

ARTICULOS ORIGINALES

## Tratamiento inmunológico coadyuvante en pacientes quirúrgicos.

Estudio preliminar en 109 casos.

Dr. Freddy Borges, Br. Adrián Fernández,  
Dr. Daniel Olivera, Dr. Julio C. Priario.

Se evaluó la utilidad del tratamiento inmunoterapéutico coadyuvante con levamisol más Vacuna Anti-piógena o levamisol solo en 109 pacientes sometidos a cirugía de coordinación.

La incidencia global de infecciones de las heridas operatorias en el grupo testigo fue del 22%, superando francamente los índices dados por otros autores, los que, además, son muy variables de un centro a otro. Los grupos inmunoestimulados tuvieron la mitad de casos infectados que el testigo. La misma proporción se mantuvo cuando se analizaron las infecciones de acuerdo al tipo de herida (limpia o limpia contaminada).

El estado inmunológico de los pacientes se estudió mediante los tests cutáneos del DNCB, PPD y Cándida. Estos estuvieron francamente mejorados en los grupos estimulados con respecto al testigo, en el cual fue muy evidente la depresión inmunológica post-cirugía, acompañada de un mayor y significativo índice de infecciones de las heridas operatorias. Con el uso del levamisol no se presentaron efectos secundarios indeseables, pero de todas maneras, dicha terapéutica fue sólo de 4 a 6 semanas en cada paciente tratado.

**PALABRAS CLAVE (KEY WORDS, MOTS CLÉS) MEDLARS:** *Immunologic Stimulation / Surgical wound Infection.*

### SUMMARY: Adjuvant immunological treatment in surgical patients.

Valuation of the adjuvant immunotherapeutic treatment with levamisol plus Antipyogenic vaccine, or only levamisol was carried out in 109 patients subject to programmed surgery.

The overall incidence of infection of operative wounds in the control group reached a 22%, clearly above rates reported by other authors, which, besides, vary greatly from one center to another. In immuno-stimulated groups one half less of infected cases were

*Clinica Quirúrgica "B" (Director Prof. Dr. Jorge Pradines). Hospital de Clínicas. Fac. de Medicina, Montevideo.*

found than in the control group. Same proportion was found when analysing infection rates according to the type of wound (clean or contaminated clean).

The immunological condition of patients was checked by the DNCB, PPD and Candida cutaneous tests. Results were much better in the stimulated groups than in the control group, in which the post-surgery immunological drop was clearly noticeable and accompanied with greater and significant infection rates in operative wounds.

No undesired secondary effects were derived from the use of the levamisol. Anyway, said therapy was used for 4 to 6 weeks only in each patient subject to treatment.

### RÉSUMÉ: Traitement immunologique coadjuvant dans de malades chirurgicaux.

On évalue l'utilité du traitement immunothérapeutique coadjuvant avec Levamisol plus vaccin Antipyogénique ou levamisol seul, dans 109 patients soumis à chirurgie de coordination.

L'incidence globale d'infection des blessures opératoires dans le groupe témoin fut de 22%, dépassant franchement les indices rapportés par d'autres auteurs, qui sont en plus assez variables d'un centre à un autre.

Les groupes immuno-stimulés présentèrent la moitié de cas infectés que le groupe témoin. On a trouvé la même proportion lorsqu'on a analysé le type de blessure (propre ou propre contaminée).

L'état immunologique des patients fut étudié à travers les tests cutanés du DNCB, PPD et Candide. Ceux-ci furent franchement améliorés dans les groupes immunoestimulés par rapport au groupe témoin, dans lequel la dépression immunologique post-opératoire fut évidente et accompagnée d'un plus grand et significatif indice d'infection des blessures opératoires. L'emploi du Levamisol a empêché l'apparition d'effets secondaires indésirables mais néanmoins cette thérapeutique fut utilisée seulement 4 à 6 semaines dans chaque malade traité.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 6 de abril de 1983.

Ayud. de Investigación, Prof. Adjunto de Econometría, Prof. Adjunto y Prof. Agregado de Clínica Quirúrgica.

Dirección: Verona 5785, Montevideo. (Dr. J.C. Priario).

## INTRODUCCION

La infección quirúrgica es un fenómeno complejo, con dimensiones reales importantes, persistentes y cambiantes que la hace una de las complicaciones más frecuentes en cirugía, desempeñando un papel capital en más del 30% de las complicaciones y muertes quirúrgicas<sup>(18, 35)</sup>.

Aunque durante los últimos 100 años la bacteriología ha aportado muchísimos conocimientos y técnicas nuevas, mejorando categóricamente los resultados quirúrgicos<sup>(29)</sup>, quedan aún por resolver en este campo grandes interrogantes. Por ello, la cirugía ha sostenido y sostiene con proyección futura, un interés activo y continuo por estudiar, definir y solucionar esta inquietante problemática<sup>(5, 14, 18, 27)</sup>.

Con la introducción de la terapéutica antibiótica, se tuvo la esperanza de que desaparecerían las complicaciones graves que dificultaban en buena medida la práctica quirúrgica. Por desgracia, ello no ocurrió así. El problema no sólo persiste a nivel mundial, sino que también ha cambiado y aumentado en complejidad, debido en buena parte al uso generalizado —y no pocas veces desmedido— de los antibióticos<sup>(3, 35, 36)</sup>.

La incidencia de infecciones en las heridas operatorias es muy variable. Difiere cuando se comparan distintos países, así como también cambia entre distintos hospitales de una misma nación. Según Cruse y Foord<sup>(14)</sup> las cifras oscilan entre un 5 y un 20%. De acuerdo a los estudios por ellos realizados en el Canadá sobre 62.939 heridas operatorias, la cifra global de infecciones fue de 4,7%. Daschner y col. aportan similares conclusiones con una evaluación efectuada en Alemania<sup>(15)</sup>. En nuestro medio Olivera<sup>(32)</sup> en una valoración preliminar sobre 143 intervenciones llevadas a cabo en el Hospital de Clínicas, señala que el 23% de las heridas operatorias se infectaron. Estas cifras demuestran por sí solas la importancia de esta complicación. Gregorio<sup>(20)</sup> por su parte, en 1977 efectuó al respecto una actualización sobre historia, causas y profilaxis de las infecciones quirúrgicas.

Según Altemeier<sup>(5)</sup> el peligro de infección de la herida operatoria depende de la ecuación:

$$\text{Dosis de contaminación bacteriana} \times \text{virulencia} \\ \text{Resistencia del huésped}$$

Con nuestro estudio hemos intentado estimar y modificar mediante inmunoestimulación el factor **Resistencia del huésped**, buscando de esta manera mejorar las defensas inmunológicas naturales de los pacientes sometidos a cirugía de coordinación.

Es sabido y aceptado universalmente que aquellas situaciones que entrañan agresión contra la integridad homeostática de los individuos, disminuyen la capacidad defensiva natural de éstos contra diversos agentes patógenos y también, contra aquellos que sin serlo normalmente, adquieren ese carácter en situaciones de **stress** o de debilitamientos del organismo<sup>(4, 23, 35, 39)</sup>. El acto quirúrgico es sin duda una agresión, y como tal, trae aparejado una disminución del estado inmunológico en el periodo postoperatorio inmediato<sup>(1, 9, 23, 24, 26, 33, 35, 39, 41, 43)</sup> facilitándose así la proliferación de los microorganismos contaminantes<sup>(1, 9, 36, 39)</sup>. Por ello es posible plantear que al usarse inmunomoduladores con la finalidad de evitar la depresión inmunológica postoperatoria, las infecciones disminuyan en frecuencia y gravedad<sup>(21, 23, 25, 28, 35, 40)</sup>.

Varios han sido los productos ensayados con esa intención. La mayoría de ellos de origen orgánico, tales como las vacunas, interferón, factor de transferencia, gammaglobulina, etc. No obstante, a partir de los estudios de Renoux y Renoux<sup>(37, 38)</sup> con el tetramisol, comienza el empleo del levamisol (compuesto levógiro del tetramisol) en diversas situaciones de inmunodeficiencias. Algunos autores han efectuado estudios al respecto con resultados variables<sup>(16, 19, 30, 37, 40, 42)</sup>. Nosotros hemos empleado el levamisol solo o en combinación con la Vacuna Antipiógena como coadyuvantes de las medidas que habitualmente se toman para prevenir y/o tratar las infecciones a nivel de la herida operatoria.

## MATERIAL Y METODOS

Los pacientes que ingresaron al ensayo clínico prospectivo randomizado pertenecieron a la Clínica Quirúrgica "B", Prof. Jorge Pradines, debiendo contar con más de 15 y menos de 70 años de edad. Se consideraron ambos sexos por igual. La randomización se efectuó a los siguientes tres grupos:

- A) Grupo Testigo (sin tratamiento).
- B) Pacientes que recibieron Vacuna Antipiógena más levamisol.
- C) Pacientes tratados con levamisol como único coadyuvante.

Sólo se admitieron para los 3 grupos aquellos casos que fueron sometidos a cirugía de coordinación, con un preoperatorio mínimo de 2 a 3 semanas, y un postoperatorio estrictamente controlable de por lo menos 3 semanas.

Todos los pacientes fueron testados en el pre y postoperatorio con los siguientes tests cutáneos: Cándida, PPD y Dinitroclorobenceno (DNCB), de acuerdo a los métodos habituales<sup>(2, 8, 34)</sup>.

El levamisol (Minbes M.R.)\* se usó a la dosis de 150 mg en tres tomas diarias, por tres días consecutivos por semana y durante 2 a 3 semanas antes y otras tantas después de la operación.

La Vacuna Antipiógena conteniendo una mezcla de cultivos líquidos envejecidos y muertos de estafilococos, estreptococos y piocianicos se administró por inyección subcutánea a la dosis de 0.5 cc, coincidiendo con la primera dosis semanal del levamisol\*\* . La estimulación también se repitió por 2-3 veces en los pre y postoperatorios.

Los pacientes que no completaron por lo menos 2 ciclos antes y después de la operación no fueron tenidos en cuenta en ninguno de los 2 grupos correspondientes.

Debe señalarse además, que la inmunoesestimulación de los grupos B y C se sumó en forma independiente a los tratamientos correspondientes que estuvieran indicados para cada enfermo.

La evaluación clínica de las heridas operatorias se efectuó siguiendo las pautas señaladas por Cruse y Foord<sup>(14)</sup>, con la modificación de considerar en conjunto a las heridas limpias-contaminadas y a las contaminadas. Se consideró que la herida estaba infectada cuando a su nivel se detectó pus en cualquier momento del postoperatorio inmediato<sup>(14)</sup>.

Para valorar los resultados se usaron los tests de  $X^2$  de Pearson y la Prueba de Hipótesis.

## RESULTADOS

De un total de 152 pacientes fueron evaluables 109. Los restantes 43 se descartaron por no cumplir íntegramente los requisitos del protocolo. Los enfermos estudiados fueron sorteados al azar cuando ingresaron al Servicio, integrando finalmente 36 de ellos el grupo A, 36 el B y 37 el C.

La edad promedio fue de 52 años, habiendo 50% de hombres y mujeres.

El estudio inmunológico pre y postoperatorio de los pacientes se expone en el Cuadro N° 1. Los grupos B y C, antes del comienzo del tratamiento inmunomodulador correspondiente, presentaron 28% y 41% respectivamente de casos positivos en el período preoperatorio. En el postoperatorio y luego de completadas las series inmunoestimulantes, los tests positivos fueron 94% y 97% para es-

tos grupos. En el grupo A, de 44% positivos antes de la operación sólo hubieron 33% de ellos en el postoperatorio, mostrando la comparación de los grupos B y C con el testigo, resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.0005$ ). El criterio para considerar como positivo a un paciente, fue que éste presentara el test del DNCB y por lo menos uno de los dos restantes como positivos<sup>(2, 8, 34)</sup>.

El esquema N° 2 muestra la incidencia global de heridas operatorias infectadas en cada uno de los grupos. Al compararse los grupos B y C con el testigo A, se aprecia que la infección es 2 veces más frecuente en este último, mientras que entre ambos grupos estimulados no hay diferencias.

Para evaluar la significación del tratamiento inmunomodulador con respecto a las infecciones de las heridas operatorias, se realizó una "Prueba de Hipótesis" tomando los resultados señalados por Olivera<sup>(32)</sup>. El porcentaje de infecciones en pacientes sometidos a cirugía de coordinación fue para este autor de 24%, siendo esta cifra muy similar a la encontrada en nuestro grupo testigo (22%). Por su parte, los grupos B y C presentaron igual porcentaje de infecciones: 11%. Como ambos grupos son insuficientes para extraer conclusiones, fue necesario considerarlos como uno solo, evaluándose así 73 pacientes (36 del B y 37 del C). De esta manera la hipótesis de que el porcentaje de pacientes tratados que se infectan (11%) es menor que en los no tratados (24%) fue aceptada con una probabilidad de error del 1% ( $p < 0.01$ ).

El Cuadro N° 3 resume la incidencia de heridas infectadas en operaciones consideradas limpias, limpias contaminadas y sucias para cada uno de los grupos.

## DISCUSION

La protección de la integridad homeostática del individuo se realiza por el sistema inmunológico tanto localmente como a través de las defensas sistémicas. La hipótesis de la selección clonal propuesta por Burnet<sup>(11, 12)</sup>, es la base de las investigaciones concernientes a dichos mecanismos<sup>(1, 2, 3, 5, 7, 9)</sup>, siendo las clonas de linfocitos, expandibles ante la presencia de antígenos, la responsable de las defensas del huésped<sup>(1, 7, 12)</sup>.

La resistencia global del individuo comprende 2 componentes: por un lado los factores locales que proporcionan una barrera directa contra la penetración microbiana, y por otro, la movilización de elementos sistémicos. A su vez, el proceso puede ser específico contra determinados microorga-

\* Suministrado por el Laboratorio Andrómaco.  
Elaborada por el Instituto de Higiene "Prof. Dr. Arnaldo Bertta" de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.

Cuadro N° 1

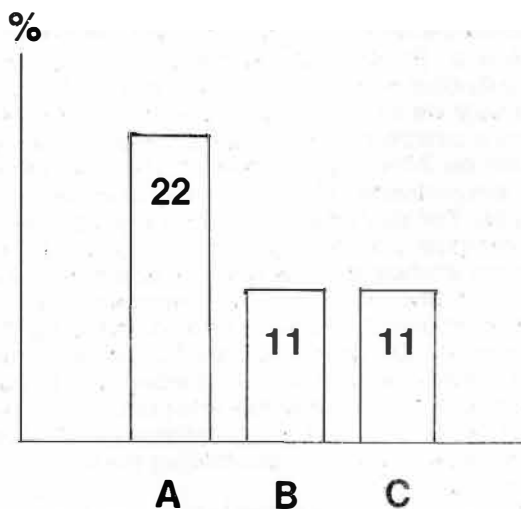
ESTADO INMUNITARIO PRE Y POSTOPERATORIO

Grupos	A		B		C	
	Posit.	Negat.	Posit.	Negat.	Posit.	Negat.
PREOPERATORIO	16 (44%)	20 (56%)	10 (28%)	26 (72%)	15 (41%)	22 (59%)
POSTOPERATORIO	12 (33%)	24 (67%)	34 (94%)	2 (6%)	36 (97%)	1 (3%)

A vs. B y A vs. C: p 0.0005

Cuadro N° 2

INCIDENCIA GLOBAL DE INFECCIONES DE LAS HERIDAS OPERATORIAS



nismos (inmunidad específica), o general, comprendiendo los elementos universales que operan frente a cualquier agresión (inmunidad inespecífica).

Uno de los efectos más importantes de la infección es la supresión de la resistencia del huésped<sup>(27)</sup>. Aún cuando los mecanismos que llevan a ello no son completamente conocidos, en el hombre ha sido claramente demostrada la relación entre los defectos del sector inmunitario celular y las infecciones causadas por varios gérmenes<sup>(1, 22, 27, 31)</sup>.

Pietsch y Meakins<sup>(34, 35)</sup> señalan al respecto que el desmejoramiento de la resistencia del huésped, detectado tanto por los tests de hipersensibilidad retardada como por la disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, se acompaña de un incremento de las tasas de mortalidad y morbilidad operatoria. Otros autores también coinciden en términos generales con dicho concepto<sup>(7, 22, 27, 43)</sup>.

Si bien son muchos los factores que pueden llevar a un detrimento de la resistencia del huésped frente a los microorganismos<sup>(23, 26, 33)</sup>, el acto quirúrgico —incluyendo globalmente estadía hospitalaria, anestesia, etc.— constituye un importantísimo factor de agresión. Este actúa en un momento clave, allí cuando las posibilidades de infección son mayores, tanto por la alteración inevitable de las barreras defensivas locales como por la repercusión sistémica derivada del stress que acompaña a toda intervención<sup>(26, 27, 35, 41)</sup>. Esta depresión inmunológica se puso de manifiesto en los pacientes del grupo testigo. Entre ellos hubieron 16 casos positivos antes de la operación; de los que sólo 9 permanecieron en el postoperatorio inmediato como tales ( $p < 0.005$ ). En el Cuadro N° 1, la cifra de 12 pacientes positivos viene dada por 9 que permanecieron positivos más 3 casos que siendo inicialmente negativos se positivizaron.

Pero cuando se estudian los grupos inmunestimulados en comparación con el testigo, las diferencias son concluyentes. La depresión inmunológica, medida por los tests de hipersensibilidad, no existió en los grupos que recibieron tratamiento con levamisol más Vacuna Antipiógena o con levamisol solo. Y así, de 15 y 10 pacientes positivos antes de la intervención respectivamente, hubieron luego de ella 32/36 (94%) y 36/37 (97%) positivos, siendo tales resultados en comparación con el grupo A significativos ( $p < 0.0005$ ).

La incidencia de infecciones en las heridas operatorias varía ampliamente según los distintos autores<sup>(5, 14, 15, 20, 36)</sup>. El análisis del grupo testigo (Cuadro N° 3) muestra cifras coincidentes con la evaluación primaria realizada por Olivera en el Hospital de Clínicas<sup>(32)</sup>. Según dicho autor las heridas limpias contaminadas y las contaminadas que se infectaron fueron 20.5% y 30% respectivamente. Tomadas ambas en un solo grupo, la infección ocurrió en el 22% de los casos. En el grupo testigo de nuestro estudio el 27% de las heridas consideradas limpias contaminadas se infectaron. Para las heridas limpias la

Cuadro N° 3

**INCIDENCIA EN LOS 3 GRUPOS DE INFECCIONES EN LAS HERIDAS OPERATORIAS LIMPIAS, LIMPIAS CONTAMINADAS Y SUCIAS**

Grupos	LIMPIAS		LIMPIAS CONTAM.		SUCIAS		TOTALES	
	Total	Infectadas	Total	Infectadas	Total	Infectadas	Total	Infectadas
A	22	4 (18%)	11	3 (27%)	3	1 (33%)	36	8 (22%)
B	18	2 (11%)	15	2 (13%)	3	0	36	4 (11%)
C	21	2 (10%)	15	2 (13%)	0	—	37	4 (11%)

incidencia de infecciones fue de 18%. Olivera por su parte señala 15% para dicho grupo.

Si bien ambos estudios conciden en los resultados generales, es de destacar que el porcentaje de infecciones postoperatorias está muy por encima de los índices mostrados por otros autores<sup>(14, 15, 36)</sup>. Según Cruse y Foord<sup>(14)</sup>, Altemeier<sup>(5)</sup>, y Pietsch y Meakins<sup>(34)</sup> la infección de las heridas limpias es aceptable hasta el 2% de los casos. El presente estudio mostró que ellas son casi 10 veces más frecuentes en nuestro medio.

Para las heridas limpias contaminadas la comparación con dicho autor muestra que son 2 veces más frecuentes en nuestro análisis. Los grupos tratados con levamisol y levamisol más Vacuna Antipiógena presentaron globalmente la mitad de infecciones que el grupo testigo (11%). Cuando se analizan las infecciones de acuerdo al tipo de herida, la proporción se mantiene, aunque es mayor la diferencia en las heridas consideradas limpias contaminadas; 13% para el grupo B y C contra 27% del testigo (Cuadro 3).

Cruse y Foord<sup>(14)</sup> encuentran que en 9.812 heridas limpias contaminadas y contaminadas, la infección ocurrió en el 14%. Los grupos inmuoestimulados B y C presentan una incidencia de infecciones semejante a la reportada por estos autores: 13%, pero el grupo A no tratado se aleja bastante de dicha cifra (27%), destacándose que en éste la incidencia de infecciones duplica tanto los resultados mostrados por Cruse y Foord, como así también a los hallados por nosotros en los pacientes tratados.

La inmunomodulación coadyuvante en pacientes sometidos a la cirugía ha demostrado, por lo tanto, ser de utilidad en la población estudiada. Otros autores también han señalado resultados alentadores en el tratamiento de varios tipos de infecciones<sup>(16, 19, 22, 28, 30, 42)</sup>. No obstante, debe señalarse que de acuerdo a la revisión efectuada por Symoens<sup>(40)</sup>, dichos estudios no son estrictamente comparables por no haber sido realizados bajo una randomización adecuada.

Dentro de los pacientes que fueron inmuoestimulados, no hay diferencias entre quienes recibieron levamisol solo o levamisol más Vacuna Antipiógena. Sin embargo, la finalidad del estudio fue efectuar una valoración primaria con respecto a la posible utilidad del tratamiento inmunológico en la cirugía en comparación con pacientes no estimulados. El tamaño de la muestra permite pues concluir al respecto, afirmando dicha hipótesis, pero no es suficiente para señalar resultados significativos entre los grupos B y C, sobre todo por el bajo número de infecciones en estos grupos.

Entre los pacientes de los grupos B y C no se encontraron manifestaciones secundarias como consecuencia del uso del levamisol. En algunas publicaciones se señalan vómitos, náuseas, intolerancia digestiva, etc. También se han encontrado casos de agranulocitosis siguiendo al tratamiento con dicha droga, pero de todos modos son complicaciones muy poco frecuentes<sup>(13, 17, 40)</sup>. Es de destacar que en nuestro ensayo el levamisol se usó en dosis normales pero por poco tiempo (entre 4 y 6 semanas en cada paciente), hecho que puede explicar la ausencia de manifestaciones secundarias en los casos tratados.

## CONCLUSIONES

Las infecciones de las heridas operatorias ha sido y es un problema que preocupa permanentemente al cirujano. Los índices de incidencia de dicha patología varía ampliamente con cada autor, de acuerdo a la procedencia de los casos analizados. Puede decirse que en los centros modernos se acepta que un 2% de las heridas limpias y un 14% de las limpias contaminadas se infecten.

Nuestros resultados, coincidentes en términos generales con la evaluación primaria efectuada por Olivera<sup>(32)</sup> en nuestro me-

dio, indican que las heridas operatorias consideradas limpias se infectan unas 10 veces más en comparación con los datos aportados por Cruse y Foord<sup>(14)</sup>. Por su parte, las heridas limpias contaminadas presentaron un índice de infección que es el doble del señalado por dichos autores.

Cuando similares pacientes quirúrgicos fueron sometidos en pre y postoperatorio al tratamiento inmunoestimulador con levamisol y Vacuna Antiptiógena o con levamisol solo, la incidencia de infecciones disminuyó francamente. Las cifras globales muestran que ellas ocurrieron en el 11% de los casos en comparación al 22% del grupo testigo.

Analizando por separado las heridas limpias y las limpias contaminadas en los grupos inmunoestimulados y en el testigo, puede afirmarse, en términos generales, que también se mantiene una incidencia doble de infecciones en el grupo no estimulado.

Basándonos en estos resultados postulamos que el tratamiento inmunoestimulante fue de utilidad en la población hospitalaria analizada, ya que disminuyó significativamente la incidencia de infecciones en las heridas operatorias. Sin embargo, no podemos concluir sobre la existencia de diferencias en el empleo de levamisol más Vacuna Antiptiógena o del levamisol solo. Para ello son necesarios nuevos estudios capaces de discriminar los beneficios de una y otra terapéutica.

Los hallazgos clínicos señalados estuvieron estrechamente correlacionados con el estado inmunológico de los pacientes. Y así, los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, también evolucionaron significativamente diferente en los grupos estimulados y en el grupo testigo, mostrando los primeros una alta tasa de pacientes positivos en el postoperatorio como consecuencia del mejoramiento de la respuesta inmunológica lograda por el o los inmunomoduladores empleados en estos grupos.

Finalmente, con respecto a las complicaciones que pueden aparecer con el uso del levamisol, debemos señalar que posiblemente por haberlo usado por cortos espacios de tiempo en cada paciente, no registramos ningún caso con efectos colaterales adversos, como los señalados por algunos autores<sup>(13, 17, 40)</sup>. El levamisol a la dosis de 150 mg/día por 3 días consecutivos durante 4 a 6 semanas fue siempre bien tolerado, tanto desde el punto de vista digestivo como hematológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALEXANDER J.: Papel de los mecanismos de defensa del huésped en infecciones quirúrgicas. *Clin. Quir. Norte Am.*, 60: 105, 1980.
- ALEXANDER J., GOOD R.: Test for cellular function in immunity. In: *Fundamentals of Clinical Immunology*. Philadelphia. W.B. Saunders, 1977, p. 137.
- ALEXANDER J., GOOD R.: Infections. In: *Fundamentals of Clinical Immunology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1977, p. 165.
- ALEXANDER J., MEAKINS J.: Periodic variation in the antibacterial function of human neutrophils and its relationship to sepsis. *Ann. Surg.*, 173: 206, 1971.
- ALTEMEIER W.: Perspectivas en las infecciones quirúrgicas. *Clin. Quir. Norte Am.*, 60: 5, 1980.
- ALTEMEIER W., TODD J., INGE W.: Gram-negative septicemia: A growing threat. *Ann. Surg.*, 166: 530, 1967.
- BALCH C.: Recent advances in human cellular immunobiology. *Surg. Clin. North Am.*, 59: 235, 1979.
- BATES S., SUEN J., TRANUM B.: Immunological skin testing and interpretation. A plea for uniformity. *Cancer*, 43: 2306, 1979.
- BELLANTI J.: Mechanisms of immunity to bacterial diseases. In: *Immunology II*. Philadelphia. W.B. Saunders, 1978, p. 370.
- BERNARD H., COLE W., GRAVENS D.: Reduction of iatrogenic bacterial contamination in operating rooms. *Ann. Surg.*, 165: 609, 1967.
- BURNET F.: Immunological surveillance. N. York, Pergamon, 1970.
- BURNET F., FENNER F.: The production of antibodies. 2ª ed. N. York, MacMillan, 1949.
- COLIZZA S., BAGOLAN P., DI PAOLA M.: Side effects to levamisole given to neoplastic patients as adjuvant to surgery: a new case of agranulocytosis. *J. Surg. Oncol.* 16: 259, 1981.
- CRÙSE P., FOORD E.: Epidemiología de las infecciones de heridas. Estudio durante 10 años de 62.939 heridas. *Clin. Quir. Norte Am.*, 60: 25, 1980.
- DASCHNER F., LANGMAACK H., ANDRE H., BEUCHEL V., GULATZ H., SAAL E.: Infecciones hospitalarias en una clínica Universitaria. Análisis prospectivo de 39.802 pacientes. *Med. Alemana*, 22: 2509, 1981.
- DE CREE J., VERHAEGEN H., DE COCK W.: Treatment of 6 cases of recurrent infections by levamisole. *Janssen Pharm., Clin. Res. Report on levamisole N° 23, march 1975*.
- DREW S., CARTER B., NATHANSON D., TARASAKI P.: Levamisole associated neutropenia and autoimmune granulocytotoxins. *Ann. Rehum. Dis.*, 39: 59, 1980.
- FELLER I., RICHARDS K., PIERSON C.: Prevención de las infecciones postoperatorias. *Clin. Quir. Norte Am.*, 52: 1361, 1972.
- FISCHER G., OI V., KELLY J., PODGORE J., BASS J., WAGNER F.: Enhancement of host defense mechanisms against gram-positive pyogenic coecal infections with levo-tetramisole (levamisole) in neonatal rats. *Ann. Allergy*, 33: 193, 1974.
- GREGORIO L.: La infección quirúrgica. Su historia. Sus causas. *Profilaxis. Cir. Urug.*, 47: 290, 1977.
- HAAS R., THOMSEN R.: Coadyuvantes inmunológicos. *Med. Alemana*. II: 601, 1961.
- HIBBS J., REMINGTON J., STEWART C.: Modulation of immunity and host resistance by micro organisms. *Pharmacol. Ther.*, 8: 37, 1980.
- HOWARD R.: Effect of burn injury, mechanical trauma, and operation on immune defenses. *Surg. Clin. North Am.*, 59: 199, 1979.
- HOWARD J., SIMMONS R.: Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 139: 771, 1974.
- HUMPHREY J., WHITE R.: (Grupo Científico de la O.M.S. para el Estudio de los Coadyuvantes Inmunológicos). Coadyuvantes inmunológicos. Serie de Informes Técnicos, O.M.S., N° 595, Ginebra 1976.

26. JUBERT A., LEE E., HERSH E., McBRIDE C.: Effects of surgery anesthesia and intraoperative blood las on immunocompetence. *J. Surg. Res.*, 15: 399, 1973.
27. KAHAN B.: Surgical Immunology: Identification of immune elements and opportunities for intervention. *Adv. Surg.*, 14: 151, 1980.
28. KINT A., COUCKE C., VEERLINDEN E.: The treatment of recurrent herpes infections with levamisole. *Arch. Belg. Dermatol.*, 30: 167, 1974.
29. LINDER F., FORREST H.: The propagation of Lister's ideas. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 127: 1081, 1968.
30. LODS J., DUJARDIN P., HALPERN G.: Action of levamisole on antibody protection after vaccination with anti-typhoid and parathphoid A and B. *Ann. Allergy*, 34: 210, 1975.
31. McCREDIE J.: Antibody-dependent cellular cytotoxicity in critically ill surgical patients. *Surgery*, 88: 544, 1980.
32. OLIVERA D.: Comunicación personal, 1981.
33. PARK S., BRODY J., WALLACE H.: Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet*, 1: 53, 1971.
34. PIETSCH J., MEAKINS J.: The delayed hypersensitivity response Clinical application in surgery. *Can. J. Surg.*, 20: 15, 1977.
35. PIETSCH J., MEAKINS J.: Predicting infection in surgical patients. *Surg. Clin. North Am.*, 59: 185, 1979.
36. RAWLS G.: Infecciones postoperatorias de las heridas. *Progr. Ter. Clínica*, 12: 150, 1958
37. RENOUX G., RENOUX M.: Effect immunoestimulant d'un imidothiazole dans l'immunization des souris contre l'infection par *Brucella abortus*. *C.R. Seances Acad. Sci.*, 272: 349, 1971.
38. RENOUX G., RENOUX M.: Roles of the imidazole or thiol moiety on the ommunostimulant action of levamisole. In: *Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System U.S.A.* M.A. Chirigos Ed., Raven Press, 1977, p. 67.
39. SOLOMKIN J., JENKINS M., NELSON R., CHENOWETH D., SIMMONS R.: Neutrophil dysfunction of sepsis. II. Evidence for the role of complement activation products in cellular deactivation. *Surgery*, 90: 319, 1981.
40. SYMOENS J.: Levamisole, an antianergic chemotherapeutic agent: an overview. In: *Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System.* U.S.A., M.A. Chirigos Ed., Raven Press, 1977, p. 1.
41. TARPLEY J., CATALONA W., TWONWY P., CHRETIEN P.: Suppression of cellular immunity by anesthesia and operation. *J. Surg. Res.*, 22: 195, 1977.
42. VAN EYGEN M., ZNAMENSKY P., HECK F., RAYMAEKERS I.: Levamisole in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children. *Lancet*, 1: 382, 1976.
43. WAKSMAN B.: Cellular hypersensitivity and immunity: inflammation and cytotoxicity. In: *Parker: Clinical Immunology.* Philadelphia. W.B. Saunders, 1980, p. 173.