



Revisión sistemática

El ambiente de la herida, la virulencia microbiana y la infección postoperatoria: lecciones prácticas para el cirujano

John C. Alverdy

Profesor de Cirugía, Departamento de Cirugía, Universidad de Chicago, Chicago, Illinois, Estados Unidos de América

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2018

Aceptado el 27 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Infección de la herida

Virulencia

Hiperoxigenación

Oxígeno

Bacterias

Infección del sitio quirúrgico

RESUMEN

El desarrollo de infecciones postoperatorias representa una grave complicación que puede tener un alto precio y llegar a ser muy frustrante para los profesionales de la cirugía. Por ello, los cirujanos han adoptado diversos métodos para prevenirlas, como el uso de antibióticos, métodos de esterilización de la piel, soluciones para la irrigación con o sin antisépticos, así como técnicas que minimicen el trauma en los tejidos. Sin embargo, en la cirugía electiva la gran mayoría de las infecciones de herida son imposibles de predecir.

En esta revisión discutimos los conceptos emergentes sobre la patogénesis en las infecciones de herida y analizamos la influencia que tiene el medio ambiente de la herida en la activación de las bacterias que expresan un fenotipo nocivo o virulento. Basándonos en estos conceptos emergentes, buscamos ofrecer al cirujano la evidencia a nivel molecular que explique la razón por la cual algunos métodos de protección de la herida quirúrgica son efectivos, mientras que otros no.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The wound environment, microbial virulence and postoperative infection: Practical lessons for the surgeon

ABSTRACT

For the practicing surgeon, the development of a postoperative wound infection represents a major complication that can be both costly and disabling. As a result, surgeons apply multiple methods of prevention including skin decontamination, use of antibiotics, irrigation with or without antiseptics and meticulous use of technique. In elective surgery, however, most wound infections cannot be predicted.

In this review we discuss emerging concepts in wound infection pathogenesis and include a discussion on how the wound environment may directly activate bacteria to express a more harmful or virulent phenotype. Based on these emerging concepts, we

Keywords:

Wound infection

Virulence

Hyperoxygenation

Oxygen

Bacteria

Surgical site infection

provide the practicing surgeon with molecular level evidence to explain why some methods of wound infection protection may be useful while others are not.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las bacterias se encuentran presentes en cada ámbito laboral del cirujano y tienen la capacidad de comprometer y/o perjudicar potencialmente la recuperación de un paciente. Los cirujanos son conscientes de esta realidad y, a pesar de sus constantes esfuerzos, la contaminación de la herida, el peritoneo y otros tejidos estériles ocurre regularmente durante la cirugía. Sin embargo, llama la atención el hecho de que la infección ocurre muy esporádicamente después de la cirugía y que no se correlaciona necesariamente con el grado de contaminación intraoperatoria¹⁻³. Por ejemplo, es ya bien conocido que incluso cuando las heridas quirúrgicas presentan un cultivo negativo al final de la operación, una infección de la herida puede ocurrir posteriormente a ella¹⁻³. Por el contrario, también se ha determinado que en la mayoría de los casos, cuando el cultivo de la herida quirúrgica es positivo al final de una operación, rara vez se desarrolla una infección clínica¹⁻³. Entonces, ¿cómo podemos aceptar estas observaciones opuestas cuando la mayoría de los cirujanos consideran axiomático que las infecciones de la herida se desarrollan como resultado de la contaminación intraoperatoria?

En este estudio desarrollaremos la idea del entorno de la herida quirúrgica como un factor de gran relevancia, capaz de variar la virulencia de las bacterias contaminantes, logrando así excluir o causar la infección clínica de la herida.

En este estudio discutiremos y argumentaremos que la infección de la herida no es simplemente el resultado del exceso de contaminación bacteriana patógena en un portador inmune comprometido, sino que es una situación en la que las bacterias se activan para expresar su virulencia en respuesta a un entorno particular de la herida, que les permite superar los mecanismos inmunes del portador. Los principales factores dentro de la herida que impulsan la expresión de la virulencia de las bacterias son las «señales» de activación local liberadas como resultado de la isquemia, la lesión y los factores compensadores del portador, producidos a partir de los aspectos fisiológicos y traumáticos de la lesión quirúrgica.

Este trabajo pretende ofrecer al cirujano los aspectos prácticos implícitos que le sirvan de herramienta para minimizar estos factores, considerando enfoques que puedan mitigar la liberación y, por lo tanto, la presencia de los factores ambientales locales que favorecen la patogénesis de la infección de la herida.

¿Qué son las «señales» ambientales y cómo se liberan?

Es ya bien conocido el hecho de que las bacterias han desarrollado mecanismos complejos de procesamiento de información para «detectar» cambios en el entorno local y «responder» así con mayor virulencia⁴. Para que las bacterias

puedan crecer y prosperar en ambientes hostiles, como cuando los nutrientes son limitados, el procesamiento de la información les brinda una ventaja única para poder adherirse e invadir las células del portador y así obtener nutrientes⁵. Las señales ambientales que activan esta respuesta en las bacterias incluyen tanto «señales» fisicoquímicas como hierro, fosfato, aminoácidos, potencial redox, pH, etc., y los factores derivados del portador, como citocinas, opioides endógenos y productos liberados durante la isquemia⁶. Los receptores y las vías que median estos circuitos de «detección y respuesta» se integran en el sistema de señalización llamado *quorum sensing*, un método de activación de virulencia mediante el cual las bacterias pueden detectar su densidad de población y responder con mayor virulencia, aparentemente en la medida necesaria para superar el sistema inmune del portador⁷.

Dicha capacidad de detectar tanto el entorno como las características del portador y la densidad de su población ha equipado a las bacterias con un conjunto único de mecanismos para responder a circunstancias difíciles y complejas y mejorar así su estado físico (capacidad reproductiva)⁸. El portador, por otro lado, está dotado de manera similar para detectar la presencia de bacterias en sus células a través de receptores de reconocimiento de patógenos, algunos bien conocidos, como el sistema TLR4⁹. De esta manera, cuando las bacterias se acercan demasiado a las células del portador y se activan para invadirlas, las células del portador pueden desarrollar la respuesta contraria, produciendo moco y péptidos antimicrobianos y escogiendo células inmunes como los neutrófilos y los macrófagos¹⁰. Por lo tanto, los microbios y las células que las albergan coexisten continuamente en un estado de «confianza mutua verificable» mediante el cual pueden sentir la presencia de los demás agentes, entender su actividad biológica y mantener un estado de estabilidad molecular. El portador sabe que necesita alimentar su microbiota y la microbiota sabe que necesita metabolizar los nutrientes para mantener el estado de salud del portador, de quien depende su supervivencia.

Como resultado de este diálogo químico continuo, el portador y su microbiota desarrollan de manera también continuada la comprensión molecular de las necesidades de los demás, incluso en momentos de estrés, como durante los períodos de ayuno o el propio estrés fisiológico. En este estado de reciprocidad reside la clave común para mantener el estado de estabilidad o quiescencia molecular, adoptándola como estrategia a largo plazo para protegerse mutuamente. Aplicando la economía del comportamiento, los investigadores han conceptualizado recientemente la interacción entre microbioma y portador, como un mercado biológico donde hay bienes públicos que intercambiar, donde se recompensa el intercambio recíproco y se sanciona la acumulación de bienes públicos¹¹. De esta manera, cada parte mantiene a la otra «bajo control», para conservar así un comercio justo de bienes públicos.

Sin embargo, hay ciertos patógenos «miopes» que no se adaptan a las reglas del entorno¹², los cuales con un mínimo estímulo pueden expresar rasgos de virulencia letales, conduciendo a infecciones fatales y potencialmente a la muerte del portador, del cual depende su supervivencia.

Existe una tendencia preocupante basada en que tales cepas, de las cuales muchas pueden ser resistentes a múltiples medicamentos, colonizan con más frecuencia a los pacientes con mayor riesgo por estar expuestos a múltiples niveles de atención médica, realización de biopsias, radioterapia, exposición a antibióticos, etc. En tales casos, cuando el microbioma normal se agota por el uso prolongado de antibióticos, estas cepas altamente patógenas pueden causar infecciones potencialmente mortales^{13,14}.

Sería de gran utilidad saber si tales cepas están presentes en cirugías prolongadas y de alto riesgo, en pacientes de alto riesgo, así como conocer el estado de su microbioma. Actualmente, se realizan esfuerzos para descolonizar a los pacientes de estas cepas altamente letales, mediante el trasplante de microbiota fecal¹⁴.

Para un cirujano es razonable que durante una operación habitual del tracto gastrointestinal pueda ocurrir una disrupción significativa de este frágil mercado biológico al imponer un período de ayuno antes de la cirugía, administrar laxantes y antibióticos, estableciendo dieta absoluta después de la operación para luego permitirle comer únicamente alimentos procesados durante los días de recuperación.

Aunque en este escenario la medida en que se afecta el equilibrio molecular se mantiene desconocida, es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes se recuperan de una cirugía mayor sin infecciones. Se supone que sus microbiomas vuelven a la normalidad y nuevamente participan en el mantenimiento de la salud de su portador. Sin embargo, en otras circunstancias, las bacterias patógenas pueden vencer a la microbiota normal por los nutrientes, especialmente cuando el uso de antibióticos se prolonga y la nutrición oral se retrasa. Si el portador permanece estresado desde el punto de vista fisiológico y continúa liberando factores (es decir, «señales») en el entorno local, estas bacterias patógenas pueden ser advertidas de invadir los tejidos del portador y así obtener nutrientes.

Para hacerlo, también deben expresar factores de virulencia que permitan suprimir y superar la respuesta inmunológica del huésped. Como respuesta contraria, las células del portador expresan mediadores inflamatorios, lo que da lugar a una situación en la que la virulencia bacteriana y la inflamación del portador se enfrentan entre sí, convirtiéndose en patológico el proceso normal de curación¹⁵.

Nuestro laboratorio ha identificado varios elementos clave dentro del intercambio microbioma-portador, determinando así que entre ambos existe un estado de quiescencia molecular frente a un estado de confrontación molecular. Evidenciamos 3 clases principales de factores derivados del portador que se liberan durante la lesión quirúrgica y que activan directamente las bacterias para expresar una mayor virulencia¹⁶.

Curiosamente, se observó que las condiciones de fosfato extracelular bajo activaban la virulencia en *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos a través del ya bien descrito sensor de membrana PsTs. Cuando se agota el fosfato

extracelular, la virulencia de *P. aeruginosa* aumenta aún más en presencia de las moléculas de señalización derivadas del portador, pero cuando el fosfato es abundante, la *P. aeruginosa* no responde a estos factores del portador. Establecimos una conexión entre la señalización bacteriana por fosfato y la activación a través del *quorum sensing*¹⁷.

La lectura simple aquí sería que cuando las bacterias obtienen los nutrientes que necesitan, no responden a las señales compensatorias del portador y no activan una respuesta de virulencia¹⁸.

Esta línea de investigación puede tener aplicaciones prácticas para nuestros pacientes al considerar cómo funcionan los programas de recuperación postoperatoria multimodal, garantizando óptimos resultados. Un mecanismo por el cual estos programas podrían reducir la infección es simplemente promoviendo el concepto de ingesta precoz¹⁹. Los cirujanos han reconocido durante mucho tiempo que cuando el paciente se alimenta tempranamente en el curso postoperatorio se reduce la duración de la estancia hospitalaria. Dado que la señalización de fosfato es una señal universal a la que la mayoría de las bacterias responden de manera similar a la *P. aeruginosa*, mantener los niveles de fosfato intestinal durante la lesión quirúrgica iniciando la alimentación temprana puede ser un enfoque lógico para mejorar el resultado general.

La cirugía mínimamente invasiva utilizada como mecanismo de supresión de la virulencia microbiana y prevención de infecciones

Los cirujanos deben realizar todos los esfuerzos posibles para minimizar el estrés fisiológico durante una cirugía, al conocer que las bacterias pueden detectar y responder al estrés o lesión del portador mediante su capacidad para reunir, procesar y transducir las señales liberadas por los tejidos del mismo.

La cirugía mínimamente invasiva (CMI) es un claro ejemplo de innovación, demostrando la reducción de las infecciones y las complicaciones postoperatorias. Sin embargo, los mecanismos siguen siendo desconocidos.

Se sabe que la CMI reduce la liberación de citocinas, el dolor (es decir, la liberación de opioides endógenos), el sangrado (es decir, la isquemia) y tiene muchos otros beneficios, que a nivel molecular podrían minimizar la exposición total de las bacterias colonizadoras a los elementos que activan su virulencia^{20,21}. Además, el enfoque de la CMI en la mayoría de los casos produce como resultado una estancia más corta y una alimentación más temprana, que permite que las bacterias intestinales obtengan los nutrientes que necesitan.

La influencia de la CMI en el microbioma intestinal, hasta ahora desconocida, puede ser una ventaja importante de este enfoque y puede constituir un mecanismo responsable de su éxito general.

Se asume que la CMI reduce las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) al minimizar el tamaño de una herida y, por lo tanto, su exposición a los contaminantes ambientales. Sin embargo, es importante darse cuenta de que la CMI también minimiza el trauma local de la herida. Al existir menor trauma de la herida, se minimiza la liberación de los factores del

portador y, por lo tanto, incluso si las bacterias ingresan en este espacio, es menos probable que se activen.

El mismo mecanismo se produce cuando los cirujanos emplean protectores de borde de la herida durante la cirugía abierta^{22,23}. Ciertos protectores distribuyen la presión de manera más uniforme en la herida y, por lo tanto, minimizan el trauma que los separadores metálicos retráctiles pueden provocar al causar la producción de una isquemia continua. Además, esta teoría se fundamenta en la observación de que los cultivos de heridas al final de una operación no se correlacionan con las tasas de infección de la herida.

El resultado de varios estudios observacionales indica que cuando los cultivos de las heridas son positivos después de una cirugía mayor abierta no son predictivos de una infección de la herida¹. En la mayoría de los casos (es decir, cerca del 100%) en que el cultivo de la herida quirúrgica es positivo antes de su cierre no se desarrolla una infección. En el caso poco frecuente de que se desarrolle una infección, la mayoría de las veces se debe a un organismo diferente al presente en el cierre de la herida. ¿Cómo es esto posible?

A pesar de la afirmación universal de que todas las infecciones postoperatorias de la herida se deben a la contaminación intraoperatoria, la evidencia de la que se dispone es débil o inexistente y los cirujanos se enfrentan al gran problema del «sesgo de confirmación» al respecto. Por ejemplo, es frecuente que se descarten y pasen por alto todos los casos en los que hubo una contaminación grave y no hubo ISQ (es decir, la mayoría de los casos); así como el recordar y hacer énfasis en los pacientes en los que la contaminación grave estuvo asociada a una ISQ (es decir, la minoría de los casos).

Un problema adicional está representado por el «sesgo de atribución», cuando se presenta el caso de una contaminación grave y, sin embargo, no se produce una ISQ, lo cual se atribuye al uso de irrigación, antibióticos y una buena técnica. En contraste, si se produce una ISQ después de una gran contaminación, a menudo se atribuye a factores relacionados con el paciente (mal estado nutricional, obesidad, tabaquismo, etc.). La falta de concordancia objetiva en tales estudios observacionales confirma el sesgo de que las infecciones de la herida ocurren como resultado de la contaminación intraoperatoria continua.

Nuestro laboratorio se ha propuesto estudiar los mecanismos de infección de la herida en relación con el trauma local y la isquemia, y la liberación de factores del portador en la herida. Usando *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), demostramos que sin isquemia local y lesión, la inoculación directa de estos patógenos en una herida abdominal en ratones no causa infección²⁴⁻²⁶. Sin embargo, se puede producir una infección en dichos ratones al crearse un traumatismo local e isquemia en la herida, lo cual resulta en la liberación de factores del portador, activando la virulencia bacteriana. Curiosamente, cuando los nutrientes clave (es decir, el hierro o el fosfato) se colocan directamente en la herida, las infecciones de la herida no se producen porque sus mecanismos de virulencia son silenciados molecularmente. Analizados en conjunto, dichos datos evidencian que no todas las infecciones de la herida suceden como producto de la exposición bacteriana intraoperatoria directa; son necesarios otros factores y es probable que el contexto ambiental

sea mucho más importante de lo que se reconoció inicialmente.

Recientemente presentamos la idea de la «hipótesis del caballo de Troya» de las ISQ²⁶. En nuestro estudio, probamos la hipótesis de que las bacterias que colonizan asintóticamente la mucosa intestinal, como el SARM, pueden ser absorbidas por los neutrófilos, ingresar al torrente sanguíneo y viajar desapercibidas a algún sitio de la herida quirúrgica, contribuyendo a desarrollar la infección. En este estudio, observamos que en el proceso de cicatrización, una herida quirúrgica es un quimioatrayente de neutrófilos. Si los neutrófilos que transportan bacterias como el SARM terminan viajando hacia la herida, pueden infectarla liberando el SARM en el sitio de la herida. El grado de lesión de la herida, junto con la liberación concomitante de factores bacterianos de activación del portador, aumentará su atracción por los neutrófilos. Por lo tanto, es posible que las bacterias que colonizan las criptas intestinales, los dientes, los pulmones, etc., puedan ser captadas por un neutrófilo local, ingresen en el torrente sanguíneo y luego viajen silenciosamente a lo largo de una ruta química y terminen en una herida traumatizada remota con respecto al sitio inicial en el que los neutrófilos ingieren las bacterias. Dependiendo del contexto ambiental, los neutrófilos pueden adherirse y liberar su carga microbiana en los tejidos donde crecen y causan una infección. Este mecanismo podría explicar por qué ciertas ISQ ocurren en la fase tardía de la recuperación de la cirugía y con frecuencia son causadas por bacterias como *S. aureus* o *Enterococcus faecalis*, que son consideradas hoy en día las 2 causas más comunes de las ISQ tras una cirugía gastrointestinal²⁷.

La hiperoxigenación como método para prevenir infecciones de heridas: éxito inexplicable y fracaso inexplicable

Múltiples evidencias apuntan a que las heridas expuestas a largos períodos de isquemia son más vulnerables a la infección²⁸. Bajo circunstancias electivas, tanto los cirujanos como el anestesiólogo hacen todo lo posible para prevenir la isquemia de la herida, proporcionando líquidos, manteniendo la perfusión y evitando la hipoxemia. De manera consistente con esta práctica, se toma en cuenta que los factores de riesgo para ISQ incluyen la hipoxia, la hipotensión y la perfusión inadecuada. La práctica de la hiperoxigenación ha surgido como un mecanismo para reducir aún más las ISQ, a partir del pensamiento lógico de que si «algo es bueno, en mayor cantidad, deberá ser mejor». Sin embargo, puede ser difícil demostrar su beneficio en una era en la que la descontaminación de la piel, el mantenimiento de la perfusión y el uso de antibióticos es posible. Conociendo que demasiado oxígeno puede ser tan perjudicial como demasiado poco, los investigadores han desarrollado la teoría lógica de que la hiperoxigenación disminuirá las tasas de ISQ, a pesar de tener poca o ninguna comprensión molecular de su efecto a nivel de la herida o del microbioma.

Curiosamente, los resultados de los ensayos de hiperoxigenación (es decir, 80% de oxígeno durante y 2 h después de una cirugía mayor) se han mezclado desde su inicio. Los primeros ensayos principales fueron positivos²⁹, mientras que

los últimos fueron negativos³⁰. Recientemente, un grupo ha publicado de forma independiente lo que parecían ser resultados altamente prometedores, que luego fueron cuestionados, forzando así la retirada del artículo³¹. Quizá sea el momento de analizar, no solo la base científica sobre la cual se formuló esta hipótesis, sino también el motivo por el cual los investigadores eligieron el 80% de oxígeno como el objetivo terapéutico. Más allá del alcance de este estudio, una revisión de los previos a la práctica del oxígeno suplementario para reducir las ISQ proporcionaría evidencia de que la práctica del oxígeno suplementario no solo fue mal concebida, sino que fue diseñada según una lógica empírica³². Como se mencionó anteriormente, los investigadores dedujeron que siendo la hipoxia de la herida un factor de riesgo para la infección, la hiperoxigenación al 80% debería prevenir e incluso reducir el riesgo de infección. Lo que los investigadores no consideraron fue la dosis precisa de oxígeno necesaria para alcanzar este punto final y el posible efecto nocivo de la hiperoxia en el entorno de la herida y el microbioma.

En respuesta a la creciente preocupación de que los mecanismos por los cuales el oxígeno suplementario reduce la infección siguen siendo desconocidos, Qadan et al. demostraron que el 80% de oxígeno administrado en humanos ejerce un efecto positivo en la función de las células inmunitarias, así como da el resultado de un aumento del 87% en especies de oxígeno reactivo (EOR)³³. Quizás los investigadores que promueven el uso de un 80% de oxígeno durante la cirugía no consideran el bien conocido efecto de las EOR sobre la virulencia bacteriana^{34,35}. Las bacterias están equipadas con reguladores redox de respuesta que «detectan» la presencia de EOR y «responden» secretando superóxido dismutasa, una enzima que desactiva las EOR, y expresan la virulencia como respuesta contraria³⁶.

Continúa siendo desconocido el efecto que esto podría tener en el equilibrio general de un cierto tejido entre la virulencia bacteriana y la capacidad de respuesta inmune.

Sin embargo, este mecanismo podría contribuir al fracaso de la suplementación con oxígeno al 80% para reducir las tasas de infección y podría ser el responsable de los resultados de los ensayos clínicos en los que se observa un aumento de la tasa de infección con oxígeno suplementario. Desafortunadamente, todos estos ensayos carecen de identificación específica tanto de las infecciones como de cualquier análisis molecular del efecto del 80% sobre la liberación de las EOR y la expresión de virulencia bacteriana.

Como resultado, hasta que el mecanismo y los efectos potencialmente dañinos del oxígeno suplementario durante la cirugía se estudien más adecuadamente, esta práctica continuará siendo tema de controversia y careciendo de pruebas suficientes para ser recomendada.

Eliminación de opioides como método para suprimir la expresión de la virulencia microbiana y prevenir infecciones de heridas

Durante mucho tiempo se ha reconocido que los opioides, tanto cuando se administran como medicamentos como cuando se liberan de manera endógena por estrés, pueden suprimir el sistema inmunológico³⁷. Tradicionalmente, la

relación entre opioides e infección quirúrgica se ha explicado debido al efecto de los mismos en el sistema inmunológico³⁸. Para los cirujanos, el uso de opioides puede tener un efecto adverso en la motilidad intestinal, prolongar la hospitalización y, por lo tanto, incrementar el riesgo de una infección nosocomial. Nuestro laboratorio ha demostrado que los opioides como la dinorfina (opioides de liberación endógena), así como los agentes administrados de forma exógena, como la morfina y el fentanilo, pueden activar directamente las bacterias para expresar un fenotipo más virulento y letal^{39,40}. Principalmente como resultado de observaciones clínicas, los programas de recuperación postoperatoria multimodal han recomendado la limitación del uso de opioides en pacientes durante el período postoperatorio^{41,42}. Sin embargo, ahora existe evidencia significativa a nivel molecular para justificar el rechazo de la utilización de los opioides durante y después de la cirugía, dentro de lo posible. Por ejemplo, la evidencia directa a nivel molecular de que los opioides ejercen sus efectos de motilidad no deseados a través de bacterias intestinales se ha publicado recientemente e involucra al microbioma intestinal⁴³. Se puede observar evidencia indirecta de este efecto en pacientes tratados previamente a la cirugía con antibióticos orales no absorbibles que demuestran una baja incidencia de íleo⁴⁴. Por último, los estudios que estratifican a los pacientes con quemaduras por edad, así como el porcentaje de área de la superficie quemada, han demostrado que al privar al paciente del uso de opioides, las tasas de infección son más bajas en las heridas⁴⁵. Esto demuestra que incluso a nivel de la herida, el uso de opioides puede propiciar un entorno vulnerable a la infección. Como tal, la justificación para evitar los opioides cuando es posible durante y después de la cirugía está bien respaldada tanto a nivel mecánico como por estudios clínicos, y generalmente se recomienda.

Evidencia insuficiente para apoyar el uso de irrigación de heridas, polvos antibióticos y esponjas antibióticas de colágeno

Dada la creciente evidencia de que el entorno de la herida juega un papel determinante en la predisposición a la infección, ya sea por hipoxia o por la presencia de factores en los tejidos del portador que pueden inducir virulencia bacteriana o la contaminación bacteriana derivada del «mecanismo del caballo de Troya», los cirujanos continúan apoyando prácticas que tengan el potencial de esterilizar de forma duradera la herida. Estos enfoques han incluido la irrigación de heridas con antibióticos, gluconato de clorhexidina, lavado a presión con antimicrobianos y el uso de sistemas de administración continua (por ejemplo, polvos o esponjas de colágeno). Para nuestra sorpresa, no solo ninguno de estos enfoques ha sido eficaz en la prevención de infecciones de la herida, sino que en realidad, en algunos casos se ha asociado a un aumento de las tasas de infección de la herida⁴⁶.

Aunque parece contradictorio que dichos enfoques conduzcan al aumento en la tasa de infección de heridas, al considerar el efecto de su entorno en la expresión de la virulencia bacteriana, se comprueba la viabilidad molecular.

Por ejemplo, en un amplio ensayo clínico en pacientes sometidos a cirugía colorrectal abierta se colocó una esponja de colágeno con gentamicina en la herida, y se comparó con un grupo al que no se le aplicó tratamiento²⁷. Las infecciones de la herida fueron mayores en el grupo al que se le colocó la esponja de colágeno y gentamicina, presentando una mayor incidencia de patógenos resistentes a los antibióticos.

En un estudio de pacientes sometidos a cirugía electiva de la columna vertebral se aplicó vancomicina en polvo en la herida, resultando en una tasa de infección de la herida más alta de la esperada (2,83%), principalmente debido a infecciones por gramnegativos y polimicrobianas⁴⁷. El lavado a presión está asociado con una mayor tasa de infección de la herida en algunos estudios, y también la irrigación antibiótica de la herida parece tener un efecto débil o nulo en la reducción de las tasas de infección de la herida⁴⁶.

Si bien la aplicación de antibióticos en la herida en riesgo parece lógica, el fracaso de estos ensayos ameritan una explicación más profunda. Es posible que las medidas anteriores alteren el entorno de la herida de alguna manera, ya sea modificando su microbioma, provocando la liberación de factores bacterianos de activación del portador o promoviendo el «mecanismo del caballo de Troya» al esterilizar la herida, y reduciendo la exclusión competitiva de microbios transitorios que ingresan en la herida. Muchas de las hipótesis anteriores pueden ser probadas formalmente en estudios clínicos, ya que el estado actual de la tecnología permite medir tanto los factores de la herida como los genes y metabolitos microbianos. Es fundamental contar con equipos de microbiólogos, genetistas, clínicos, cirujanos e investigadores, así como pacientes con riesgo de infección postoperatoria grave. De este modo, una perspectiva más molecular del problema de las infecciones de la herida permitiría indicar nuevos enfoques antivirulentos para la profilaxis de la infección en muchos de los procedimientos quirúrgicos.

Conclusiones

Tradicionalmente, los cirujanos intentan seguir los principios fundamentales de la buena práctica médica, que incluyen la disección escrupulosa, la economía del movimiento, la atención meticulosa a la técnica, la minimización del sangrado, el uso de técnicas mínimamente invasivas, la alimentación enteral temprana y la limitación de los opioides. Como resultado de estos esfuerzos, las tasas de infección dentro de los centros de renombre a nivel mundial parecen ser históricamente bajas.

Comprender los mecanismos por los cuales estas prácticas son efectivas a nivel molecular puede potencialmente lograr la reducción de las tasas de infección, especialmente a medida que los cirujanos avanzan en sus técnicas y asumen mayores retos. Considerar la expresión de la virulencia bacteriana como un factor clave no reconocido en la patogénesis de las ISQ permitirá el descubrimiento de enfoques no antibióticos para prevenirlas. Dichos enfoques novedosos podrían limitar la aparición de la resistencia a los antibióticos, un problema creciente que enfrentan los cirujanos encargados de los pacientes de mayor riesgo. Hoy en día se cuenta con la tecnología para mejorar nuestra comprensión de la patogé-

nesis molecular de la ISQ y minimizar el riesgo para nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Predictors of intraoperative-acquired surgical wound infections. *J Hosp Infect.* 1991;18 Suppl A:289-98. PubMed PMID: 1679795.
- Gelalis ID, Arnaoutoglou CM, Politis AN, Batzaleksis NA, Katonis PG, Xenakis TA. Bacterial wound contamination during simple and complex spinal procedures. A prospective clinical study. *Spine J.* 2011;11:1042-8. PubMed PMID: 22122837.
- Ghobrial GM, Thakkar V, Andrews E, Lang M, Chitale A, Oppenlander ME, et al. Intraoperative vancomycin use in spinal surgery: Single institution experience and microbial trends. *Spine.* 2014;39:550-5. PubMed PMID: 24480966.
- Alverdy JC, Krezalek MA. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis. *Crit Care Med.* 2017;45:337-47. PubMed PMID: 28098630. PubMed Central PMCID: 5245179.
- Alverdy JC, Luo JN. The influence of host stress on the mechanism of infection: Lost microbiomes, emergent pathobiomes, and the role of interkingdom signaling. *Front Microbiol.* 2017;8:322. PubMed PMID: 28303126. PubMed Central PMCID: 5332386.
- Porcheron G, Schouler C, Dozois CM. Survival games at the dinner table: Regulation of Enterobacterial virulence through nutrient sensing and acquisition. *Curr Opin Microbiol.* 2016;30:98-106. PubMed PMID: 26871481.
- Roux A, Payne SM, Gilmore MS. Microbial telesensing: Probing the environment for friends, foes and food. *Cell Host Microbe.* 2009;6:115-24. PubMed PMID: 19683678.
- Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20:131-7. PubMed PMID: 27997410.
- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science.* 1998;282:2085-8. PubMed PMID: 9851930.
- Groisman EA, Mouslim C. Sensing by bacterial regulatory systems in host and non-host environments. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4:705-9. PubMed PMID: 16894339.
- Kiers ET, Duhamel M, Beesetty Y, Mensah JA, Franken O, Verbruggen E, et al. Reciprocal rewards stabilize cooperation in the mycorrhizal symbiosis. *Science.* 2011;333:880-2. PubMed PMID: 21836016.
- Wilder CN, Diggie SP, Schuster M. Cooperation and cheating in *Pseudomonas aeruginosa*: The roles of the las, rhl and pqs quorum-sensing systems. *ISME J.* 2011;5:1332-43. PubMed PMID: 21368905. PubMed Central PMCID: 3146268.
- Montassier E, Al-Ghalith GA, Ward T, Corvec S, Gastinne T, Potel G, et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection. *Genome Med.* 2016;8:49. PubMed PMID: 27121964. PubMed Central PMCID: 4848771.
- Innes AJ, Mullish BH, Fernando F, Adams G, Marchesi JR, Apperley JF, et al. Faecal microbiota transplant: A novel

- biological approach to extensively drug-resistant organism-related non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1452-4. PubMed PMID: 28714946.
15. Alverdy JC. Microbiome medicine: This changes everything. *J Am Coll Surg*. 2018;226:719-201. PubMed PMID: 29505823. PubMed Central PMCID: 5924601.
 16. Alverdy JC, Hyoju SK, Weigerinck M, Gilbert JA. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *Br JSurg*. 2017;104:e14-23. PubMed PMID: 28121030.
 17. Zaborin A, Romanowski K, Gerdes S, Holbrook C, Lepine F, Long J, et al. Red death in *Caenorhabditis elegans* caused by *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:6327-32. PubMed PMID: 19369215. PubMed Central PMCID: 2669342.
 18. Zaborin A, Gerdes S, Holbrook C, Liu DC, Zaborina OY, Alverdy JC. *Pseudomonas aeruginosa* overrides the virulence inducing effect of opioids when it senses an abundance of phosphate. *PLoS One*. 2012;7:e34883. PubMed PMID: 22514685. PubMed Central PMCID: 3325935.
 19. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: A review. *JAMA Surg*. 2017;152:292-8. PubMed PMID: 28097305.
 20. Schietroma M, Carlei F, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, Lygidakis NJ, et al. A comparison of serum interleukin-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1595-9. PubMed PMID: 15532785.
 21. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc*. 2003;17:242-6. PubMed PMID: 12399854.
 22. Kobayashi H, Uetake H, Yasuno M, Sugihara K. Effectiveness of wound-edge protectors for preventing surgical site infections after open surgery for colorectal disease: A prospective cohort study with two parallel study groups. *Dig Surg*. 2018;26:1-6. PubMed PMID: 29698971.
 23. Edwards JP, Ho AL, Tee MC, Dixon E, Ball CG. Wound protectors reduce surgical site infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2012;256:53-9. PubMed PMID: 22584694.
 24. Kim M, Christley S, Khodarev NN, Fleming I, Huang Y, Chang E, et al. *Pseudomonas aeruginosa* wound infection involves activation of its iron acquisition system in response to fascial contact. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78:823-9. PubMed PMID: 25807409. PubMed Central PMCID: 4376013.
 25. Fleming ID, Krezalek MA, Belogortseva N, Zaborin A, Defazio J, Chandrasekar L, et al. Modeling *Acinetobacter baumannii* wound infections: The critical role of iron. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82:557-65. PubMed PMID: 28030490. PubMed Central PMCID: 5322184.
 26. Krezalek MA, Hyoju S, Zaborin A, Okafor E, Chandrasekar L, Bindokas V, et al. Can methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* silently travel from the gut to the wound and cause postoperative infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis" *Ann Surg*. 2018;267:749-58. PubMed PMID: 28187042.
 27. Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, Fleshman JW, Lin M, Garg J, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1038-49. PubMed PMID: 20825316.
 28. Kurz A, Kopyeva T, Suliman I, Podolyak A, You J, Lewis B, et al. Supplemental oxygen and surgical-site infections: An alternating intervention controlled trial. *Br J Anaesth*. 2018;120:117-26. PubMed PMID: 29397118.
 29. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 2000;342:161-7. PubMed PMID: 10639541.
 30. Podolyak A, Sessler DI, Reiterer C, Fleischmann E, Akca O, Mascha EJ, et al. Perioperative supplemental oxygen does not worsen long-term mortality of colorectal surgery patients. *Anesth Analg*. 2016;122:1907-11. PubMed PMID: 27195634.
 31. Schietroma M, Piccione F, Cecilia EM, Carlei F, de Santis G, Sista F, et al. RETRACTED: How does high-concentration supplemental perioperative oxygen influence surgical outcomes after thyroid surgery? A prospective, randomized, double-blind, controlled, monocentric trial. *J Am Coll Surg*. 2015;220:921-33. PubMed PMID: 25840543.
 32. Munoz-Price LS, Sands L, Lubarsky DA. Effect of high perioperative oxygen supplementation on surgical site infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1465-72. PubMed PMID: 23899687.
 33. Qadan M, Akca O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC Jr. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2009;144:359-66. discussion 66-7. PubMed PMID: 19380650.
 34. Fillat MF. The FUR (ferric uptake regulator) superfamily: Diversity and versatility of key transcriptional regulators. *Arch Biochem Biophys*. 2014;546:41-52. PubMed PMID: 24513162.
 35. Hillion M, Antelmann H. Thiol-based redox switches in prokaryotes. *Biol Chem*. 2015;396:415-44. PubMed PMID: 25720121. PubMed Central PMCID: 4438307.
 36. Reese AT, Cho EH, Klitzman B, Nichols SP, Wisniewski NA, Villa MM, et al. Antibiotic-induced changes in the microbiota disrupt redox dynamics in the gut. *eLife*. 2018;7:e35987. PubMed PMID: 29916366. PubMed Central PMCID: 6008 055.
 37. Wang X, Loram LC, Ramos K, de Jesus AJ, Thomas J, Cheng K, et al. Morphine activates neuroinflammation in a manner parallel to endotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:6325-30. PubMed PMID: 22474354. PubMed Central PMCID: 3341002.
 38. Wang J, Barke RA, Charboneau R, Schwendener R, Roy S. Morphine induces defects in early response of alveolar macrophages to *Streptococcus pneumoniae* by modulating TLR9-NF-kappa B signaling. *J Immunol*. 2008;180:3594-600. PubMed PMID: 18292587.
 39. Babrowski T, Holbrook C, Moss J, Gottlieb L, Valuckaite V, Zaborin A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration. *Ann Surg*. 2012;255:386-93. PubMed PMID: 21989372. PubMed Central PMCID: 3258463.
 40. Zaborina O, Lepine F, Xiao G, Valuckaite V, Chen Y, Li T, et al. Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog*. 2007;3:e35. PubMed PMID: 17367209. PubMed Central PMCID: 1828698.
 41. King AB, Spann MD, Jablonski P, Wanderer JP, Sandberg WS, McEvoy MD. An enhanced recovery program for bariatric surgical patients significantly reduces perioperative opioid consumption and postoperative nausea. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:849-56. PubMed PMID: 29555468.
 42. Morales Soriano R, Esteve Perez N, Tejada Gavela S, Cuadrado Garcia A, Rodriguez Pino JC, Moron Canis JM, et al. Outcomes of an enhanced recovery after surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Cir Esp*. 2015;93:509-15. PubMed PMID: 26072690.
 43. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. *Sci Rep*. 2018;8:3596. PubMed PMID: 29483538. PubMed Central PMCID: 5827657.

44. Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;262:416–25. discussion 23-5. PubMed PMID: 26258310.
45. Schwacha MG. Opiates and the development of post-injury complications: A review. *Int J Clin Exp Med.* 2008;1:42–9. PubMed PMID: 19079686. PubMed Central PMCID: 2596335.
46. Owens BD, White DW, Wenke JC. Comparison of irrigation solutions and devices in a contaminated musculoskeletal wound survival model. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:92–8. PubMed PMID: 19122083.
47. Adogwa O, Elsamadicy AA, Sergesketter A, Vuong VD, Mehta AI, Vasquez RA, et al. Prophylactic use of intraoperative vancomycin powder and postoperative infection: An analysis of microbiological patterns in 1200 consecutive surgical cases. *J Neurosurg Spine.* 2017;27:328–34. PubMed PMID: 28665245.