

11209

87
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

DIVISION DE ENSEÑANZA



**USO DE ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES
DE OXIGENO EN LA SEPSIS PERITONEAL**



T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A
DR. MARIO ALEJANDRO ROMERO OSIO



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**USO DE ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES DE OXIGENO EN LA
SEPSIS PERITONEAL**

Autor

Dr. Mario Alejandro Romero Osio.

Tutor de tesis

Dr. Rafael Gutiérrez Vega. Director Médico HGM.

Colaboradores

Dra. Minerva Lazos Ochoa. Dpto. de Patología

Dr. Octavio Amancio Chassin. Dpto. de Epidemiología

DIC 94 304 01092


Dr Enrique Fernández Hidalgo

Titular del Curso de Cirugía General

Hospital General de México


Dr Rafael Gutiérrez Vega

Tutor de tesis.

Director Médico. Hospital General de México


Dra Minerva Lazos Ochoa

Colaborador de tesis.

Médico Adscrito Departamento de Patología


Dr Octavio Amancio Chassin

Colaborador de tesis

Médico Adscrito Departamento de Epidemiología

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESINTEGRADO

★ MAY 20 1996 ★

DIRECCION DE INVESTIGACION

Unidad de Epidemiología Clínica

FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

DEDICATORIAS

Con admiración y cariño a mi madre,
por la fuerza y el ejemplo
que en ella encuentro siempre.

A Xóchitl, por compartir conmigo
sueños y esperanzas, por tu amor,
gracias.

Dr. Rafael Gutiérrez Vega, con
infinito agradecimiento para usted
por compartir sus conocimientos y
experiencias con los residentes del
Hospital General de México, sin más
interés que el de formar buenos cirujanos.

Al Dr. Carlos Aquino Medina
quien nos mostró el espíritu,
carácter y hambre de saber
del verdadero cirujano.

AGRADECIMIENTOS

A las MVZ. Dras. Dulce María Del Moral y Yolanda Guzmán que con su buen humor, paciencia y dedicación, permitieron la realización de este trabajo.

Al Sr. César Augusto Bustos Medina por sus valiosas ideas y desinteresada colaboración. Mi más grande reconocimiento.

RESUMEN

La sepsis intraperitoneal, constituye una importante causa de morbimortalidad en el paciente quirúrgico a pesar de un manejo energético; el proceso inflamatorio necesario para la adecuada eliminación de el agente lesivo condiciona de igual manera daño a el mesotelio peritoneal a través de la liberación de radicales libres de oxígeno liberados por lo neutrófilos durante su activación, el uso de fármacos que limiten el daño causado por dichos radicales a el peritoneo podrian mejorar la evolución y sobrevida en la sepsis peritoneal.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 140 ratas Wistar de ambos sexos, con un peso de 200 a 400 gr. distribuidas de manera aleatoria en 7 grupos de estudio de 20 especímenes cada uno; a los que se practicó laparotomía media con ligadura de ciego y punción de el mismo. Para posteriormente aplicarse intraperitonealmente los siguientes fármacos a dosis terapéuticas, diluidos en sol salina al 0.9% hasta un volumen total de 2.5 cc. por dosis:

Grupo I - Solución Salina al 0.9%

Grupo II - Clindamicina y Gentamicina

Grupo III- Clonixinato de Lisina + Clindamicina y Gentamicina

Grupo IV- Ketorolaco+ Clindamicina y Gentamicina

Grupo V - Naproxeno + Clindamicina y Gentamicina

Grupo VI - Naloxona + Clindamicina y Gentamicina

Grupo VII- Piroxicam + Clindamicina y Gentamicina

Administrándose cada dosis con intervalos de 12 Hrs., hasta la muerte de los especímenes o el sacrificio de los mismos 10 días posteriores a la laparotomía.

realizándose necropsia y estudio histopatológico de cada uno de ellos, tomándose muestras del peritoneo en sitios ya establecidos (Cúpula diafragmática, correderas parieto-cólicas, y ciego adyacente al sitio de ligadura); estudiándose diferentes variables histopatológicas para determinar la severidad de la sepsis peritoneal.

RESULTADOS

El uso de antiinflamatorios no esteroideos no demostró mejorar la sobrevida ni los hallazgos histopatológicos de manera estadísticamente significativa; sin embargo la utilización de Naloxona como atrapador de radicales libres de oxígeno, mostró una mejoría de importancia estadística en los parámetros mencionados anteriormente.

El uso de naloxona por vía intraperitoneal se asoció a una menor incidencia de sepsis generalizada y así mismo una lesión menos intensa en la membrana peritoneal.

CONCLUSIONES

El uso de antiinflamatorios no esteroideos no mostró mejorar la sobrevida en la sepsis peritoneal.

La Naloxona limita de manera eficaz el daño al peritoneo producido por los neutrófilos, sin alterar la respuesta inflamatoria necesaria para el control y localización del proceso séptico, favoreciendo una mejor sobrevida y una mayor incidencia de sepsis localizada.

INDICE

DEDICATORIAS.....	i
AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN.....	iii
INDICE.....	v
INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACION.....	6
TIPO DE ESTUDIO.....	6
HIPOTESIS NULA	7
HIPOTESIS.....	7
HIPOTESIS ALTERNA.....	7
OBJETIVOS.....	7
MATERIAL Y METODO.....	8
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	15
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFIA	25
TABLAS	31
GRAFICAS.....	40
BASE DE DATOS.....	51

INTRODUCCION

La sepsis intraabdominal merece atención especial, ya que es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, a pesar de un manejo médico y quirúrgico enérgico. De manera especial en pacientes inmunocomprometidos o con traumatismos severos (1,2,3,4).

El peritoneo con una superficie aproximada de 22,000 cm²; puede dividirse en visceral y parietal, con una irrigación procedente de ramas de el tronco celiaco y de las arterias mesentéricas superior e inferior, y de ramas de las arterias de la pared abdominal respectivamente.

La cavidad peritoneal se divide en dos grandes compartimientos por un plano seccional transversal imaginario que pasa a través de el mesocolon, definiéndose así los espacios supra e infracólicos; en el espacio supracólico el hígado determina un espacio suprahepático izquierdo y derecho, y un espacio infrahepático izquierdo y derecho.

El compartimento infracólico queda dividido por el mesenterio de el intestino delgado en un compartimento supramesentérico (derecho), un inframesentérico (izquierdo), y una cavidad pélvica, encontrándose además los surcos paravertebrales izquierdo y derecho. El surco izquierdo es sólo infracólico y se interrumpe por el ligamento frenocólico, el surco derecho se extiende hacia arriba al compartimento supracólico.

La cavidad pélvica se divide en los espacios derecho e izquierdo por el sigmoides y el recto; en la mujer se subdivide en los espacios posterior y anterior.

el ligamento ancho, las trompas uterinas y el útero (5,6,7).

El peritoneo tiene funciones de transporte, de agua, electrolitos, macro y micromoléculas, con un desplazamiento de líquidos bidireccionalmente entre la cavidad peritoneal y el plasma. La absorción es influenciada por factores como la presión intraabdominal, temperatura, deshidratación, choque, hipertensión portal, obstrucción linfática, inflamación, cicatrización.

Las moléculas de mayor tamaño como las proteínas, son absorbidas principalmente por linfáticos terminales, localizados bajo el mesotelio en la superficie peritoneal de el diafragma (7).

La respuesta inflamatoria del peritoneo a la lesión es similar a la respuesta inflamatoria que se observa en otras estructuras corporales (7).

La inflamación es la reacción de los tejidos vivos vascularizados frente a una agresión local, con el objetivo de contener y aislar el factor de agresión, destruir los microorganismos invasores inactivando sus toxinas y permitiendo una cicatrización o regeneración (8,9).

El proceso inflamatorio inicia con una vasoconstricción a nivel de las arteriolas, seguida por vasodilatación con aumento de el flujo y disminución de la velocidad de la circulación, con un incremento en la permeabilidad vascular, la cual esta en relación directa a la magnitud de el estímulo lesivo, el inicio de el estancamiento a nivel de la microcirculación induce una acumulación de eritrocitos formando agregados más grandes que los leucocitos individuales, dichas masas toman una localización central dentro de el capilar siendo los leucocitos desplazados

hacia la periferia (marginación), quedando en contacto con las superficies endoteliales, a las cuales se adhieren aparentemente por alteraciones en la carga eléctrica o elaboración de sustancias químicas adhesivas por las células lesionadas. (leucotrieno B4 y C5A) (8).

Este proceso continúa hasta cubrir la superficie de el endotelio (pavimentación), la cual requiere la presencia de cationes divalentes como Ca^{++} y Mg^{++} ; sin que se haya aclarado su función precisa. Seguidamente ocurre el proceso llamado migración, con la llegada al sitio de lesión de neutrófilos y monocitos, y en menor escala los linfocitos migrando a través de las uniones intercelulares del endotelio. Luego de salir de los vasos sanguíneos, los leucocitos se mueven en la dirección general de el sitio de la lesión siendo mediada por quimioatrayentes difusibles (C5a, Leucotrieno B4, Factores bacterianos, fracciones de neutrófilos, linfocinas generadas por exposición de linfocitos sensibilizados a antígenos y fragmentos de fibronectina), para los cuales existen receptores en la superficie celular de neutrófilos y monocitos, pudiendo percibir el gradiente de concentración de factores quimiotácticos; alineando su borde de avance hacia la fuente de el factor, siendo de vital importancia en la movilización hacia la zona específica la participación de los microfilamentos de actina y miosina, así como de los microtúbulos (9).

La presencia de opsoninas (IgG, C3) en la superficie de los microorganismos facilita importantemente el reconocimiento y unión de neutrófilos y macrófagos, una vez realizada dicha unión ocurre el englobamiento de la partícula formándose el fagosoma, al cual se fusionan los granulos citoplásmicos de el neutrófilo descargando su contenido dentro de él, mediante el proceso conocido como degranulación (10).

Durante dicha degranulación se vierten dentro de el fagosoma enzimas como lisozima, elastasa, lactoferrina, aunado a un pH bajo originado por la glucólisis acelerada, y metabolitos reactivos del oxígeno conocidos como radicales libres de oxígeno.

Los radicales libres de oxígeno (anión superóxido, O_2^- ; peróxido de hidrógeno, H_2O_2 ; y radical hidroxil, OH^\cdot), son originados a nivel de el neutrófilo mediante el sistema NADPH-oxidasa; siendo considerados por algunos autores como las toxinas más activamente destructivas liberadas por la célula (2,11,12,13,14,15,16).

Desafortunadamente las enzimas lisosómicas y los radicales libres derivados de el oxígeno también atacan a las células de los tejidos adyacentes, aunándose en la peritonitis a la lesión causada en las células mesoteliales por la flora bacteriana habitualmente de tipo mixto, principalmente Gram (-) y Anaerobios (4,17,18).

La diseminación de una infección intraperitoneal es dependiente de las dimensiones y causa primaria de la contaminación, así como de la presencia o no de adherencias por cirugía previa y de la eficacia de los mecanismos locales de defensa de el huésped así como de el estado nutricional y patología subyacente de el mismo.

El tratamiento quirúrgico temprano, con la eliminación del foco infeccioso y drenaje del absceso en caso de peritonitis localizada, así como irrigación abundante con solución salina con o sin antibióticos, lo cual resulta aún controvertido (3,19,20), con el objeto de reducir la concentración de bacterias residuales en la peritonitis supurativa generalizada, en acceso único o repetido a la cavidad

abdominal, así como un manejo antibiótico apropiado y energético, valoración y corrección de parámetros fisiológicos y nutricionales; además de tratamiento de complicaciones en otros órganos, constituyen la base actual de el tratamiento de la sepsis peritoneal (7,10,21,22,23).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La activación y degranulación de los neutrófilos condiciona la formación y liberación de radicales libres de oxígeno, durante procesos inflamatorios, ocasiona daño tisular; a nivel peritoneal con lesión de células mesoteliales afectando directamente la sobrevida y evolución de los pacientes. Este estudio está diseñado para determinar si el uso de atrapadores de radicales libres de oxígeno conjuntamente con la administración de antibióticos intraperitoneales influye en la evolución y sobrevida en los casos de sepsis peritoneal; ya que hipotéticamente son mediadores de la respuesta inflamatoria del huésped y previenen el daño tisular causado por los propios mecanismos de defensa de el huésped.

JUSTIFICACION

Los procesos sépticos peritoneales influyen importantemente en la evolución y sobrevida de los pacientes, a pesar de un enérgico tratamiento antibiótico y quirúrgico, la mortalidad continúa siendo muy elevada, 30% a 85% en peritonitis generalizada con sepsis sistémica (1,3) en estudios previos, la presencia de radicales libres de oxígeno ha demostrado potenciar el daño tisular.

TIPO DE ESTUDIO

Longitudinal, Prospectivo, Experimental, Comparativo.

HIPOTESIS NULA

El empleo de secuestradores de radicales libres de oxígeno no modifica la sobrevida y evolución, más que con el uso aislado de antibióticos en los pacientes con sepsis peritoneal.

HIPOTESIS

El empleo de atrapadores de radicales libres de oxígeno conjuntamente con la administración de antibióticos mejora la sobrevida en la sepsis peritoneal.

HIPOTESIS ALTERNA

El uso de atrapadores de radicales libres de oxígeno interfiere con los mecanismos de defensa del peritoneo aumentando la morbi-mortalidad en la sepsis peritoneal a pesar del manejo antibiótico enérgico.

OBJETIVOS

- 1) Determinar si los atrapadores de radicales libres de oxígeno conjuntamente con la administración de antibióticos mejora la sobrevida en la sepsis peritoneal.

- 2) Conocer con cuál de los atrapadores de radicales libres de oxígeno en asociación con antibióticos, se obtienen mejores resultados.
- 3) Determinar si el uso de atrapadores de radicales libres de oxígeno influye en la intensidad de la respuesta peritoneal a la sepsis.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron 140 ratas Wistar de ambos sexos, sanas, con un peso entre 200 y 400 g; proporcionadas por el bioterio de el Hospital General de México, administrándoseles alimento y agua a libre demanda durante la realización de el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: Ratas adultas de ambos sexos, con un peso entre 200 y 400 g, sanos.

La exclusión se dió en animales que fallecieron durante la inducción y/o conducción anestésica.

Los criterios de eliminación fueron:

- especímenes que murieron durante el procedimiento quirúrgico y/o los que murieron entre éste y la primera dosis del fármaco.
- la presencia de reacciones anafilácticas al mismo y
- la omisión en la aplicación de una o más dosis de el fármaco.

Se dividieron los especímenes de manera aleatoria en 7 grupos de estudio de 20 animales de experimentación cada uno (Tabla 1).

Bajo anestesia general con xylaxina (13 mg/kg IM), y ketamina (100 mg/kg IM), aplicado intramuscularmente en uno de los miembros posteriores de cada espécimen; se realizó rasurado de la pared abdominal y antisepsia de la misma con isodine solución; seguidamente bajo técnica aséptica se practicó laparotomía media abdominal longitudinal, exteriorizándose el ciego a través de la incisión, para seguidamente ligarse justo abajo de válvula ileocecal con seda 3-0, y posterior a lo cual se realizaron 6 perforaciones con aguja 25x16 mm. en el borde antimesentérico de la zona ligada, a continuación se reintrodujo el ciego a la cavidad abdominal y se realizó cierre de la incisión en 2 planos con Nylon 3-0. Posteriormente se colocaron los especímenes separados de acuerdo a su sexo y grupo de estudio en cajas para rata, administrándoseles agua y alimento a libre demanda al recuperarse de la anestesia. A las 12 hrs posteriores a la realización de el procedimiento quirúrgico se administró utilizando aguja 25x16 intraperitonealmente, Clindamicina (10 mg/kg/día) y Gentamicina (5 mg/kg/día), divididas en 2 dosis, además de la administración de atrapadores de radicales libres de oxígeno, excepto en los grupos control en el mismo tiempo con las siguientes dosis:

- Clonixinato de Lisina-1.5mg/kg/dosis
- Ketorolaco-0.5mg/kg/dosis
- Naproxeno-7mg/kg/dosis
- Naloxona-20mcg/kg/dosis
- Piroxicam-0.3mg/kg/día

Diluidas en solución salina al 0.9% hasta completar un volumen total de 2.5 cc por dosis; las cuales se administraron con intervalos de 12 horas

consecutivamente hasta el fallecimiento de el espécimen o el sacrificio de los mismos mediante sección medular, 10 días posteriores a la realización del procedimiento quirúrgico.

En todos los casos se realizó estudio *postmortem* dentro de las primeras 12 hrs posteriores a la muerte de el espécimen registrándose los cambios macroscópicos encontrados en cada caso, y se tomaron biopsias de ambas correderas parietocólicas, diafragma y ciego, (adyacente a el sitio de la ligadura), siendo estas enviadas a estudio histopatológico, registrándose las siguientes variables:

1. Sobrevida de los especímenes.
2. Macroscópicamente: presencia de peritonitis generalizada o localizada.
3. Microscópicamente: presencia de infiltrado inflamatorio (cantidad: + a ++++), tipo (polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos, eosinófilos), presencia de abscesos, necrosis (cantidad: + a ++++), tipo (coagulativa o fibrinoide). Neoformación vascular o vasculitis, así como la presencia de fibrosis.

RESULTADOS

Se estudiaron 140 ratas Wistar, con una distribución por sexo de 69 machos y 71 hembras (40.3% y 50.7% respectivamente); el peso promedio entre los grupos de 271.65g, con un promedio máximo de 343.8 en el grupo V y un promedio mínimo de 235.85 en el grupo VII.

El promedio de sobrevivida fue de 7.95 días entre los diferentes grupos, encontrándose el promedio más bajo en el grupo I con una sobrevivida de 6.6 días, y el mayor en el grupo VI con una sobrevivida de 9.5 días. ($p < 0.008$).

Todos los procedimientos quirúrgicos y el estudio *postmortem* de los especímenes así como la toma de biopsias se llevó a cabo por dos cirujanos del Hospital General de México, realizando el estudio *postmortem* dentro de las 12 horas posteriores a la muerte del espécimen, en los casos en que no se realizó dicho estudio de manera inmediatamente posterior a la muerte del animal, este se mantuvo bajo refrigeración a 4°C., hasta la realización de la necropsia; el estudio histopatológico se realizó en el Servicio de Patología del Hospital General de México, siendo revisados todos los cortes por el mismo patólogo.

Los hallazgos macroscópicos en el estudio *postmortem* se clasificaron en peritonitis generalizada (PG) y localizada (PL) encontrándose en el grupo I: 17 PG (85%) y 3 PL (15%), el grupo II: 13 PG (65%) y 7 PL (35%), en el grupo III: 16 PG (80%) y 4 PL (20%), el grupo IV: 11 PG (55%) y 7 PL (35%), el grupo V: 5 PG (65%) y 7 PL (35%), el grupo VI: 3 PG (15%) y 17 PL (85%) y finalmente el grupo VII: 14 PG (70%) y 6 PL (30%). Obteniéndose una $p < 0.008$, estadísticamente significativa para el grupo VI.

Microscópicamente la cantidad del infiltrado se clasificó en leve, moderado y severo, siendo predominantemente moderado en todos los grupos; grupo I: 55%, grupo II: 65%, grupo III: 50%, grupo IV: 90%, grupo V: 80%, grupo VI: 75% y grupo VII: 60%. Encontrándose infiltrado severo en los grupos: I (15%), III (20%) y V (5%); correspondiendo el resto a infiltrado leve. Presentando dicho infiltrado un patrón de tipo mixto (PMN, M.F) en todos los grupos, encontrándose el mayor

porcentaje en el grupo VI (85%) y el más bajo en los grupos III y V (40% en ambos grupos), comparados con un 75% en el grupo control (grupo I).

Dicho infiltrado se clasificó en focal o difuso encontrándose en el grupo VII el máximo porcentaje de tipo difuso con 85%, y el mínimo en el grupo VI con un 35%, con una presentación en el grupo control del 80%, el infiltrado focal presentó una distribución más baja en el grupo VII (15%) y más alta en el grupo VI (65%) con una presentación en el grupo control del 20%.

En cuanto a la distribución del infiltrado este fué de tipo superficial en el 95% para los grupos II, IV, VI y VII; con una presentación en el grupo control de 90%. El infiltrado de tipo mixto (superficial y profundo), fué del 5% para los grupos II, IV, VI y VII y 10% para el grupo control. ($p < 0.01$)

La presentación de abscesos se clasificó de acuerdo a la cantidad en ausente, leve, moderado y severo, encontrándose ausente en un mayor porcentaje en el grupo VI el 95%, seguido por el grupo II en que se encontró ausencia de abscesos en el 85%, con relación al 35% en el grupo I, leve en mayor porcentaje en el grupo VII con el 20%, con relación a 25% en el grupo control, moderado en mayor porcentaje en el grupo V con 25% comparado con un 35 % en el grupo control y severo en mayor porcentaje en el grupo IV con un 10% contra el 5% del grupo control. La distribución en absceso superficial (aquellos que se encontraban limitados a la membrana peritoneal) o profundo (aquellos que infiltraban membrana peritoneal y músculo subyacente) y mixto (superficial y profundo), ausente en mayor porcentaje en el grupo VI con un 95% contra un 35% en el grupo control; de tipo superficial predominantemente en el grupo VII con un 75% contra un 55% en el grupo control; en ningún caso se presentó de tipo profundo de manera aislada y sólo en el grupo

control se presentó de tipo mixto en un 10% de los especímenes. Así como la localización en difuso y focalizado; encontrándose ausente principalmente en el grupo VI en el 95 % de los casos contra un 35% en el grupo control; de manera difusa se encontró principalmente en el grupo IV con un 20% en relación con el grupo control que presentó un 45%; con localización focal principalmente en el grupo III con 25% contra el 20% del grupo control. Obteniéndose una $p < 0.01$, estadísticamente significativa para el grupo VI.

La presencia de fibroblastos se clasificó en leve, moderada y severa; encontrándose de manera ausente en mayor porcentaje en el grupo VII con 65% contra 40% en el grupo control; de manera leve principalmente para el grupo VI con 60% seguida por los grupos IV y V con 40% en ambos contra 0% en el grupo control; moderado en mayor porcentaje en el grupo II con 50% y con una presentación en el grupo control de 55%; presentación severa en mayor porcentaje en el grupo III; 10% contra 5% en el grupo control. Con una $P < 0.01$, estadísticamente significativa para el grupo VI.

La neofonnación vascular se clasificó en leve, moderada y severa, siendo ausente en mayor porcentaje en el grupo VII con 65% seguida por el grupo VI con 60% contra 20% en el grupo control; leve principalmente en los grupos III y IV con 55% en relación con el 15% del grupo control; moderada primordialmente en el grupo V con 45% comparado con el 65% del grupo control; severa en el grupo IV con 5% con una presentación del 0% en el grupo control. El grupo II presentó igual distribución de leve y moderado de 35% para ambos casos, con una presentación en el grupo control de 15% y 65% respectivamente. ($p < 0.003$).

La presencia de colágena se clasificó en ausente, leve, moderado o severo; densa o laxa; difusa o focalizada; leve principalmente en el grupo III con el 40% contra el 5% en el grupo control; moderada en mejor porcentaje en el grupo V con 65% en relación con el 50% en el grupo control y severa predominantemente mayor en el grupo III con 15% contra 0% en el grupo control. De tipo denso principalmente en el grupo V con 60% con relación a 45% en el grupo control; laxa, en mayor porcentaje en los grupos III y IV con 40% respectivamente comparados con 15% en el grupo control. Con localización difusa principalmente en el grupo IV con 45% contra el 45% en el grupo control; y con localización focalizada en mayor porcentaje en el grupo II con 50% en relación al grupo control con 15%. Encontrándose ausencia de colágena principalmente en el grupo VII con 70% y en el grupo VI con 60% contra 40% en el grupo control. Para fines estadísticos se agrupó a todos los especímenes en dos grupos, el primero de ellos constituido por los animales que presentaron colágena, sin importar la cantidad de la misma y el segundo aquellos animales que no la presentaron obteniéndose una ($p < 0.04$).

La sobrevida acumulada al término de el período de observaciones fue para el grupo I 60% (N=12); grupo II 70% (N=14); grupo III 80% (N=16); grupo IV 65% (N=13); grupo V 75% (N=15); grupo VI 95% (N=19); grupo VII 65% (N=13); encontrándose menor sobrevida en el grupo I en que únicamente se administró Sol.Salina al 0.9% y mayor sobrevida en el grupo VI en el que se administró Naloxona, Gentamicina y Clindamicina obteniéndose una $p < 0.008$.

DISCUSION

Cuando los tejidos de el huésped son agredidos por un agente patógeno, ocurre una respuesta inflamatoria, pudiendo ocurrir lesión tisular por los efectos directos de los agentes patógenos o como consecuencia de la respuesta inflamatoria (24).

Durante la respuesta inflamatoria los neutrófilos y/o monocitos circulantes son reclutados del compartimento intravascular al sitio de la lesión por la generación local de mediadores solubles; el proceso por el cual las células migran de la circulación a el sitio de inflamación es conocido como quimiotaxis (28).

Cuando una partícula extraña es depositada en el tejido de el huésped ésta es cubierta por inmunoglobulinas y/o complemento, dependiendo de su composición orgánica. Estas proteínas conocidas como opsoninas permiten el reconocimiento de la partícula por los macrófagos a través de receptores específicos en la superficie de los mismos.

Después de el reconocimiento, estas partículas extrañas son englobadas por los fagocitos y rodeadas por vacuolas citoplásmicas, a las cuales se fusionan granulos lisosomales formando el "fagolisosoma". Estos granulos fusionados descargan dentro de la vacuola fagocítica potentes enzimas, capaces de degradar una amplia variedad de sustancias biológicas, incluyendo membranas celulares bacterianas, colágeno, elastina, y mucopolisacáridos. El proceso de fusión de los granulos de el lisosoma con el fagosoma es conocido como degranulación. (29).

Una vez reconocido el estímulo soluble por un fagocito; tanto los neutrófilos

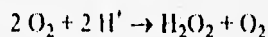
como los macrófagos experimentan un "estallido respiratorio", el cual se caracteriza por un incremento en el consumo de oxígeno, activación de el puente hexosa monofosfato y generación de radicales libres derivados de el oxígeno, altamente reactivos, y sus productos metabólicos (30).

Estudios *in vitro* han mostrado que durante el proceso de fagocitosis, neutrófilos, monocitos y macrófagos, liberan proteasas y metabolitos de el oxígeno en el compartimiento extracelular (8,9).

En respuesta a la activación de los macrófagos y neutrófilos, se asocia con un incremento entre 2 y 20 veces de el consumo de oxígeno y un incremento en el metabolismo de la glucosa por la vía de el puente hexosa monofosfato, dependiendo de la célula y la naturaleza de el estímulo. Aunado a el aumento en el consumo de oxígeno, los neutrófilos y macrófagos han mostrado una secreción de anión superóxido [O_2^-] y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (12,14).

Es difícil evaluar el significado biológico de estas moléculas sin una comprensión de su naturaleza química y mecanismos de formación.

El contacto entre el neutrófilo y la partícula estimulante conduce a activación rápida de una enzima de membrana, la NADPH oxidasa. Esta enzima oxida el NADPH a $NADP^+$, más H^+ y en el proceso reduce el oxígeno al anión superóxido [O_2^-]. En el fagosoma, casi todo el O_2^- se convierte en H_2O_2 , por dismutación espontánea.



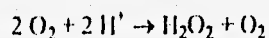
como los macrófagos experimentan un "estallido respiratorio", el cual se caracteriza por un incremento en el consumo de oxígeno, activación de el puente hexosa monofosfato y generación de radicales libres derivados de el oxígeno, altamente reactivos, y sus productos metabólicos (30).

Estudios *in vitro* han mostrado que durante el proceso de fagocitosis, neutrófilos, monocitos y macrófagos, liberan proteasas y metabolitos de el oxígeno en el compartimiento extracelular (8,9).

En respuesta a la activación de los macrófagos y neutrófilos, se asocia con un incremento entre 2 y 20 veces de el consumo de oxígeno y un incremento en el metabolismo de la glucosa por la vía de el puente hexosa monofosfato, dependiendo de la célula y la naturaleza de el estímulo. Aunado a el aumento en el consumo de oxígeno, los neutrófilos y macrófagos han mostrado una secreción de anión superóxido [O_2^-] y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (12,14).

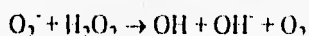
Es difícil evaluar el significado biológico de estas moléculas sin una comprensión de su naturaleza química y mecanismos de formación.

El contacto entre el neutrófilo y la partícula estimulante conduce a activación rápida de una enzima de membrana, la NADPH oxidasa. Esta enzima oxida el NADPH a $NADP^+$, más H^+ y en el proceso reduce el oxígeno al anión superóxido [O_2^-]. En el fagosoma, casi todo el O_2^- se convierte en H_2O_2 , por dismutación espontánea.



Si bien el O_2 y el H_2O_2 , pueden destruir a las bacterias, su acción microbicida es débil; proporcionan material de inicio para oxidantes poderosos y microbicidas más importantes.

En presencia de la mieloperoxidasa (que sólo se encuentra en los granulos de los neutrófilos), la H_2O_2 reacciona con un ion haloide; por ejemplo, cloro (Cl^-) para formar hipoclorito. En otras reacciones el anión superóxido O_2^- , actúa como precursor de radicales libres potentes como el OH^\cdot



Se considera que el H_2O_2 -halido-mieloperoxidasa es el principal sistema antimicrobiano dentro de el neutrófilo. Casi toda el H_2O_2 se degrada por catalasa hacia H_2O y oxígeno, y alguna se destruye por la acción de la glutatión peroxidasa (9).

El mecanismo por el que ocurre la lesión a la bacteria, mediado por el sistema MPO- H_2O_2 -halido, parece ser el resultado de una halogenación y/o oxidación de la membrana de el microorganismo, causando alteraciones estructurales y una función anormal de la membrana celular, a su vez el mecanismo de peroxidación de lípidos mediada por radicales libres engloba al menos tres fases distintas:

La primera de ellas ocurre cuando un radical libre interactúa con un ácido graso poliinsaturado extrayendo un protón, formando un radical ácido graso; este paso es seguido por una fase de propagación, en la cual el radical ácido graso reacciona con oxígeno, generando un peroxiradical ácido graso; este peroxiradical puede reaccionar con otros lípidos, proteínas, o radicales libres, perpetuando la

transferencia de protones con la subsecuente oxidación de substratos. La superóxido dismutasa y la catalasa han mostrado inhibir independientemente la actividad bactericida derivada de los fagocitos o un sistema xantina y xantina oxidasa *in vitro*, sugiriendo que la presencia tanto de O_2 y H_2O_2 es necesaria para la muerte de la célula. Cuando los monocitos circulantes son cultivados *in vitro*, hay una pérdida significativa a los 3 días en la producción de O_2^- y H_2O_2 .

Después de 2 semanas de cultivo *in vitro* sólo hay una mínima producción de estos metabolitos por la célula, lo que sugiere que los metabolitos derivados de el oxígeno juegan un importante papel en la lesión tisular sólo durante el periodo temprano de la activación de el macrófago (13).

Estudios *in vitro* han demostrado que los metabolitos de el oxígeno liberados por los macrófagos y neutrófilos, pueden ser tóxicos para amplia variedad de células eucarióticas, incluyendo eritrocitos, células endoteliales, fibroblastos, células tumorales, leucocitos, plaquetas y espermatozoides; siendo aparente que los efectos tóxicos de los fagocitos activados en las células eucarióticas son mediados de manera similar a los efectos bactericidas. El uso de atrapadores de radicales libres y enzimas específicas como superóxido dismutasa y catalasa han implicado productos tanto de la interacción de H_2O_2 y O_2^- o de el sistema mieloperoxidasa- H_2O_2 -halóido, como generador de los más potentes agentes citolíticos (11).

Otros estudios han mostrado que la producción local de metabolitos del oxígeno, tiene la capacidad de generar factores quimiotácticos; por ejemplo cuando el plasma humano en incubado con un sistema xantina-xantina oxidasa se genera un potente agente quimiotáctico (31).

Un mecanismo adicional por el cual los radicales libres derivados de los fagocitos pueden aumentar la respuesta inflamatoria es por la inactivación de inhibidores séricos normales de proteasas leucocitarias, causando un incremento en la destrucción de los componentes estructurales de el tejido, por ejemplo la elastina (32).

Los efectos precisos *in vivo* de los metabolitos de el oxígeno en los substratos biológicos no está de el todo aclarado, siendo necesario aún delimitar los blancos precisos de dichos metabolitos y los mecanismos responsables para disminuir la susceptibilidad a la lesión observada en varias especies (9).

La capacidad de los macrófagos y neutrófilos para lesionar las células y tejidos de el huésped es dependiente de la producción de radicales libres de oxígeno, sus metabolitos, de la habilidad de las células blanco y de los tejidos para detoxificar estos metabolitos reactivos. Siendo crítico el balance entre la producción y el catabolismo de oxidantes por las células y tejidos para el mantenimiento de su integridad. La mayoría de la actividad antioxidante en el plasma es dependiente de los niveles de cobre contenido en ceruloplasmina y α -glicoproteína. El mecanismo preciso por el cual la ceruloplasmina inhibe las lesiones por oxidantes no está claro. Algunos autores sugieren que la ceruloplasmina atrapa O_2^- de manera similar que la superóxido dismutasa, otros opinan que el O_2^- es atrapado mediante la reducción de cobre dentro de la proteína (13,14).

Una segunda actividad antioxidante en el suero ha sido asociada con la fracción libre de hierro de la transferrina. El hierro libre puede funcionar como un catalizador en reacciones de peroxidación de lípidos. La capacidad antioxidante de la transferrina ha sido atribuida a su facilidad para donar hierro libre. El más

antiguo antioxidante reconocido en los sistemas biológicos es el α -tocoferol (vitamina E). La evidencia sugiere que esta molécula liposoluble funciona como un atrapador de radicales libres mediante competencia con radicales libres peróxido (13).

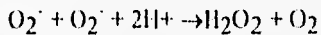
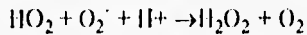
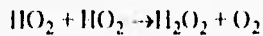
El radical superóxido es eliminado por superóxido dismutasas, que catalizan esta conversión a peróxido de hidrógeno más oxígeno, el peróxido de hidrógeno es removido por catalasas, que lo convierten en agua más oxígeno, y por peroxidasas que lo reducen a agua, usando una variedad de reductores disponibles por la célula. Es claro que la eliminación eficiente de los dos primeros metabolitos intermedios de la reducción (O_2^- y H_2O_2), puede prevenir la formación de el tercero (OH \cdot) (11).

Los mecanismos de defensa contra los radicales libres de oxígeno comprenden además de las superóxido dismutasas que pueden estar unidas con hierro o manganeso, o a otros como cobre y zinc; tenemos a las catalasas que son hemoproteínas y otras encontradas en organismos incapaces de síntesis de grupos hem. que pueden ser flavoproteínas.

Son las peroxidasas contenidas en el grupo hem las que pueden utilizar una amplia variedad de donadores de electrones para la reducción de H_2O_2 , y otras que contienen selenio y utilizan de manera específica la reducción de glutatión como substrato reductor (24).

Flujos de O_2^- , generados enzimáticamente o fotoquímicamente han mostrado inactivar virus, inducir peroxidación de lípidos, dañar membranas y matar células. Este compuesto es el precursor de oxidantes más potentes, cuya generación depende de la presencia simultánea de H_2O_2 , por ejemplo methional ($CH_3-S-CH_2-CH_2-$

CHO), cuando se expone a una fuente enzimática de O_2^- y H_2O_2 , es oxidado resultando en la producción de etileno. La superóxido dismutasa inhibe la producción de etileno indicando la importancia de el O_2^- y la catalasa hace la misma inhibición indicando la importancia de H_2O_2 ; ya que la superóxido dismutasa no atrapa H_2O_2 y la catalasa no atrapa O_2^- . Actualmente se consideran tres reacciones de dismutación:



El catalizador permite la transferencia de un electrón de O_2^- al otro en la tercera reacción sin la necesidad de aproximar los aniones. Esto parece ser el mecanismo de acción de todas las superóxido dismutasas (11,24).

Se han descrito tres tipos distintos de superóxido dismutasa, todos ellos catalizan la misma reacción y con eficiencia comparable: la primera contiene hierro (FeSOD), la segunda contiene manganeso (MnSOD); siendo características de células procariotes. La tercera contiene tanto cobre como zinc (CuZnSOD), siendo característica de eucariotes.

Estudios recientes han mostrado que las bacterias Gram (+), con frecuencia contienen solo MnSOD, mientras que las bacterias Gram (-), contienen FeSOD y MnSOD.

De manera general los aerobios contienen superóxido dismutasa y los anaerobios obligados no, los organismos facultativos tales como *E. fecalis*, *E. coli*, presentan un incremento en la acumulación intracelular de la enzima, lo que se ha relacionado con un aumento en la resistencia a los efectos letales de el oxígeno hiperbárico (11).

El uso de dimetil sulfoxida (DMSO) y dimetil sulfona (DMSO₂), los cuales han mostrado un significativo efecto antiinflamatorio no afectan la viabilidad del neutrófilo; preservando así su acción bactericida (25).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos ha demostrado disminuir la actividad de la ciclooxigenasa a través de la inhibición en la formación de prostaglandin endoperoxido sintetasa 1 y 2 (26).

La naloxona que no presenta un efecto antiinflamatorio directo, bloquea el sistema NADPH oxidasa, a nivel del neutrófilo inhibiendo de esta manera la formación de radicales libres de oxígeno (27).

Ya que grandes cantidades de O₂⁻ producidas durante el estallido respiratorio, escapan de el granulocito, es posible anticipar que los fagocitos activadas pueden dañarse uno al otro, así como a las células y tejidos conectivos que los rodean el O₂⁻ producido por los fagocitos activados puede prolongar y exacerbar el proceso inflamatorio. De manera ordinaria se encuentran muy pequeñas cantidades de superóxido dismutasa en los fluidos extracelulares, y los efectos dañinos de el O₂⁻ liberado en tales fluidos encuentran poca oposición en tales casos el uso de atrapadores de radicales libres de el oxígeno intraperitonealmente en los casos de peritonitis pueden conservar la estructura y función del peritoneo (24).

Si bien el uso de antiinflamatorios no esteroideos cumple la función de atrapar los radicales libres de oxígeno, actúan principalmente a nivel de la NADPH oxidasa, permitiendo que a través del sistema xantina oxidasa persista la formación de dichos radicales, y al afectar de manera directa la respuesta inflamatoria limitan los mecanismos de defensa ante el proceso séptico.

La naloxona al actuar directamente a nivel de las vías de Haber Weiss y Fenton evita la formación de radicales libres de manera más eficaz y sin interferir con la respuesta inflamatoria necesaria para el control y localización del proceso séptico (27,33).

CONCLUSIONES

- 1 - El uso de Naloxona como atrapador de radicales libres de oxígeno, favoreció la localización de el proceso séptico y la sobrevida durante la sepsis peritoneal.
- 2 - En el estudio histopatológico se evidenció un mayor depósito de colágena y fibroblastos en el grupo tratado con Naloxona, al compararse con los otros grupos en estudio.
- 3 - Los resultados obtenidos con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, no modificaron la evolución de la sepsis peritoneal.
- 4 - Es necesaria la realización de más estudios que confirmen los resultados por nosotros obtenidos, sin embargo consideramos que el uso de Naloxona podría modificar de manera favorable la evolución y sobrevida en la sepsis peritoneal al permitir la presencia de una respuesta inflamatoria adecuada, limitando de manera importante el daño condicionado por los radicales libres de oxígeno al peritoneo y otras estructuras, los que son producidos por el mismo huésped.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Robert G. Sawyer, M.D., Lynn K. Rosenlof, M.D., Reid B. Adams, M.D., Addison K. May, M.D., Michael D. Spengler, B.S., Timothy L. Pruett, M.D.: PERITONITIS INTO THE 1990; THE AMERICAN SURGEON; FEBRUARY 1992; VOL. 58 No. 2: 82-87.
- 2) Miguel Castillo, M.D., Luis H. Toledo-Pereyra, M.D. Ph. D., Rafael Gutiérrez, M.D., David Prough, M.D., Edna Shapiro, M.S.: PERITONITIS AFTER CECAL PERFORATION, THE AMERICAN SURGEON; MAY, 1991, VOL. 57: 313-316.
- 3) C. John Ablan, M.D., Richard N. Olen, M.D., Philip B. Dobrin, M.D. Ph. D., Paul O'Keefe, M.D., Walter Tatarowicz M.S., Robert J. Freeark, M.D.: EFICACY OF INTRAPERITONEAL ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF SEVERE FECAL PERITONITIS; THE AMERICAN JOURNAL OF SURGERY, NOVEMBER 1991; VOL. 162; 453-456.
- 4) Bennett Lorber, M.D., Robert M. Swenson, M.D.; THE BACTERIOLOGY OF INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS; SURGICAL CLINICS OF NORTH AMERICA; DECEMBER 1975; VOL. 55 No. 6; 1349-1354.
- 5) John E. Skandalakis, Stephen W. Gray, Joseph S. Rowe JR.: COMPLICACIONES ANATOMICAS EN CIRUGIA GENERAL; Mc. GRAW HILL; 1984; 1ª EDICION; PAGS. 307-320.

- 6) Alan W. Hackford, M.D.; Harold F. Welch, M.D.; RETROPERITONEAL INFECTION Y; ANATOMY AND PATHWAYS OF EXTENSION; COMPLICATIONS IN SURGERY; MAY. 1991: 22-25.
- 7) Seymour I. Schwartz, M.D., G. Tom Shires, M.D., Frank C. Spencer, M.D.; PRINCIPIOS DE CIRUGIA; INTERAMERICANA Mc. GRAW HILL; 5ª EDICION; VOL. I CAP. I PAGS. 1-59, CAP. 5 PAGS. 152-186.
- 8) Stanley L. Robbins, M.D., Ramzi S. Cotrand, M.D., Vinay Kumar, M.D.; MANUAL DE ROBBINS PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL; INTERAMERICANA Mc. GRAW HILL; 1992. CAP. II PAGS. 17-36.
- 9) Stanley L. Robbins, Vinay Kumar; PATOLOGIA HUMANA; INTERAMERICANA Mc. GRAW HILL; 4ª EDICION; CAP. I PAGS. 9-11, CAP. II PAGS. 29-62.
- 10) Peter M. Lamont, M.D. FCRE; MECHANISMS OF WOUND HEALING PROBLEMS IN GENERAL SURGERY; APRIL-JUNE 1989; VOL. 6 No. 2: 183-193.
- 11) Irvin Fridovich; THE BIOLOGY OF OXYGEN RADICALS, SCIENCE; SEPTEMBER 1978; VOL. 201; 875-879.

- 12) Andrzej Breborowicz, Janus Witowski, Katarzyna Wieczorowska, Leo Martis, Kenneth D. Serkes, Dimitris G. Oreopoulos; TOXICITY OF FREE RADICALS TO MESOTHELIAL CELLS AND PERITONEAL MEMBRANE; NEPHRON; 1993; 65: 62-66.

- 13) Joseph C. Fantone, M.D.; Peter A. Ward, M.D.; ROLE OF OXYGEN-DERIVED FREE RADICALS AND METABOLITES IN LEUKOCYTE-DEPENDENT INFLAMMATORY REACTIONS; AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY; JUNE 1982; VOL. 107 No. 31: 397-417.

- 14) Robert G. Holman, M.D., Ronald V. Maier, M.D.; SUPEROXIDE PRODUCTION BY NEUTROPHILS IN A MODEL OF ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME; ARCHIVES OF SURGERY; DEC. 1988; VOL. 123; 1491-1495.

- 15) Richard J. Powell, M.D.; George W. Machiedo, M.D., Benjamin F. Rush JR., M.D., George S. Dikdan, M.D.; EFFECT OF OXYGEN-FREE RADICAL SCAVENGERS ON SURVIVAL IN SEPSIS; THE AMERICAN SURGEON; FEBRUARY 1991; VOL. 67: 86-88.

- 16) Joe M. McCord, Ph. D.; OXYGEN-DERIVED FREE RADICALS IN POST ISCHEMIC TISSUE INJURY; THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE; JAN. 17, 1985; VOL. 312, No. 3: 159-163.

- 17) William M. Weinstein, Andrew B. Onderdonk, John G. Bartlett, Thomas J. Louie, Sherwood L. Gibrach; ANTIMICROBIAL THERAPY OF EXPERIMENTAL INTRAABDOMINAL SEPSIS; THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES; SEPTEMBER 1975; VOL. 132, No. 3: 282-286.
- 18) Steephen J. Weiss, M.D.; TISSUE DESTRUCTION BY NEUTROPHILS; THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE; FEB. 9, 1989; VOL. 320 No. 6: 365-376.
- 19) Robert Van Scoy, M.D.; CONRAD J. WILCOWSKE, M.D.; PROPHYLACTIC USE OF ANTIMICROBIAL AGENTES IN ADULT PATIENTS; MAYO CLINICAL PROCEDURES; MARCH 1992; VOL. 67: 288-292.
- 20) E. Patchen Dellinger, M.D.; DESIGN AND EVALUATION OF CLINICAL TRIALS OF ANTIMICROBIAL AGENTES IN SURGERY; SURGERY GYNECOLOGY & OBSTETRICS; SUPLEMENT VOL. 172: 65-72.
- 21) Kenneth L. Mattox, M.D., Ernest Eugene More, M.D., David V. Feliciano, M.D.; TRAUMA; APPLETON & LANGE; 1ª EDICION; 1988: VOL. 1 PAGES. 401-427.
- 22) Steven H. Dougherty, M.D., Richard L. Simmons, M.D.; THE BIOLOGY AND PRACTICE OF SURGICAL DRAINS PART. 1; CURRENT PROBLEMS IN SURGERY; AUGUST 1992: 561-623.

- 23) David V. Feliciano, M.D., Vicky Spjut-Patrinelli, R.S. R.N.; ANTIBIOTICOS PRE, INTRA Y POSOPERATORIOS; CLINICAS QUIRURGICAS DE NORTEAMERICA (TRAUMATISMO ABDOMINAL); 1990; VOL. 3; 699-711.
- 24) Berborowicz-A., Witowsky J. Wieczorowsk K., Martis L., K.D., Oreopoulos, D.G.; TOXICITY OF FREE RADICALS TO MESOTHELIAL CELLS AND PERITONEAL MEMBRANE; NEPHRON; 1993; 65-(1): 62-66.
- 25) Mark A. Beilhe, Cathlen Collins Lech, Peter G. Sohnle; EFFECTS OF DIMETHIL SULFOXIDE ON THE OXIDATIVE FUNCTION OF HUMAN NEUTROPHILS; JOURNAL LABORATORY CLINICAL AND MEDICINE; JULY 1987; VOL. 110 No. 1: 91-96.
- 26) Elizabeth A. Meade, William L. Smith, David L. DeWitt; DIFERENTIAL INIIBITION OF PROSTAGLANDIN ENDOPEROXIDE SYNTETASE (CYCLOOXYGENASE) ISOZYMES BY ASPIRIN AND OTHER NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS; THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY; 1993; VOL. 268 No. 9: 6610-6614.
- 27) Rafael Gutiérrez Vega, Luis H. Toledo Pereyra; ACUTE MESENTERIC SMALL BOWEL ISCHEMIA IN THE RAT; TRANSPLANTATION; VOL. 49 No. 4: 830-832.
- 28) Jonh I. Gallin, Daniel G. Wright, Elliot Schiffman; ROLE OF SECRETORY EVENTS IN MODULATION HUMAN NEUTROPHIL CHEMOTAXIS; THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION; DEC. 1978; VOL. 62, 1364-1374.

- 29) Hoffstein S.T.; H.M. Korchak; L.E. Smolen; MECHANISMS OF DEGRANULATION, ADVANCES IN IMMUNOPHARMACOLOGY PERGAMON; 1981; 197-205.
- 30) Chris J. Vlahos, William F. Matter, Raymond F. Brown, Alexis E. Trynor-Kaplan, Paul G. Heyworth, et Al. INVESTIGATION OF NEUTROPHIL SIGNAL TRANSDUCTION USING A SPECIFIC INHIBITOR OF PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE; THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY; 1995, 2413-2422.
- 31) Baibor B.M. ; THE RESPIRATORY BURST OF PHAGOCYTES; JOURNAL CLINICAL INVESTIGATION; 1984; 73-599.
- 32) Allison A.C.; ROLE OF MACROPHAGE ACTIVATION IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC INFLAMMATION AND ITS PHARMACOLOGIC CONTROL; ADVANCES OF INFLAMMATORY RESPONSE; 1984; 1-201.
- 33) Simpkins CO., Ives N, Tate E, Johnson M.; NALOXONE INHIBITS SUPEROXIDE RELEASE FROM HUMAN NEUTROPHILS, LIFE; 1985. 37-1381.

TABLAS

TABLA 1. GRUPOS DE ESTUDIO

GRUPO	ANTIMICROBIANOS	ATRAPADORES DE DE RADICALES LIBRES
I (n=20)	SOLUCION SALINA 0.9%	
II (n=20)	CLINDAMICINA + GENTAMICINA	
III (n=20)	CLINDAMICINA + GENTAMICINA	CLONIXINATO DE LISINA
IV (n=20)	CLINDAMICINA + GENTAMICINA	KETOROLACO
V (n=20)	CLINDAMICINA + GENTAMICINA	NAPROXENO
VI (n=20)	CLINDAMICINA + GENTAMICINA	NALOXONA
VII (n=20)	CLINDAMICINA + GENTAMICINA	PIROXICAM

GRUPO 1

SOLUCION FISIOLOGICA AL 0.9% CBP 2.5cc

RATA NUM	PESO gr	SEXO		NUM. DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCOPICOS	
		FEM	MASC		PG	PL
1	253.5	X		2	X	
2	251	X		1	X	
3	243	X		20	X	
4	239	X		20	X	
5	242	X		2		X
6	232	X		6	X	
7	256	X		20	X	
8	216	X		20	X	
9	303		X	20	X	
10	272		X	20	X	
11	245	X		20	X	
12	224	X		19	X	
13	235	X		1		X
14	232	X		20	X	
15	244	X		20	X	
16	235	X		20	X	
17	244.5	X		20	X	
18	234	X		3	X	
19	250	X		10	X	
20	216	X		2		X

GRUPO 2

CLINDAMICINA (10mg/kg/DIA) GENTAMICINA (5mg/kg/DIA)
SOLUCION FISIOLÓGICA 0.9% CBP 2.5cc

RATA NUM.	PESO gr	SEXO		NUM. DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCÓPICOS	
		FEM	MASC		PG	PL
1	285		X	20		X
2	285		X	20		X
3	301		X	20	X	
4	290		X	20	X	
5	286.5		X	3	X	
6	233	X		2		X
7	396		X	20		X
8	322		X	1		X
9	300		X	20	X	
10	297		X	20	X	
11	306.5		X	7	X	
12	252	X		20	X	
13	260	X		20	X	
14	265	X		20		X
15	237	X		20		X
16	250	X		20	X	
17	274	X		6	X	
18	284	X		5	X	
19	283	X		20	X	
20	244	X		20	X	

GRUPO 3

CLINDAMICINA (10mg/kg/DIA) GENTAMICINA (5mg/kg/DIA)

CLONIXINATO DE LISINA 1.5mg/kg/dosis

SOLUCION FISIOLOGICA 0.9% CBP 2.5cc

RATA NUM	PESO gr	SEXO		NUM. DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCOPICOS	
		FEM	MASC		PG	PL
1	265		X	20	X	
2	264.5		X	20	X	
3	264		X	20	X	
4	242		X	20	X	
5	257		X	20		X
6	254.5		X	20	X	
7	252		X	1		X
8	260		X	20	X	
9	241.5		X	20	X	
10	265.5		X	20	X	
11	245.5	X		16	X	
12	240	X		20	X	
13	227	X		20	X	
14	236.5	X		3		X
15	229.5	X		18	X	
16	216	X		20	X	
17	252	X		20	X	
18	207	X		20	X	
19	234.5	X		20		X
20	224	X		20	X	

GRUPO 4

CLINDAMICINA (10mg/kg/DIA) GENTAMICINA (5mg/kg/DIA)
 KETOROLACO 0.5 mg/kg/dosis
 SOLUCION FISIOLÓGICA 0.9% CBP 2.5cc

RATA NUM.	PESO gr.	SEXO		NUM. DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCÓPICOS.	
		FEM	MASC		PG	PL
1	289		X	20	X	
2	285		X	20	X	
3	283.5		X	2		X
4	288		X	7		X
5	293		X	20	X	
6	300		X	19	X	
7	288		X	20	X	
8	217	X		2		X
9	212	X		20	X	
10	232	X		20	X	
11	237	X		4		X
12	235	X		20	X	
13	243	X		4		X
14	235	X		3		X
15	232	X		20		X
16	231	X		18	X	
17	252	X		20		X
18	230	X		20	X	
19	234	X		20	X	
20	285		X	20		X

GRUPO 5

CLINDAMICINA (10mg/kg/DIA) GENTAMICINA (5mg/kg/DIA)

NAPROXENO 7mg/kg/dosis

SOLUCION FISIOLOGICA 0.9% CBP 2.5cc

RATA NUM.	PESO gr.	SEXO		NUM. DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCOPICOS	
		FEM	MASC		PG	PL
1	341.5		X	1		X
2	349		X	19	X	
3	365		X	20		X
4	317	X		20	X	
5	330		X	20	X	
6	300		X	20	X	
7	308		X	2	X	
8	300		X	3	X	
9	340		X	1		X
10	320		X	20		X
11	340		X	20	X	
12	349		X	20	X	
13	344		X	20		X
14	341.5		X	20		X
15	408		X	20	X	
16	365		X	20	X	
17	392	X		20		X
18	341	X		20	X	
19	389		X	20	X	
20	336		X	20	X	

GRUPO 6

CLINDAMICINA (10mg/kg/DIA) GENTAMICINA (5mg/kg/DIA)
 NALOXONA 20 mcg/kg/dosis
 SOLUCION FISIOLOGICA 0.9% CBP 2.5cc

RATA NUM.	PESO gr.	SEXO		NUM DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCOPICOS	
		FEM	MASC		PG	PL
1	337		X	20		X
2	307		X	1		X
3	323.7		X	20	X	
4	295	X		19		X
5	306		X	20	X	
6	298	X		20		X
7	297	X		20	X	
8	286	X		20		X
9	290	X		20		X
10	316	X		20		X
11	272	X		20		X
12	327	X		20		X
13	282.5	X		20		X
14	313	X		20		X
15	258	X		20		X
16	290	X		20		X
17	242	X		20		X
18	327	X		20		X
19	248	X		20		X
20	261.5	X		20		X

GRUPO 7

CLINDAMICINA (10mg/kg/DIA) GENTAMICINA (5mg/kg/DIA)

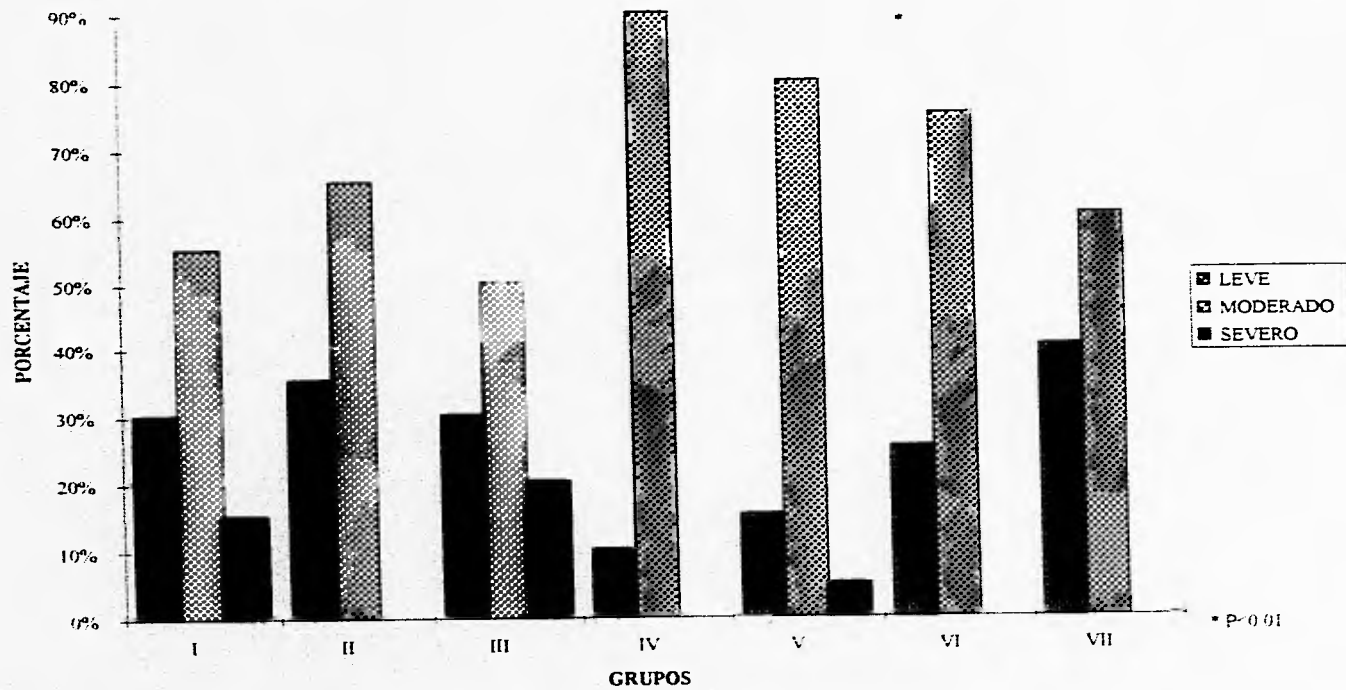
PIROXICAM 0.3 mg/kg/dia

SOLUCION FISIOLOGICA 0.9% CBP 2.5cc

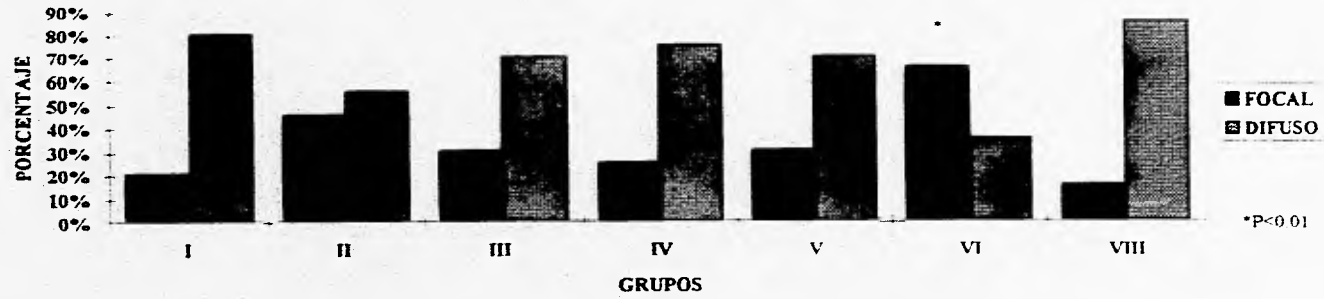
RATA NUM	PESO gr	SEXO		NUM DOSIS APLICADAS	HALLAZGOS MACROSCOPICOS	
		FEM	MASC		PG	PL
1	233	X		20	X	
2	261	X		5	X	
3	252	X		20	X	
4	233	X		20	X	
5	234	X		20	X	
6	227	X		20	X	
7	233	X		20	X	
8	252	X		2	X	
9	240	X		1		X
10	224	X		4		X
11	245	X		7	X	
12	246	X		20	X	
13	246	X		20		X
14	227	X		20	X	
15	230	X		2	X	
16	238	X		20		X
17	225	X		17	X	
18	231	X		20		X
19	222	X		20	X	
20	218	X		20		X

GRAFICAS

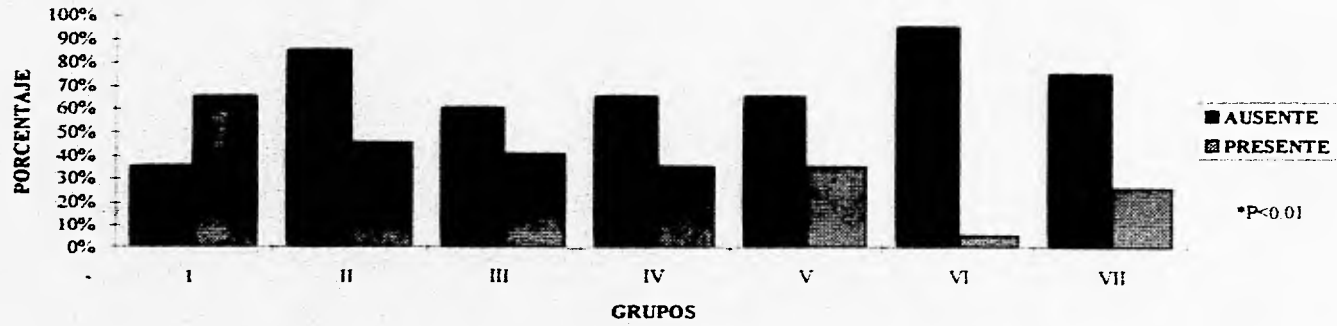
GRAFICA 1. PRESENCIA DE INFILTRADO INFLAMATORIO



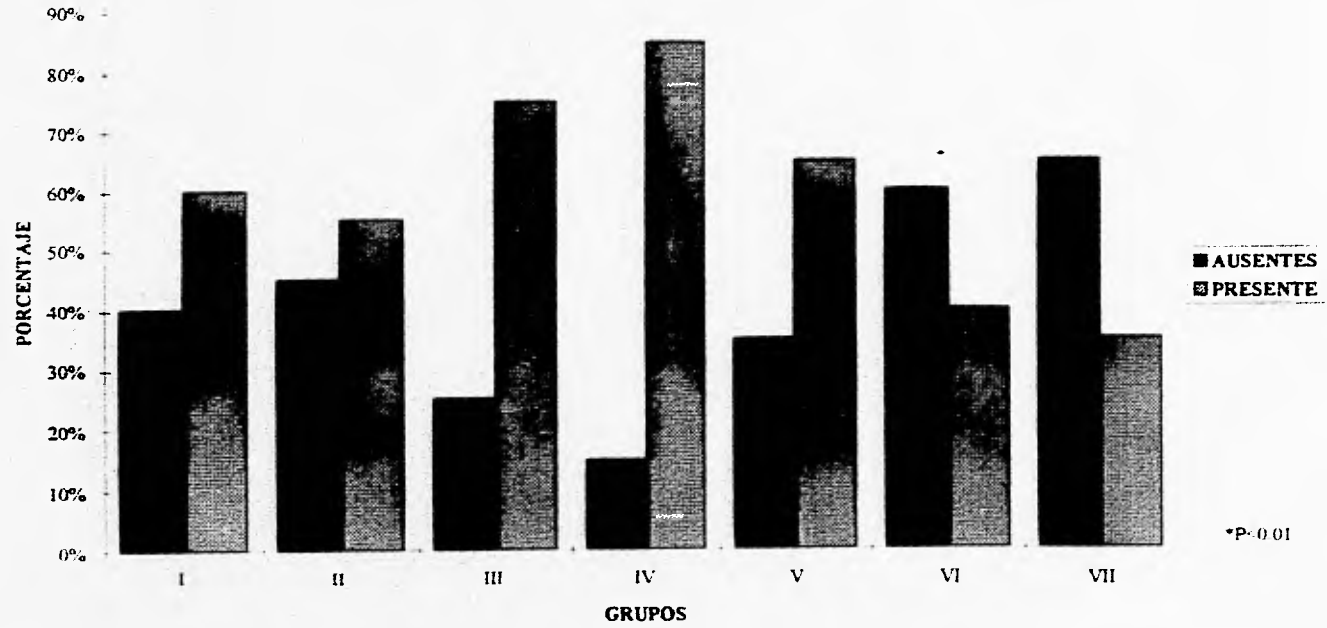
GRAFICA 2. LOCALIZACION DE INFILTRADO INFLAMATORIO



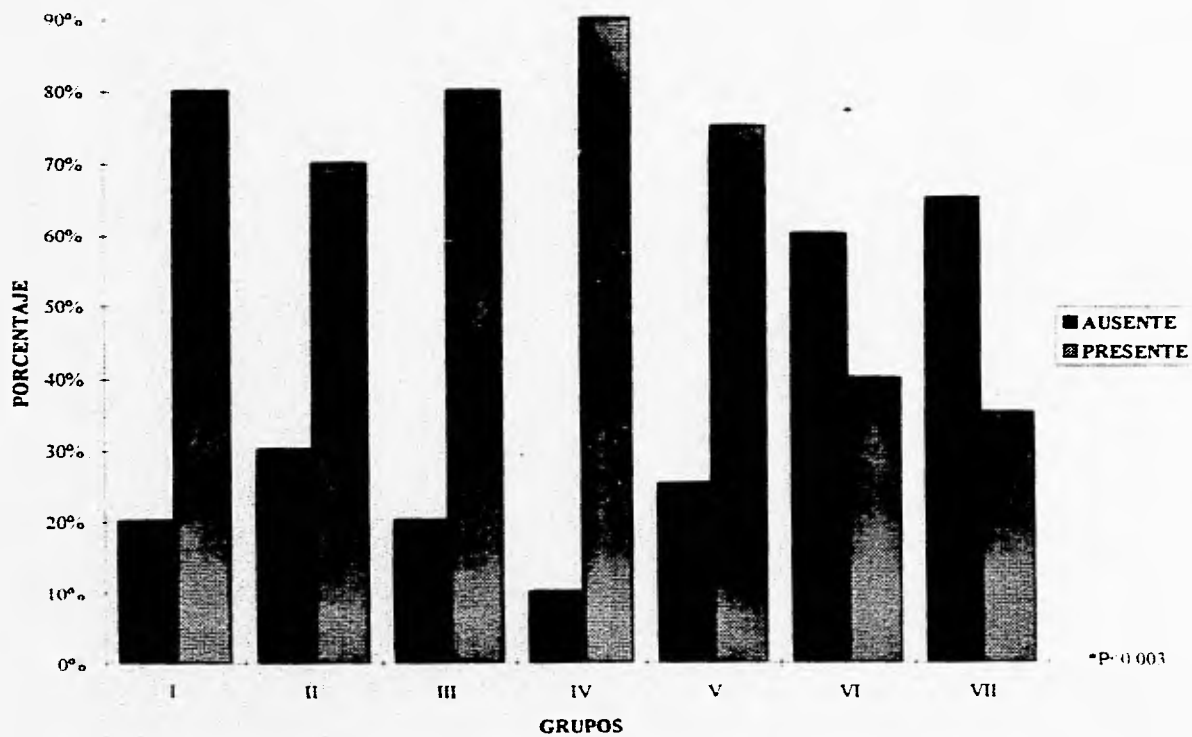
GRAFICA 3. PRESENTACION DE ABSCESOS



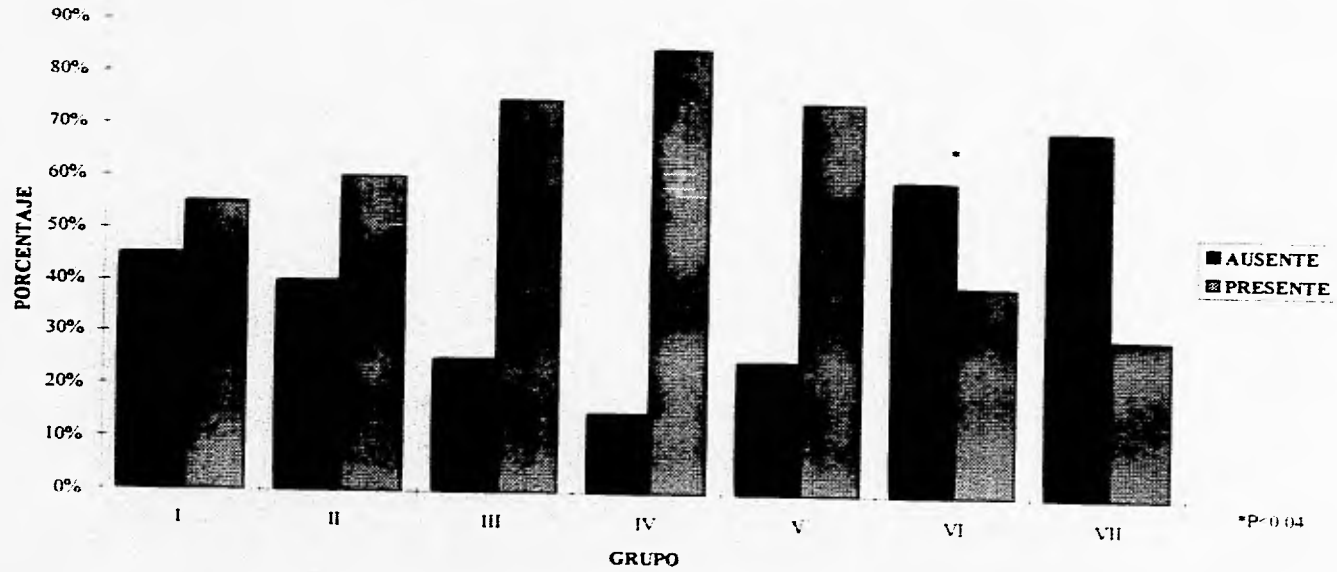
GRAFICA 4. PRESENCIA DE FIBROBLASTOS



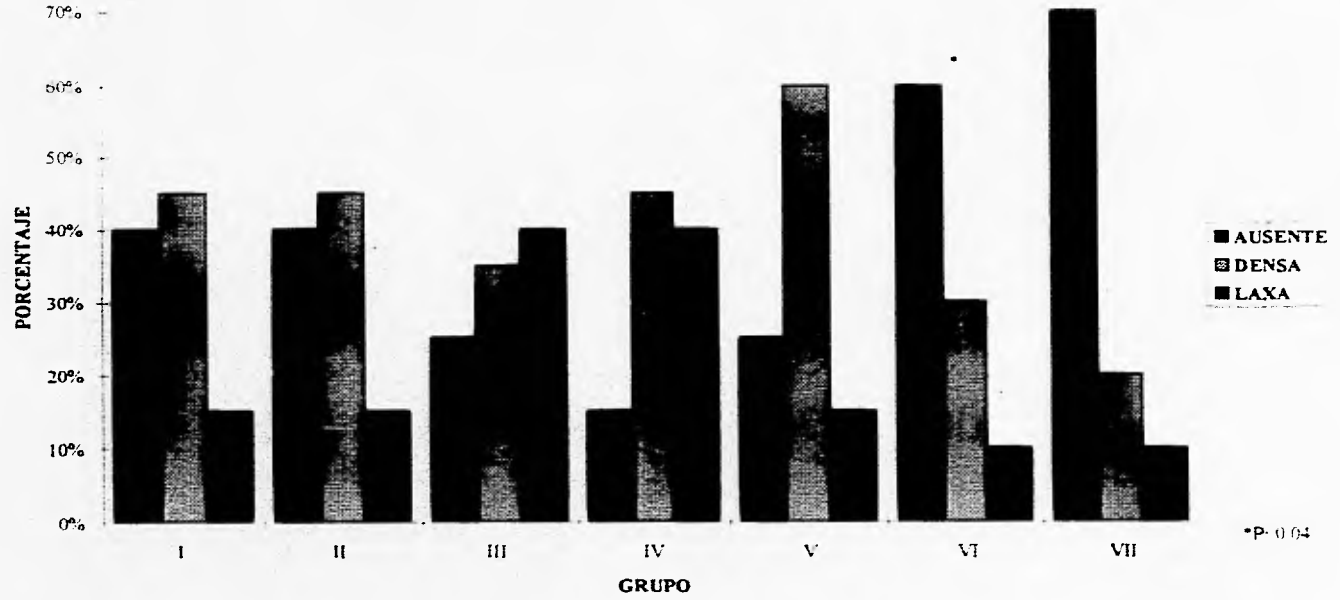
GRAFICA 5. PRESENCIA DE VASOS DE NEOFORMACION



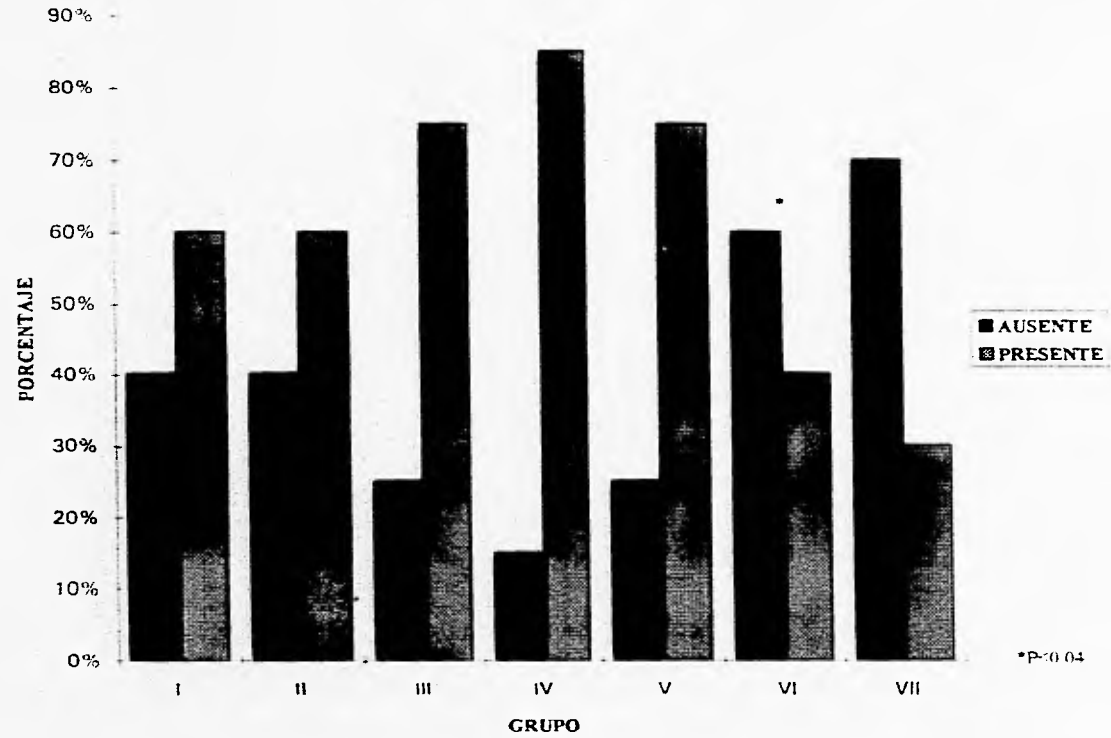
GRAFICA 6. CANTIDAD DE COLAGENA



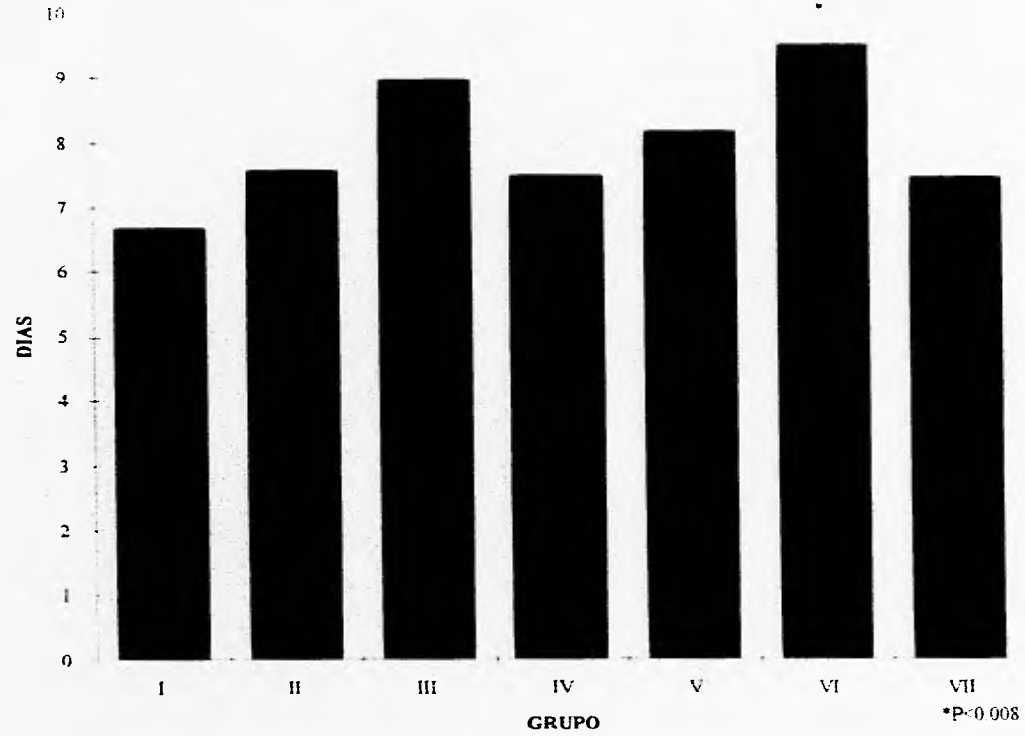
GRAFICA 7. CALIDAD DE COLAGENA ENCONTRADA



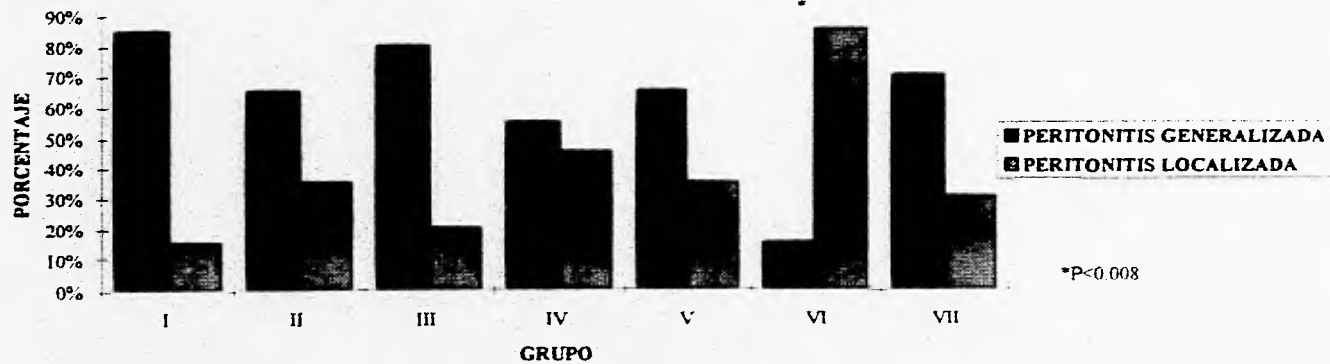
GRAFICA 8. LOCALIZACION DE COLAGENA



GRAFICA 9. DIAS DE SOBREVIDA PROMEDIO



GRAFICA 10. HALLAZGOS MACROSCOPICOS



BASE DE DATOS

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO I

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCESOS			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO PMN MFLE	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	X	PMN	F	S	-	-	-	-
2	XX	PMN	F	S	X	S	D	XX
3	XX	PMN MF	D	S	XX	S Y P	D	XX
4	XX	PMN MF	F	S	XXX	S	D	XX
5	X	PMN	D	S	-	-	-	-
6	XX	PMN	D	S	X	S	D	-
7	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	XXX
8	X	PMN MF	F	S	-	-	-	XX
9	X	PMN MF	D	S	-	-	-	-
10	XXX	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX
11	XXX	PMN MF	D	S	XX	S	F	XX
12	XX	PMN MF	D	S Y P	XX	S	D	XX
13	X	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX
14	XX	PMN MF	D	S Y P	X	S Y P	F	-
15	XXX	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX
16	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
17	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
18	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	-
19	X	PMN	D	S	-	-	-	-
20	XX	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	-	-	-	-	-
2	XX	XX	D	F	-
3	XX	XX	L	D	GRANULOMAS
4	XX	XX	L	D	-
5	-	-	D	D	-
6	X	-	-	-	-
7	XX	XX	D	D	-
8	XX	XX	D	D	GRANULOMAS
9	X	-	-	-	-
10	XX	XX	D	D	-
11	XX	XX	D	D	-
12	XX	XX	D	D	PERFORACION INTESTINAL
13	XX	XX	D	D	-
14	X	-	-	-	FIBRINA
15	XX	X	L	F	FIBRINA
16	XX	XX	D	F	-
17	XX	-	-	-	-
18	-	-	-	-	NECROSIS ISQUEMICA DE INTESTINO
19	-	-	-	-	NECROSIS ISQUEMICA DE INTESTINO
20	XX	-	-	-	-

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO 2

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCESES			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO PMN MFLE	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	XX
2	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
3	X	PMN	D	S	-	-	-	XX
4	XX	PMN	F	S	-	-	-	XX
5	X	PMN	F	S	-	-	-	-
6	X	PMN	F	S	-	-	-	-
7	XX	PMN	F	S	-	-	-	XX
8	X	PMN	F	S Y P	-	-	-	-
9	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X
10	X	PMN	F	S	-	-	-	-
11	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	-
12	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
13	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
14	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	XX
15	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	XX
16	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
17	X	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
18	X	PMN	F	S	-	-	-	-
19	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
20	XX	PMN	F	S	-	-	-	-

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	X	XX	D	D	-
2	XX	X	D	F	-
3	X	XX	D	D	-
4	X	X	L	F	GRANULOMAS (PARASITO)
5	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-
7	XX	XX	D	F	-
8	X	-	-	-	-
9	XX	X	L	F	-
10	-	-	-	-	-
11	X	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
13	XX	X	L	F	-
14	XX	XX	D	F	-
15	XX	X	D	F	-
16	X	XX	D	F	-
17	X	XX	D	F	-
18	-	-	-	-	-
19	XX	XX	D	F	-
20	-	-	-	-	-

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO 5

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCEOS			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO PMN MFLE	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	XX	PMN MF	D	S Y P	-	-	-	XXX
2	XX	PMN	D	S	-	-	-	XX
3	X	PMN	F	S	-	-	-	-
4	X	PMN	F	S	-	-	-	-
5	XX	PMN	F	S	-	-	-	-
6	X	PMN	D	S	-	-	-	-
7	XX	PMN	F	S	-	-	-	-
8	X	PMN	D	S	-	-	-	X
9	XXX	PMN MF	D	S	XX	S	F	XX
10	XX	PMN	F	S	-	-	-	X
11	XXX	PMN MF	D	S Y P	XX	S	D	XX
12	XX	PMN MF	D	S	XX	S	D	X
13	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	X
14	X	PMN MF	D	S	X	S	F	X
15	XXX	PMN MF	D	S	X	S	F	XX
16	XX	PMN MF	D	S	XXX	S	F	XX
17	XX	PMN	D	S	-	-	-	X
18	XX	PMN	D	S	-	-	-	XX
19	X	MF	F	S	-	-	-	XXX
20	XXX	PMN	D	S	XX	S	D	X

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	XX	XXX	D	D	-
2	X	XX	D	F	-
3	X	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-
8	X	X	L	F	-
9	XX	XX	D	D	-
10	X	X	L	F	-
11	XX	XX	D	D	GRANULOMAS (PARASITOS)
12	X	X	L	D	-
13	X	X	L	F	GRANULOMAS
14	X	X	L	F	-
15	X	X	L	F	GRANULOMAS (PARASITOS)
16	X	XX	D	D	-
17	XX	X	L	F	GRANULOMAS (PARASITOS)
18	X	XXX	D	D	GRANULOMAS
19	X	XXX	D	D	-
20	XX	X	L	F	-

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO 4

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCESSOS			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO PMN MFLE	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
2	XX	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX
3	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	XX
4	XX	PMN	D	S	-	-	-	X
5	XX	PMN MF	D	S	XXX	S	D	XX
6	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
7	XX	PMN MF	D	S	XXX	S	D	XX
8	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	XX
9	X	MF	F	S	-	-	-	X
10	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	XX
11	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	X
12	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X
13	XX	PMN	D	S	-	-	-	X
14	X	PMN	F	S	-	-	-	-
15	XX	PMN	F	S	-	-	-	-
16	XX	PMN MF	D	S Y P	XX	S	D	X
17	XX	PMN	F	S	-	-	-	X
18	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X
19	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
20	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	X	-	-	-	-
2	X	XX	D	F	-
3	XXX	XX	L	D	-
4	X	X	L	D	-
5	XX	XX	D	D	-
6	X	XX	D	F	-
7	XX	XX	D	D	-
8	X	XX	D	F	-
9	X	X	L	F	GRANULOMAS
10	X	XX	D	D	-
11	X	X	L	F	-
12	X	XX	L	F	-
13	XX	X	L	D	-
14	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-
16	XX	X	D	D	-
17	XX	X	L	F	-
18	X	X	L	F	GRANULOMAS
19	XX	XX	D	D	-
20	X	XX	D	D	-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO 5

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCEOS			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO PMN MFLE	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	X	PMN	D	S	-	-	-	X
2	XX	PMN MF	D	S Y P	XX	S	D	X
3	XX	PMN	D	S	-	-	-	XX
4	XX	PMN	D	S	XX	S	D	X
5	XX	PMN	D	S	X	S	F	X
6	XX	PMN MF	D	S	XX	S	F	XX
7	XX	PMN	F	P	-	-	-	-
8	XX	PMN	F	P	-	-	-	-
9	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
10	X	PMN MF	F	S	X	S	F	X
11	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
12	XX	PMN	D	S	-	-	-	-
13	X	PMN	F	P	-	-	-	XX
14	XX	PMN	F	P	-	-	-	X
15	XXX	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX
16	XX	PMN MF	D	S	XX	S	F	XX
17	XX	PMN	F	S	-	-	-	-
18	XX	PMN	D	S	-	-	-	-
19	XX	PMN	D	S Y P	-	-	-	X
20	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	X	-	-	-	-
2	X	XX	D	F	-
3	XX	XX	D	D	-
4	XX	XX	D	F	-
5	XX	XX	D	F	-
6	XX	XX	D	D	-
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	XX	X	L	F	-
10	XX	XX	D	F	-
11	X	XX	D	F	-
12	-	XX	D	F	-
13	X	XX	D	F	-
14	X	XX	D	F	-
15	XX	XX	L	D	-
16	XX	XX	D	D	-
17	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-
19	X	XX	D	D	-
20	XX	X	L	D	GRANULOMA

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO 6

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCEOS			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
2	X	PMN MF	D	S	-	-	-	-
3	XX	PMN MF	D	S	X	S	F	X
4	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
5	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X
6	XX	PMN MF	F	S Y P	-	-	-	-
7	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	-
8	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	-
9	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	-
10	X	PMN MF	F	S	-	-	-	-
11	X	PMN	F	S	-	-	-	-
12	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	X
13	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	XX
14	X	PMN MF	F	S	-	-	-	-
15	XX	PMN	F	S	-	-	-	-
16	XX	PMN	F	S	-	-	-	-
17	X	PMN MF	F	S	-	-	-	XX
18	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
19	XX	PMN MF	F	S	-	-	-	X
20	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	XX	X	D	F	-
4	-	-	-	-	-
5	XX	X	L	F	-
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12	X	X	D	F	-
13	XX	XX	L	F	GRANULOMA
14	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-
17	XX	XX	D	F	-
18	XX	XX	D	F	-
19	XX	XX	D	F	-
20	XX	XX	D	F	-

ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES

GRUPO 7

RATA NUMERO	INFILTRADO INFLAMATORIO				ABSCEOS			FIBRO BLASTOS
	CANTIDAD	TIPO PMN MFLE	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	CANTIDAD	DISTRIBUCION SUP. O PROF.	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
2	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
3	X	PMN MF	D	S	-	-	-	-
4	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
5	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
6	XX	PMN	D	S	X	S	F	XX
7	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX
8	X	PMN	F	S	-	-	-	-
9	X	PMN	F	S	X	S	F	-
10	X	PMN	D	S	-	-	-	-
11	X	PMN	D	S	X	S	F	-
12	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X
13	X	PMN	D	S	-	-	-	-
14	X	PMN	D	S	-	-	-	-
15	X	PMN	F	S	-	-	-	-
16	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	-
17	XX	PMN MF	D	S Y P	X	S	D	-
18	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	X
19	XX	PMN MF	D	S	XX	S	D	XX
20	XX	PMN MF	D	S	-	-	-	XX

RATA NUMERO	VASOS DE NEOFORMACION	COLAGENA			OTROS TEJIDOS
		CANTIDAD	TIPO DENSA O LAXA	LOCALIZACION FOCAL O DIFUSA	
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	XX	-	-	-	-
5	XX	X	L	F	GRANULOMAS
6	X	XX	D	F	-
7	X	XX	D	F	-
8	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12	X	X	L	F	-
13	-	-	-	-	GRANULOMAS
14	-	-	-	-	GRANULOMAS
15	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-
19	XX	XX	D	D	GRANULOMAS
20	XX	XX	D	F	-