % de probabilidad de sobrevivir después de la aplicación del mismo.

Mediante los estudios bacteriológicos evolutivos se pudo demostrar que la *Pseudomonas aeruginosa* se erradicó en 4 de los pacientes fallecidos del grupo estudio, de lo que puede inferirse que el intacglobín posee cierto grado de especificidad anti-*Pseudomonas*, a pesar de no ser una inmunoglobulina dirigida contra ese germen.

En general, la *Pseudomonas aeruginosa* fue eliminada definitivamente en 30 de los 35 pacientes (85,7 %) en quienes fue demostrada su presencia; es decir, en 26 de los egresados vivos y en 4 de los que fallecieron.

En nuestra investigación no aparecieron reacciones graves por el uso del intacglobín, a pesar de las elevadas dosis que se administraron. Sólo se presentaron escalofríos y prurito (sin lesiones cutáneas), ambas en 8 pacientes del grupo estudio (10 %).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Simeone C, Delagu GC. Severe sepsis. Crit Care Med 1988;16(2):76-104.
2. Seligman M. Infection disease. Clin Exp Immunol 1988;2(1)41-44.
3. Yap PL. Sepsis. J Infect 1987;15(Supp.1):21-28.
4. Pollack MJ. Infectious disease. Clin Exp Immunol 1992;37(1):1-13.
5. Fischer GN. Sepsis intrabdominal. Surg Clin North Am 1991. : 109-106.

6. Fulth R. Nosocomial sepsis. Am J Med 1994;53(2):101-132.
7. Fischer GN. Infection in critical care. Med Clin North Am 1989; 413-432.
8. Stephen CS Infection in the critical care patient. En Schoemakes W. Textbook of critical care. 2 ed. Philadelphia : Saunders, 1988:767-786.
9. James CT. Inmunomoduladores en la sepsis grave En Wilkins J. Urgencias médicas. Boston : Salvat 1995:459.
10. Hack CE, Thijs LS. Sepsis in critical care. En Vincent J. Up date critical care medicine. Belgium : Salvat, 1991:232-252.