

11209
74



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO G.D.

"MODULACION DE LA RESPUESTA SISTEMICA
INFLAMATORIA CON ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDES DURANTE LA SEPSIS, MODELO EXPERIMENTAL
EN RATAS"

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A :
DR. JUAN MANUEL MEDINA CASTRO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



TUTOR Y ASESOR DE TESIS: DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2003

A



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.



Dr. Rafael Gutiérrez Vega
Profesor titular del curso universitario de especialización en Cirugía General
Asesor de Tesis
Hospital General de México

Dr. Juan Manuel Medina Castro
Autor



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**MODULACION DE LA RESPUESTA SISTEMICA INFLAMATORIA CON
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS DURANTE LA SEPSIS PERITONEAL.
MODELO EXPERIMENTAL EN RATA.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

Paciente

A ti, que has confiado en mí, prestándome tu vida para aprender de ella.

Médicos

A ustedes, que han dado su tiempo para que yo aprenda tanto la ciencia como el arte.

Familia

A ustedes, que me han enseñado a seguir luchando pase lo que pase.

Amigos

A ustedes, que a lo largo del tiempo se han convertido en mi familia.

Esposa

A ti, mi médico *honoris causa*, mi razón de ser y todas mis razones.

Hijo

A ti, a tus risas, lloriqueos y enseñanzas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento al Dr. Erich O. P. Basurto Kuba, a quien considero mi padre quirúrgico.

A todo el personal que labora en el pabellón 307, fundamentalmente a los médicos quienes me brindaron este segundo hogar para vivir mi vida.

Al Dr. Carlos Cervantes, pues sin su ayuda incondicional esto solo sería una novela.

A los Drs. Jalife y Gracida, Pulido y Cárdenas; modelos para ser siempre seguidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE:	página.
Titulo.	2
Dedicatoria.	3
Agradecimientos.	4
Introducción.	5
Antecedentes.	10
La inflamación	10
La respuesta inflamatoria sistémica	12
El peritoneo y la respuesta inflamatoria peritoneal	16
La morfogénesis de la adherencia	19
El rol de las prostaglandinas y los AINES	20
El Tenoxicam	23
Planteamiento del problema.	24
Justificación.	25
Hipótesis.	26
verdadera.	26
nula.	26
Objetivos.	27
generales.	27
específicos.	27
Diseño.	28
Material y métodos.	29
tamaño de la muestra	29
mediciones	29
nutrición	29
ambiente	29
administración de medicamento	29
obtención de tejidos	29
eutanasia	29
descripción	30

Universo de trabajo	32
límite de espacio	32
límite de tiempo	32
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión	33
Criterios de eliminación	33
Variables	34
Independientes	34
Dependientes	34
Organización	35
Recursos humanos	35
Recursos materiales	35
Cronograma.	36
Resultados.	37
Análisis.	38
Discusión	44
Conclusiones.	46
Significancia clínica.	47
Anexo 1.	47
Anexo 2.	48
Anexo 3.	49
Bibliografía.	50

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN:

La reacción del huésped a una lesión, cualquiera que esta sea, se caracteriza por el desarrollo de una serie de alteraciones endocrinas, metabólicas e inmunológicas que procuran mantener las funciones vitales. La respuesta inicial es inherentemente inflamatoria y local, la cual activa los procesos celulares creados para restablecer o conservar la función de los tejidos y promover asimismo la erradicación o reparación de células disfuncionales¹. Al expresarse en forma excesiva esta respuesta inicial como lo describe Thomas² desde 1972 se condiciona un daño tisular mayor, no solo local sino sistémico, tan poderoso que es más dañino que la propia lesión inicial, pudiendo llegar a la muerte, mediante la producción de radicales libres de oxígeno y proteasas, entre otros mecanismos.

Los procesos que regulan la intensidad de la respuesta son dinámicos e implican la existencia de procesos pro inflamatorios y antiinflamatorios, que pretenden favorecer la restitución de la homeostasia.

El 68% de los pacientes que ingresan a un centro hospitalario a través de un servicio de urgencias, ingresan con respuesta inflamatoria sistémica, pudiendo progresar esta a sepsis, sepsis severa y choque séptico, con mortalidades que oscilan entre el 32 y 100%³

Como proceso final de esta respuesta inflamatoria, al lesionar el mesotelio peritoneal, tenemos la formación de adherencias; problema de la práctica clínica diaria y una causa común de complicaciones como obstrucción intestinal, infertilidad y dolor abdominal crónico, que cuentan con una morbilidad considerable, difícil toma de decisiones terapéuticas y en algunos casos con mortalidad.

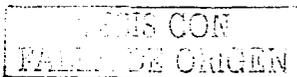
Sin embargo la mayoría de los cirujanos se ven ajenos al problema de las adherencias y menosprecian su magnitud y consecuencias debido a que es impredecible su formación, se pueden manifestar décadas posterior al insulto peritoneal y por lo general no son tratados los pacientes por el cirujano que intervino la primera ocasión.

Existen grandes avances en el conocimiento de la etiología y fisiopatología de la respuesta inflamatoria sistémica⁴ y su repercusión en la formación de adherencias, pero la

¹ Guirao X, Lowry S.F. BIOLOGIC CONTROL OF INJURY AND INFLAMMATION: MUCH MORE THAN TOO LITTLE OR TOO LATE. *Word J Surg* 1996;20:437

² Thomas L. GERMS. *N Engl J Med* 1972;287:553-5.

³ Rangel-Frausto M.S, et al. THE NATURAL HISTORY OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SÍNDROME. *JAMA* 1995;273(2)117-23



falta de un modelo experimental que se transpale al humano, de seguimiento a largo plazo, así como el intento de modulación de esta respuesta inflamatoria, ha hecho que los resultados obtenidos no logren disminuir la mortalidad ni la producción de adherencias y sus complicaciones.

En estudios realizados en el Reino Unido mediante cuestionarios a cirujanos, se estableció una incidencia de adherencias de 12,000 a 14,000 casos anuales. El 76% de los cirujanos generales habían intervenido quirúrgicamente a por lo menos dos pacientes cada año por complicaciones debidas a adherencias y hasta el 31% de ellos refirieron haber operado más de 5 pacientes⁵. Todos estos pacientes sufrieron un insulto peritoneal que como consecuencia originó una respuesta inflamatoria, en un principio local y posteriormente sistémica, pero no se aclara si fue o no utilizado algún medicamento que regulara dicha respuesta.

Otros estudios en el mundo reportan cifras semejantes de incidencia y porcentaje de presentación de adherencias posterior a la primer intervención quirúrgica y en quienes se presentó respuesta inflamatoria sistémica, pero ninguno ataca de manera sustancial la problemática tratando de regular la respuesta inflamatoria que origina al final la producción de dichas adherencias^{6 7 8 9 10 11} por lo que el estudio de esta posibilidad terapéutica es trascendental para abatir el efecto final¹².

Es por esto que el modelo experimental de sepsis es ideal para la producción intencionada de respuesta inflamatoria sistémica, ya que como bien comenta González y

⁵ Lin E. Calvano SE, Lowry SF. BIOLOGIC CONTROL OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE. *Curr Opin Crit Care*. 1997;3:1

⁶ Alexander H. BS, Ger S. MD. CLINICAL PROBLEM OF INTRAPERITONEAL POSTSURGICAL ADHESION FORMATION FOLLOWING GENERAL SURGERY AND THE USE OF ADHESION PREVENTION BARRIERS. *Surg Clin North Am* 77:3:671-88. 1997.

⁷ Nemir P. Jr INTESTINAL OBSTRUCTION. *Ann Surg* 135:3:67-75. 1952

⁸ Perry JF, Smith GA, Yomchiro EG. INTESTINAL OBSTRUCTION CAUSE BY ADHESIONS. *Ann Surg* 142:8:10-16. 1995.

⁹ Raf LE. CAUSES OF ABDOMINAL ADHESIONS IN CASE OF INTESTINAL OBSTRUCTION. *Acta Chir Scand* 135:73-76. 1969.

¹⁰ Holtz G. PREVENTION AND MANAGEMENT OF PERITONEALADHESIONS. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.

¹¹ Ellis H THE ETIOLOGY OF POSOPERATIVE ABDOMINALADHESIONS. *Br J Surg* 1960;50:10-6.

¹² DiZerega GS. CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. *Fertil Steril* 1994;61:219-35.

¹³ Faist E. Schinkel C, et al. UPDATE ON THE MECHANISMS OF IMMUNE SUPPRESSION OF INJURY AND IMMUNE MODULATION. *Word J Surg* 1996;20:454.

cols.¹³ "no todos los pacientes portadores de una respuesta inflamatoria sistémica tienen sepsis, pero todos los enfermos sépticos deben responder y llenar los criterios de la respuesta inflamatoria"

¹³ González CH. Conde M. CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PACIENTE SÉPTICO. Ed. Prado S.A.C.V. 2002

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

ANTECEDENTES:

La inflamación

La habilidad innata del cuerpo para auto defenderse, se basa en tres elementos: barreras externas contra la invasión o lesión, respuesta inespecífica contra agentes extraños y respuesta antigeno específica contra patógenos determinados. La inflamación es la respuesta inespecífica del cuerpo ante una lesión, ya sea química, mecánica, inmunológica o microbiana.

Desde su primer descripción por Celso en el siglo primero DC, donde menciona los cuatro signos cardinales de la inflamación, hasta la actualidad, la investigación por este proceso fisiológico ha sido de gran interés.¹⁴

La inflamación es una respuesta humoral y/o celular rápida, amplificable y controlada, mediada por diferentes cascadas (complemento, cininas, coagulación y fibrinólisis) que se dispara mediante la activación de células fagocíticas, endoteliales o mesoteliales.

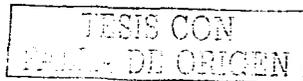
Esta respuesta local, se considera benigna mientras el proceso inflamatorio es regulado apropiadamente manteniendo tanto a las células como sus mediadores controlados.

Existen cuatro eventos principales en el proceso de la inflamación:

- cambios del flujo y calibre vascular
- aumento de la permeabilidad vascular
- activación, adhesión celular y fagocitosis
- inicio de la coagulación

Los cambios del flujo y del calibre de los vasos, es el evento más precoz en el desarrollo de la inflamación. Posterior a la lesión se produce una vasoconstricción transitoria arteriolar, con duración de tres a cuatro segundos y que es mediada por la estimulación de aminas vasoactivas sobre las terminaciones nerviosas de las estructuras vasculares. El siguiente y fundamental acontecimiento es la vasodilatación, que primero

¹⁴ Cotran R.S. Kumar V. Robbins S.L. PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. CAP. 2 INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN. 3ta ed. 1990 editorial McGraw Hill-Interamericana.

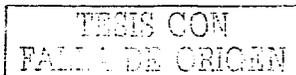


afecta las arteriolas y luego da lugar a la apertura de nuevos lechos vasculares en la zona lesionada, incrementando así el flujo vascular efectivo pero disminuyendo la velocidad de circulación con lo que se produce estasis iniciando así la migración de diferentes grupos celulares al sitio.

El aumento de la permeabilidad vascular, que se da en la microcirculación y que se rige por la ley de Starling equilibrando la presión osmótica intersticial y la hidrostática intravascular, puede ser de tres tipos: 1) inmediata y transitoria, 2) inmediata y mantenida y 3) tardía y prolongada, dependiendo la intensidad del estímulo agresor, el tiempo estimulado y si presenta un segundo estímulo o no. Este aumento de la permeabilidad vascular es el responsable del escape de líquido rico en proteínas, del espacio intravascular al intersticial, con la consiguiente concentración de hematies, aumento de la viscosidad de la sangre y desplazamiento de leucocitos al sitio lesionado.

Este cúmulo celular, principalmente de neutrófilos y monocitos, es la característica más importante de la respuesta inflamatoria, ya que engloban y degradan bacterias, complejos inmunes y restos celulares que mediante sus enzimas lisosómicas destruyen.

Por último, una vez limpiado el sitio lesionado, la cascada de la coagulación inicia su acción para proseguir con la cicatrización restituyendo así la homeostasia.



La Respuesta Inflamatoria Sistémica

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, que es generalmente controlada por el cuerpo en el sitio lesionado. La pérdida de este control local o la sobre activación de la respuesta, resulta en una respuesta sistémica exagerada a la que clínicamente se le conoce como respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)^{15 16}. Este descontrol de la inflamación local, puede ser detonado por causas infecciosas (virus, bacterias, protozoarios u hongos) o no infecciosas (trauma, quemaduras, pancreatitis, etc).

Entre los objetivos de esta respuesta inflamatoria se encuentra la eliminación del agente agresor, restablecer o conservar la función de los tejidos y promover asimismo la erradicación o reparación de células disfuncionales, sin embargo la expresión excesiva condiciona mayor daño tisular por activación de diversos sistemas (complemento, citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico, inmunidad celular, coagulación, etc) por acción de radicales libres de oxígeno y proteasas, como los mecanismos fisiopatológicos más estudiados, y que pueden llevar a la muerte.

Clinicamente se manifiesta como un síndrome del cual es necesaria la presencia de dos o más de los siguientes signos^{17 18}:

- * Temperatura: >38 o $<36^{\circ}\text{C}$
- * Frecuencia cardiaca: $>90/\text{min}$
- * Frecuencia respiratoria: $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- * Leucocitos $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de bandas.

La frecuencia con la que se presenta el SRIS no es conocido con exactitud ya que varía entre los diferentes centros hospitalarios en el mundo, así mismo la mortalidad es variable dependiendo principalmente de lo exitoso del tratamiento y si progresa o no a

¹⁵ Davies M.G. Hagen P.O. SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. B J Surg 1997;84:920-35

¹⁶ Nathens AB, Marshall JC. SEPSIS, SIRS AND MODS: WHAT'S IN A NAME. World J Surg 1996;20:386-91

¹⁷ Paterson R.L. Webster N.R. SEPSIS AND THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. J R Coll Surg Edinb Jun 2000 ;45 :178-82.

¹⁸ Meakins JL. CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND INFECTION. Am Coll Surg, Científic American Surgery 1998.

sepsis, pudiendo variar desde un 25% hasta cercano al 100%. No existe predilección por algún tipo de raza, sexo, edad o distribución geográfica. No existe estudio de imagen que confirme el diagnóstico clínico y no se ha encontrado hasta el momento una prueba de laboratorio que correlacione con la mortalidad o progresión a sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple¹⁹.

Para fines prácticos, se han definido los diferentes términos que involucran un episodio de inflamación, para la correlación clínica; términos de importancia para no caer en confusiones ^{20 21}.

Infección: fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de microorganismos o a su invasión en tejidos normalmente estériles.

Sepsis: es la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica acompañada de infección.

Sepsis severa: se refiere a la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión.

Choque séptico: hipoperfusión tisular con sepsis severa y la presencia de hipotensión inducida por el proceso séptico, que no se corrige adecuadamente con la reposición de líquidos endovenosos.

Si bien en la respuesta inflamatoria sistémica se involucran tanto el componente neuroendocrino como el inmunológico, es el segundo, como hemos visto, el que interviene de manera temprana y directa con la producción de potentes mediadores sobre los procesos inflamatorios que se suceden posterior a la lesión. Estos mediadores son proteínas o lípidos pequeños sintetizados y secretados por inmunocitos. A tales micromoléculas se les denominan con el nombre de citocinas, quienes son indispensables en la activación de las diferentes líneas de acción de la respuesta inflamatoria sistémica a infecciones²².

¹⁹ Kaplan L, Bailey H. SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SÍNDROME. Emedicine. (medline)

²⁰ Meakins JL. CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND INFECTION. Am Coll Surg, Científic American Surgery 1998.

²¹ American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. DEFINITION OF SEPSIS AND ORGAN FAILURE AND GUIDELINES FOR THE USE OF INNOVATIVES THERAPIES IN SEPSIS. Crit. Care Med 1992;20:864-75

²² Enayati P, Brennan MF, et al. SYSTEMIC AND LIVER CYTOKINE ACTIVATION. Arch Surg 1994;129:1159.

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

De las 30 citocinas conocidas hasta el momento solo se conocen sus funciones en un tercio de ellas. De estas se han establecido dos grandes grupos con base a su mecanismo de acción: las pro inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1, interleucina-2, interleucina-6) y las antiinflamatorias (interleucina-4, interleucina-10 e interleucina-13)²³.

Se ha propuesto que este SRJS puede ser dividido en tres estadios:

- I. En el que en respuesta a la lesión, el ambiente local produce citoquinas, cuyo principal objetivo es el de crear una respuesta inflamatoria que promueva la reparación de la herida y el reclutamiento de células fagocíticas con acción antigeno específica para llegar a la homeostasia.
- II. En el que pequeñas cantidades de citoquinas llegan a la circulación sistémica con lo que macrófagos y plaquetas son activados para producir factores de crecimiento y disminuir el efecto pro inflamatorio llegando así a una homeostasia.
- III. Es el inicio de una reacción sistémica masiva en el que el efecto de la citoquinas se vuelve destructivo más que protector.

La teoría de que la muerte por sepsis era atribuible a un sistema inmune sobre estimulado y una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, se basó en estudios experimentales en animales, en los que la inoculación de endotoxinas bacterianas²⁴ producía una expresión exponencial de factor de necrosis tumoral alfa y fallecían por la llamada "tormenta citoquinica".²⁵

Con esta teoría, las investigaciones subsecuentes, se basaron en inhibir o bloquear el desarrollo de esta respuesta pro inflamatoria, con el fin de evitar la producción o acción de las diferentes citoquinas pro inflamatorias y así evitar los efectos deletéreos en el tejido y el organismo entero, pero en vez de abatir con estas medidas la mortalidad, los resultados

²³ Hotchkiss R.S, Karl I.E THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF SEPSIS. N Engl J Med 2003;348(2):138-50

²⁴ Taveira da Silva A.M, et al. SHOCK AND MÚLTIPLE ORGAN DYSFUNCTION AFTER SELF-ADMINISTRATION OF SALMONELLA ENDOTOXIN. N Eng J Med 1993;328(20):1457-60

²⁵ Baue A.E. MULTIPLE ORGAN FAILURE, MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME, AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. Arch Surg 1997;132:703-7

obtenidos mostraron un aumento en los desenlaces fatales y en menor tiempo que el antes observado²⁶.

Cuando las citocinas pro inflamatorias sobrepasan a las antiinflamatorias se observa un aumento sostenido de la permeabilidad vascular que se traduce en un tercer espacio con disminución del volumen intravascular, se produce vasodilatación y pérdida de la resistencia vascular, así como activación de la cascada de la coagulación, con el consiguiente daño micro circulatorio y afección del aporte de O₂ a los tejidos²⁷. Clínicamente se aprecia una pérdida de la capacidad contráctil del corazón, secundario al daño microvascular asociado a la presencia de óxido nítrico²⁸. Se torna difícil su compensación a pesar de líquidos intravenosos y sustancias inotrópicas, aumenta el edema, la hipovolemia, la hipotensión y disminuye la contractibilidad cardiaca dando todo esto como resultado, el inadecuado aporte de O₂ y falla orgánica múltiple²⁹.

La gran mayoría de estos efectos son producidos por la interacción de células y mediadores inflamatorios; la expresión de adhesinas en polimorfonucleares y plaquetas, el factor de necrosis tumoral alfa y los lipopolisacáridos (endotoxinas) así como el ácido teoico de la pared de las bacterias Gram + producen un estado pro coagulante, el óxido nítrico de los macrófagos promueve la vasodilatación y disminuye el inotropismo cardiaco³⁰.

Estos hallazgos, mostraron que se debe guardar un perfecto equilibrio entre las citocinas pro inflamatorias y antiinflamatorias, y el aumento de unas u otras en el transcurso de una patología hacen que la respuesta inflamatoria sistémica pase de ser un mecanismo protector a uno deletéreo³¹.

²⁶ Angus D.C. et al. EPIDEMIOLOGY OF SEVERE SEPSIS IN THE UNITED STATES: ANÁLISIS OF INCIDENCE, OUTCOME, AND ASSOCIATED COST OF CARE. *Crit Care Med* 2001;29(7):303-10.

²⁷ Carden DL, Granger DN. PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND PREVENTION OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY. *Anesthesiology* 2001; 94(6): 133-8.

²⁸ Baker C.C. Huynh T. SEPSIS IN THE CRITICAL ILL PATIENT. *Curr Probl Surg Dec.* 1995;32:12

²⁹ Landry D.W. Oliver J.A. THE PATHOGENESIS OF VASODILATION SHOCK. *N Eng J Med* 2001;345(8):588-95

³⁰ Rivers E. et al. EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77

³¹ Parrillo J.E. PATHOGENIC MECHANISMS OF SEPTIC SHOCK. *N Eng J Med.* 1993;328(20):1471-8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Peritoneo y la respuesta inflamatoria peritoneal

Para entender el desarrollo de las adherencias posterior a un evento inflamatorio peritoneal, es necesario examinar al peritoneo como un órgano, con una serie de complejos procesos fisiológicos que incluyen la inflamación y la reparación.

Es una capa única de células mesoteliales con membrana basal sustentada por una capa subyacente de tejido conectivo muy vascularizado. El adulto de peso promedio cuenta con una superficie de 1.8m². Debido a su tamaño es el órgano más grande (junto con la piel) en los humanos. Se compone de dos tipos de colágena, mucopolisacáridos, glucosaminglicanos y elastina. Su riego sanguíneo es en masa por lo que su vascularidad permite que sea utilizado para el intercambio rápido de solutos y agua. El peritoneo disminuye la fricción entre los órganos intraperitoneales, permitiendo así una libertad de movimientos entre las vísceras³². Sus células mesoteliales son bien diferenciadas, característica que comparte con la pleura y el pericardio. Entre estas células se encuentran células semejantes a fibroblastos cuya acción inicia al ser lesionado el mesotelio, diferenciándose y reparando el sitio con células nuevas³³.

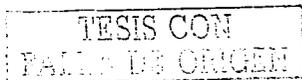
Posterior a la lesión de este mesotelio, se inicia la respuesta inflamatoria, que como en cualquier tejido, desencadena una respuesta local inmediata, cuyo objetivo es el de eliminar y contener al microorganismo agresor mediante; aumento del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad capilar, fagocitosis y depósito de fibrina como inicio de la cadena de la reparación tisular normal³⁴.

*Aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular:

³² Rodgers KE, diZerega GS. FUNCTION OF PERITONEAL EXUDATE CELLS AFTER ABDOMINAL SURGERY. J Invest Surg 1993;6:9-23 (medline)

³³ Hellerbrekers B.W, et al. USE OF FIBRINOLYTIC AGENTS IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION. Fertil Steril 2000;74(2):203-12

³⁴ Wiles J.B. Cerra F.B. THE SYSTEMIC RESPONSE: DOES THE ORGANISM MATTER? Crit Care Med 1980;2:55.



El mediador inicial de este proceso es la histamina, sustancia liberada por mastocitos y basófilos, así como por las mismas células mesoteliales al ser lesionadas³⁵. Este aumento de líquido produce un trasudado que rápidamente se transforma en exudado rico en inmunoglobulinas, factores del complemento, factores de la coagulación, factores plaquetarios, autacoides y citoquinas tanto pro como antiinflamatorias.

*Fagocitosis:

Los objetivos de esta fase son los de eliminar al agente agresor, además de activar, mediar y modular la respuesta inflamatoria local. Esto se logra gracias al complejo de ataque a la membrana (CAM) de los mastocitos, macrófagos y neutrófilos y en condiciones *in vitro* es suficiente para contrarrestar al agente agresor cuando este es un microorganismo; sin embargo ya que el organismo en esta fase temprana no es capaz de diferenciar si será suficiente con este mecanismo de protección, la activación de las diferentes líneas de defensa, vía bradiquininas, anafilotoxinas, factor activador plaquetario, complemento, coagulación y cininas, ya activados, seguirán el curso fisiológico hasta su punto final, la reparación.

Se han realizado un sin fin de estudios en los Estados Unidos de Norte América para la identificación de estas sustancias y su relación con la morfogénesis de las adherencias peritoneales, entre las cuales, las que han tenido un valor clínico, son las interleucinas pro inflamatorias, principalmente interleucina 1 beta (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT), Factor transformador del crecimiento beta (TGF-beta), prostaglandina E2 (PGE-2), tromboxano B2 (TXB-2) y leucotrieno B4 (LTB-4)^{36 37}

Aproximadamente cuatro horas posterior a la lesión, se inicia la afluencia de neutrófilos, encontrando un pico máximo a las ocho horas. Este grupo celular se encuentra muy relacionado con la producción de los diferentes autacoides y se ha observado que

³⁵ Dunn D.L. Barke R.A. THE ADYUVANT EFFECT OF PERITONEAL FLUID IN EXPERIMENTAL PERITONITIS. Ann of Surg. 1984;199:37.

³⁶ Chegini N. PERITONEAL FLUID CYTOKINE AND EICOSANOID LEVELS AN THEIR RELATION TO THE INCIDENCE OF PERITONEAL ADHESIONS. J Soc Gynecol Investig 1999 ;6(3):153-7

³⁷ Ghellai AM. ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 IN PERITONITIS-INDUCED ADHESIONS. J Gastrointest Surg 2000 ;4(3) :316-23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes neutropénicos producen menor respuesta inflamatoria y por consiguiente menor cantidad de adherencias peritoneales³⁸.

***Depósito de fibrina:**

En circunstancias normales, las células mesoteliales mantienen una actividad fibrinolítica, mediante la producción de factor tisular activador del plasminógeno (t-PA)³⁹. Por mecanismos no conocidos, al lesionarse la célula peritoneal se pierde dicha capacidad y por la vía extrínseca de la coagulación se deposita fibrina rápidamente, vía que se encuentra sumamente activa por la acción de los macrófagos y su capacidad de activar al factor III (factor tisular activador del plasminógeno)⁴⁰.

³⁸ Vural B. THE ROLE OF NEUTROPHILS IN THE FORMATION OF PERITONEAL ADHESIONS. Hum Reprod 1999;14(1):49-54

³⁹ Vipond MN et al. PERITONEAL FIBRINOLYTIC ACTIVITY AND INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS. Lancet 1990;335:1120-22

⁴⁰ Maddaus M.A. Ahrenholz D. THE BIOLOGY OF PERITONITIS AND IMPLICATIONS OF TREATMENT. Surg Clin of North Am 1988;68:431.

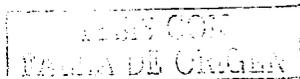
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Morfogénesis en la formación de adherencias.

A la banda de tejido conectivo que se forma como enlace entre la superficie peritoneal de un órgano a otro o a la pared que los limita en una cavidad posterior a la lesión mesotelial por un proceso inflamatorio, se le conoce como adherencia, esta puede ser adquirida o congénita, la última llamada también brida por algunos autores para poder diferenciarla.

Histopatológicamente su estructura varía con respecto al tiempo que lleve de formada⁴¹. La formación de adherencia peritoneal inicia como resultado de una lesión mesotelial, dentro de la cascada de eventos que conllevan a la cicatrización, con el depósito de una matriz de fibrina, y que dura entre uno a tres días⁴². Posteriormente esta matriz es gradualmente reemplazada por tejido de granulación y mediante angiogénesis acuden al sitio macrófagos, fibroblastos y células gigantes⁴³. En el cuarto día, la mayor parte de la fibrina de la matriz se ha lisado y algunos fibroblastos son los ocupantes de dicha matriz junto con macrófagos quienes son el grupo celular más abundante. Durante el quinto día la red de fibrina bien organizada contiene colágeno, fibroblastos, células endoteliales y mastocitos⁴⁴. Entre el quinto y décimo día los fibroblastos se organizan, alineándose y la colágena que en un principio era tipo 1, se intercambia hasta ser tipo 3, con lo que aumenta la resistencia de la adherencia y la vuelve menos lisible por los medios fisiológicos⁴⁵. Entre los 30 y 60 días posteriores, el colágeno es exclusivamente tipo 3 formando una banda fibrosa. A partir de ese momento dicha banda ya cubierta con mesotelio y en la mayoría de las ocasiones con vasculatura, contiene elastina y colecciones de macrófagos con hemosiderina⁴⁶.

⁴¹ Milligan D.W. Raftery A.T. OBSERVATIONS ON THE PATHOGENESIS OF PERITONEAL ADHESIONS: A LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPICAL STUDY. Br J Surg 1974;61:274-280.
⁴² Holmdahl L. et al. ADHESIONS:PATHOGENESIS AND PREVENTION-PANEL DISCUSSION AND SUMMARY. Eur J Surg 1997;suppl 577:56-62.
⁴³ deCherney AH. et al. CLINICAL PROBLEM OF INTRAPERITONEAL POSTSURGICAL ADHESION FORMATION FOLLOWING GENERAL SURGERY AND THE USE OF ADHESION PREVENTION BARRIERS. Surgical Clinics of North America 1997;77(3):671-88
⁴⁴ diZerega G.S. BIOCHEMICAL EVENTS IN PERITONEAL REPAIR. Eur J Surg 1997;suppl 577:10-16
⁴⁵ Holmdahl L. et al. ADHESIONS:PATHOGENESIS AND PREVENTION-PANEL DISCUSSION AND SUMMARY. Eur J Surg 1997;suppl 577:24-31
⁴⁶ Buckman RF, Woods M, Sargent L. A UNIFYING PATHOGENIC MECHANISM IN THE ETIOLOGY OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS. J Surg Res 1976;20:1-5



El Rol de las prostaglandinas y los AINES:

Las prostaglandinas (PGs) son los mediadores cardinales, bien conocidos, que actúan en la inflamación produciendo el dolor, eritema, tumor e hipertermia. La inhibición en su producción por drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) producen un efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

Las PGs pertenecen a la familia de los mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico (AA), constituyen los mediadores secundarios de la respuesta inflamatoria y son llamados eicosanoides por sus 20 carbonos que las forman, siendo reconocidas desde 1930 en el semen y produciendo contracción del músculo liso⁴⁷.

Fue hasta los noventas que gracias a la biología molecular y técnicas de clonación, se logró sintetizar las diferentes enzimas que intervienen en el proceso de síntesis y reconocer cada punto en su vía de producción⁴⁸.

El primer paso en su síntesis es mediado por una fosfolipasa, que libera AA de la membrana celular. Existen diferentes tipos de fosfolipasas, las del grupo A₂ son las más estudiadas y activas para este proceso, aunque los tipos C y D también pueden liberar AA⁴⁹.

La expresión de este grupo de enzimas se encuentra inducido por citoquinas pro inflamatorias, principalmente interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa). Diversos estudios han encontrado aumento de los niveles de fosfolipasa A₂ en lesiones isquémicas y por reperfusión⁵⁰.

Una vez liberado el AA de la membrana, inicia la síntesis propiamente de los prostanoides mediante la formación de prostaglandina H₂ (PGH₂) por una enzima bifuncional, la PGH sintetasa o mejor conocida como Ciclooxygenasa (COX), de la cual existen dos isoformas la COX₁ y la COX₂⁵¹, cuya diferencia estriba en el cambio de valina

⁴⁷ Murakami M. et al. REGULATORY FUNCTIONS OF FOSFOLIPASA A2. Crit Rev Immunol. 1997;17:225

⁴⁸ Hawkwy C.J. GASTROINTESTINAL SAFETY OF COX-2 SPECIFIC INHIBITORS. Gastroenterol Clin North Am 2001;30(4):921-38

⁴⁹ Crofford LJ. PROSTAGLANDIN BIOLOGY. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(4):863-75

⁵⁰ Smith WL. PROSTANOID BIOSINTESIS AND MECHANISMS OF ACTION. Am J Physiol. 1992;263:F181

⁵¹ Spencer AC, et al. SUBCELLULAR LOCALIZATION OF PROSTAGLANDIN ENDOPEROXIDE H SYNTHASES-1 AND 2 BY IMMUNOELECTRON MICROSCOPY. J Biol Chem. 1998;273:9886.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por isoleucina en su posición 523, situación que le confiere un dominio hidrofóbico a la COX₂ expresándose así en condiciones inflamatorias crónicas, algunos cánceres y fiebre⁵².

Posterior a la biosíntesis de PGH₂, se finaliza con la síntesis de los diferentes prostanoídes mediante una de las dos enzimas celulares, la tromboxano-A sintetasa o la prostaciclín sintetasa⁵³. Esta síntesis depende de las necesidades celulares y es mediada por el citocromo p450.

Los AINES actúan inhibiendo la formación de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico liberado de las membranas, en este caso de la membrana del mesotelio frente a un estímulo lesivo. Esta inhibición, no selectiva, impide la progresión de la cascada formadora de prostanoídes que finalizaría como se explicó previamente con la formación selectiva según cada célula de un tipo específico de prostaglandina.

Existen además, diferentes teorías sobre otros mecanismos de acción de los AINES en la compleja cascada de la respuesta inflamatoria, entre los que se encuentran su efecto inhibidor de neutrófilos⁵⁴.

Cuando las proteínas de membrana son estimuladas por los quimiorreactantes de fase aguda (C5a, lectinas, leucotrienos B₄, factor activador plaquetario, complejos inmunes, fosfolipasa C, inositol, diacilglicerol, etc), se crea una señal gemela que trabaja sinérgicamente para que el neutrófilo sea activado. Se ha demostrado que los AINES bloquean la generación de esta señal gemela debido a sus propiedades físico químicas (anión, aplanado, lipofílico y con coeficiente de partición en ambientes lípidos con pH ácido) para insertarse en la capa bilipídica de las membranas impidiendo la transducción de señales a través de ésta⁵⁵. Este efecto inhibe una serie de procesos intermembranales, incluyendo la generación de aniones superóxido mediante el sistema NADPH oxidasa en los neutrófilos, la actividad de la fosfolipasa C, agregación plaquetaria por inhibición de la

⁵² Saunders C. DISCOVERY OF CYCLOOXYGENASE-2. *Reum Dis Clin North Am* 1999;25(2):456-80

⁵³ Kanaoka Y et al. CLONING AND CRISTAL STRUCTURE OF HEMATOPOIETIC PROSTAGLANDIN D SYNTHASE. *Cell*. 1997;90:1095

⁵⁴ Abramson S.B, Weissmann G. THE MECHANISMS OF ACTION OF NONSTERODAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS. *Arthritis Rheum* 1989;1(32):1-9

⁵⁵ Bomalaski J.S, Hirata F, Clarck M. ASPIRIN INHIBITS PHOSPHOLIPASA C. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:115-121.

peroxidasa del ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico e inhibición del movimiento libre de aniones⁵⁶. (Cl⁻, HCO₃⁻, SO₄⁻, PO₄⁻)

Otro factor importante es el Calcio intracelular, el cual se incrementa segundos después de que el neutrófilo y los quimiorrtractantes interactúan. Este incremento del calcio, como se sabe, es el causante de la liberación de enzimas lisosómicas (lisozima, mieloperoxiasa y elastasa), sustancias también importantes en el desarrollo y progresión de la respuesta inflamatoria⁵⁷.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

⁵⁶ Weissmann G, Smolen J.E, Korchak H. M. RELEASE OF INFLAMMATORY MEDIATOR FROM STIMULATED NEUTROPHILS. N Engl J Med 1980;303:27-34

⁵⁷ Nishizuka Y. THE ROLE OF PROTEIN KINASA C UN CELL SUFACE SIGNAL TRANSDUCTION. Natura 1984;308:693-98.

El Tenoxicam

El principio activo, Tenoxicam, es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, así como inhibidores de la agregación plaquetaria. El Tenoxicam inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas tanto *in vitro* como *in vivo*. De los ensayos *in vitro* con la peroxidasa leucocitaria se infiere que el Tenoxicam podría neutralizar el oxígeno activo en el foco inflamatorio (captador de radicales libres de oxígeno). El Tenoxicam es un potente inhibidor *in vitro* de las metaloproteínas humanas estromelisin y colagenasa, inductoras de la degradación del cartilago.

La inhibición de la prostaglandina-sintetasa puede tener efectos no deseados en la función renal. De ahí que, como ocurre con otros AINES, durante el tratamiento con Tenoxicam sea necesario controlarla adecuadamente (nitrógeno ureico en sangre, creatinina, formación de edemas, aumento ponderal, etc.), siempre que se administre un AINE.

La biodisponibilidad de una dosis intramuscular es total, indistinguible de la determinada tras la administración oral. A los 15 minutos de una inyección intramuscular se alcanzan niveles iguales o superiores al 90% de las concentraciones máximas registradas. Se une a la albúmina sérica en un 99%. a la dosis recomendada de 20 mg una vez al día, el estado de equilibrio se alcanza en el espacio de 10 días, sin acumulación imprevista.

La vida media de eliminación del Tenoxicam es de 72 horas. Antes de ser excretado, el Tenoxicam se degrada prácticamente por completo a metabolitos sin actividad farmacológica. El 66% de la dosis se elimina con la orina (principalmente en forma del metabolito inactivo 5-hidroxi-tenoxicam), y el resto con la bilis (conjugado con ácido glucurónico).

La farmacocinética del Tenoxicam es lineal dentro del intervalo de dosis estudiado (de 10 a 100 Mg.) Para todas las indicaciones la dosis inicial es de 20 Mg. intramuscular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta inflamatoria sistémica, cuyo objetivo es la eliminación del agente agresor, puede expresarse en forma excesiva condicionando un daño tisular mayor, no solo local sino sistémico, mediante la activación de las diversas cascadas que la regulan, la producción de radicales libres de oxígeno y proteasas, por lo que la modulación durante la fase pro inflamatoria farmacológicamente, debe correlacionarse a un menor daño tisular, una menor mortalidad y a la presencia de menor producción de adherencias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN:

La respuesta inflamatoria sistémica, se presenta como resultado de diferentes situaciones clínicas, entre las que se encuentra la sepsis peritoneal, entidad de alta prevalencia, morbilidad, complicaciones y mortalidad, por lo que es necesario encontrar nuevos recursos terapéuticos que permitan ofrecer mejores resultados clínicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS:

Verdadera:

El empleo de Tenoxicam, en modelo experimental en rata, mejora la sobrevida de los animales de experimentación, durante la sepsis peritoneal.

Nula:

El empleo de Tenoxicam, en modelo experimental en rata, no mejora la sobrevida de los animales de experimentación durante la sepsis peritoneal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS:

Generales:

- 1. Evaluar el efecto del Tenoxicam durante la sepsis peritoneal, en un modelo experimental en rata.**
- 2. Reducir la respuesta inflamatoria en el peritoneo, en dicho modelo.**

Específicos:

- a. Evaluar la sobrevida de los animales de experimentación con sepsis peritoneal, sometidos o no a tratamiento con Tenoxicam.**
- b. Reducir la formación de adherencias peritoneales.**
- c. Describir, en caso de presentar adherencias:**
 - número
 - localización
 - órganos involucrados
 - composición histopatológica
- d. Reducir el infiltrado inflamatorio a nivel peritoneal**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISEÑO:

Se trata de un estudio:

**Experimental,
comparativo,
prospectivo,
longitudinal,
de casos y controles,
en modelo animal.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tamaño de la muestra:

Metodológicamente fue necesario la utilización de 30 ratas Wistar macho por grupo para obtener así un intervalo de confianza mayor del 80%.

Mediciones:

El peso previo a la laparotomía para confirmar que se encuentran en el rango especificado para los criterios de inclusión. El peso diario durante los 10 días del estudio para ajustar la dosis si así se requiriera del medicamento a administrar.

Nutrición:

Las ratas fueron alimentadas con alimento estándar para roedor y agua purificada *ad libitum*.

Ambiente:

Se alojaron tres animales por jaula de policarbonato, mantenidas en ciclos de luz-oscuridad de 12 horas cada uno, a temperatura de 20-21 grados centígrados y bajo condiciones de humedad entre 40 y 60%. Con cama de viruta de madera y con control de excretas bajo manipulación del personal del bioterio con medidas de seguridad biológica estándar con guantes, bata y cubrebocas desechables.

Administración de medicamento:

La dosis del medicamento se obtuvo en base a la dosis terapéutica por kilogramo de peso. Se administró inmediatamente posterior a la laparotomía en el grupo experimental y durante 10 días posteriores a esta a la misma hora, de manera intramuscular en muslo izquierdo, con jeringa de insulina estéril, utilizando una jeringa por animal, por dosis diaria.

Obtención de tejidos:

Eutanasia:

Se realizó mediante sobredosis de xylacina aplicada intramuscularmente.

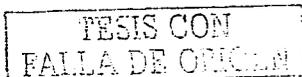
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Descripción:

Se formaron dos grupos de investigación, el grupo I o grupo control, al cual no se le administró algún fármaco antiinflamatorio, y el grupo II o grupo problema, al cual se le administró el Tenoxicam. Mediante el protocolo validado para producción de adherencias bajo el modelo de sepsis peritoneal en ratas^{38, 39}, se aplicó anestesia general con xilacina y ketamina a dosis de 13mg/Kg. y 100mg/Kg. respectivamente por vía intramuscular. Bajo técnica aséptica, se realizó incisión media longitudinal abdominal de aproximadamente 6cm. abordando la cavidad peritoneal, se procedió a localizar el ciego, el cual se ligó con puntos totales de seda 4/0 mediante jareta de 3cm de diámetro. Posteriormente se realizaron seis punciones en la zona ligada con aguja de insulina número 29. Se procedió al cierre de la pared abdominal en dos planos con polipropileno 3/0 y se mantiene en cámara térmica a 22°C para la recuperación anestésica. Durante la intervención quirúrgica se mantiene hidratado al animal con solución fisiológica al 0.9% a dosis de 15ml/ Kg/ Hr. mediante irrigación peritoneal. Todos los animales de experimentación se mantuvieron en observación hasta su fallecimiento (momento en el que se realizó autopsia) o su sacrificio a los 10 días. Durante este periodo se administró al grupo II o problema Tenoxicam a dosis de 25mcg/Kg. por día por vía intramuscular. Terminados los 10 días los animales restantes fueron sacrificados y autopsiados mediante incisión paramedia izquierda, para evaluar la presencia de sepsis peritoneal, adherencias y tomar biopsia del peritoneo. Se observó y describió la presencia o no de material purulento, localizado o generalizado, la presencia o no de adherencias, el número, la localización, el trayecto, y los órganos involucrados. Se procedió a seccionar el tejido proximal y distal al que se fija la adherencia y se tomó biopsia de peritoneo parietal, tejido que se colocó en frascos estériles con formol al 2% para su conservación y posterior estudio histopatológico. Se colocaron cadáveres en bolsas amarillas según estándares para el manejo de material biológico, vigente en la ley general de salud para su posterior cremación.

³⁸ Gutiérrez VR. et al. MODELO ANIMAL PARA LA PRODUCCIÓN DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES. Cirujano General 1996;18:21-27

³⁹ Castillo LH. et al. PERITONITIS AFTER FECAL PERFORATION, AN EXPERIMENTAL MODEL TO STUDY THE THERAPEUTIC ROLE OF ANTIBIOTICS ASSOCIATED WITH ALLOPURINOL AND CATALASE. Am Surg 1991;57:313-16



Se recolectaron los datos y se les otorgó un valor numérico para poder realizar pruebas estadísticas de frecuencias y U Mann-Whitney, como prueba no paramétrica para muestras independientes, utilizando rangos y suma de rangos, bajo el programa SPSS[®] para Windows[®], versión estándar 10.01

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSO DE TRABAJO

Límite de espacio:

- *Laboratorio del departamento de cirugía experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.**
- *Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.**
- *Hospital General de México O.D.**

Límite de tiempo:

1 de Febrero del 2003 al 30 de Septiembre del 2003.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Rata Wistar

Macho

Entre 200 y 380 gramos de peso

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Que no cumplan con los requisitos previos.

Que pertenezcan a otro estudio experimental.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Que fallezcan en las primeras 24 horas posteriores a la laparotomía.

Que presenten patología ajena al estudio.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VARIABLES

Independientes:

Mortalidad

Presencia o no de complicaciones como:

sin complicaciones

absceso de pared

absceso peritoneal

peritonitis generalizada

absceso de pared + absceso peritoneal

absceso de pared + peritonitis generalizada

absceso peritoneal + peritonitis generalizada

Presencia o ausencia de adherencias.

Número de adherencias.

Órganos involucrados.

sin adherencias	ciego-estómago + ciego-hígado
de ciego a pared	ciego-intestino delgado + ciego-intestino grueso
de ciego a estómago	ciego-intestino delgado + ciego-vejiga
de ciego a intestino delgado	ciego-intestino delgado + asa-asa
de ciego a intestino grueso	ciego-intestino delgado + ciego-hígado
de ciego a vejiga	ciego-intestino grueso + ciego-vejiga
de asa a asa	ciego-intestino grueso + asa-asa
de ciego a hígado	ciego-intestino grueso + ciego-hígado
ciego-pared + ciego-estómago	ciego-vejiga + asa-asa
ciego-pared + ciego-intestino delgado	ciego-vejiga + ciego-hígado
ciego-pared + ciego-intestino grueso	asa-asa + ciego-hígado
ciego-pared + ciego-vejiga	ciego-vejiga + asa-asa + ciego-hígado
ciego-pared + asa-asa	ciego-pared + ciego-intestino delgado + ciego-intestino grueso
ciego-pared + ciego hígado	ciego-estómago + ciego-intestino delgado + ciego-vejiga
ciego-estómago + ciego-intestino delgado	ciego-intestino delgado + ciego intestino grueso + asa-asa
ciego-estómago + ciego-intestino grueso	ciego-pared + ciego-intestino grueso + ciego-vejiga
ciego-estómago + ciego-vejiga	ciego-pared + ciego-intestino grueso + asa-asa
ciego-estómago + asa-asa	

Dependientes:

Sexo

Peso

Uso de Tenoxicam a dosis terapéuticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ORGANIZACIÓN

Recursos Humanos:

Dr. Rafael Gutiérrez Vega.

Dr. Carlos Cervantes

Dr. Juan Manuel Medina Castro.

Dra. Cynthia Rojas Gómez.

Dr. Daniel Sergio Bustos Villa.

Dr. Pedro Gutiérrez Camacho.

Dr. Tomás Escalante Tattersfield.

Personal del bioterio facultad de medicina UNAM

Recursos materiales:

Ratas Wistar.

Jaulas de policarbonato

Alimento para roedor

Agua purificada

Viruta de madera

Jeringas de insulina

Tenoxicam

Seda traumática 4/0

Vicryl 4/0

Solución salina isotónica al 0.9%

Xylacina

Ketamina

Gautes de látex desechables

Cubre bocas

Batas desechables

Frascos para examen general de orina

Formol al 2%

Equipo instrumental de cirugía menor

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRONOGRAMA:

	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre
revisión bibliográfica	x	x						
creación de protocolo		x	x					
autorización			x	x				
fase experimental					x	x	x	
recolección de resultados					x	x	x	
análisis de resultados							x	x
presentación de tesis								x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

En los Anexos 1 y 2 se aprecian las tablas del concentrado de resultados, de donde se puede observar que con respecto al peso de las 60 ratas el menor valor que se obtuvo fue de 204 g. Mientras que el mayor peso registrado fue de 305 g.

Dos ratas fallecieron en el postoperatorio inmediato por sobredosis de anestésico por lo que se eliminaron.

Con respecto a la mortalidad, no se presentaron fallecimientos en el grupo problema y en el grupo control se presentó en ocho animales de investigación.

Con respecto a las adherencias, se presentaron un total de 39 en el grupo problema, mientras que en el grupo control se encontraron 51. Estos números superan nuestra muestra ya que algunas ratas presentaron más de una adherencia; pero ninguna de ellas presentó más de cuatro. Independientemente del número de adherencias presentado, el grupo control presentó en 24 de las 30 ratas adherencias, mientras que el grupo problema en 27 de las 30.

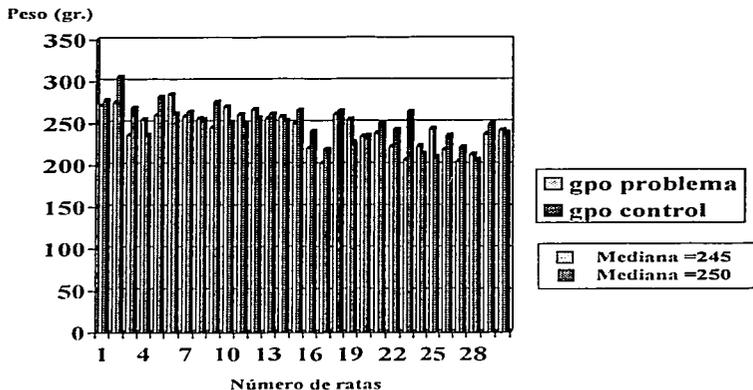
En el siguiente rubro catalogado como complicaciones, se evaluaron: absceso de pared, absceso peritoneal, peritonitis generalizada, necrosis de ciego y distensión de asas. De estas cuatro variables se obtuvieron por asociación seis variables más. En el grupo control se apreciaron complicaciones en 13 de las 30 ratas, mientras que en grupo problema solo en 7 de las 30 ratas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS:

Bajo el programa estadístico SPSS[®] para Windows[®], versión estándar 10.01 Se realizó el análisis de los resultados mediante tablas de frecuencias y prueba de U Mann-Whitney, obteniendo el siguiente análisis.

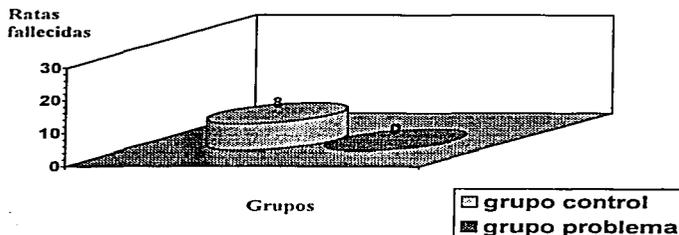
Con respecto al peso de los animales de estudio, éste no interviene en la eficacia del medicamento para modular la respuesta inflamatoria, ni en la presencia o no de adherencias o de complicaciones, observando una media de 245 y 250 para el grupo problema y control respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.



Gráfica # 1
Peso por rata y por grupo.

TRABAJE CON
FALLA DE ORIGEN

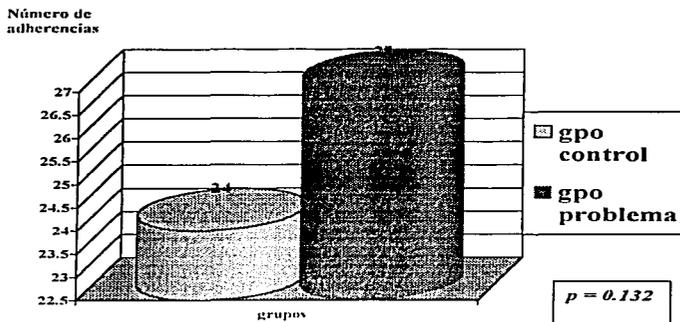
En la relación entre los grupos estudiados y la mortalidad, se presentó defunción en 8 ratas del grupo control, mientras que en el grupo experimental no se presentó mortalidad alguna. Por tal motivo se aprecia un resultado estadísticamente significativo al obtener una $p = 0.003$ con intervalo de confianza del 95%, con lo que demostramos que el medicamento administrado es eficaz, evitando que la respuesta inflamatoria sistémica progrese hasta la muerte.



Gráfica #2
Defunciones por grupo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

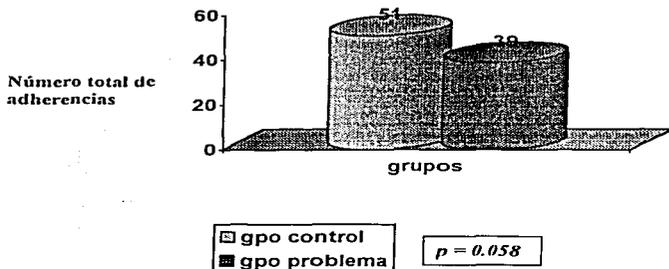
En relación a las adherencias presentadas por grupo, en el grupo control se presentaron 27 ratas con adherencias independientemente del número de ellas y su localización u órganos afectados, mientras que en el grupo experimental se presentaron en 24 ratas. La significancia obtenida fue de $p = 0.132$ quedando claro que no existe relación alguna entre la utilización del medicamento y la formación o no de por lo menos una adherencia peritoneal, esto es; con o sin la utilización del medicamento, se presenta formación de adherencias peritoneales.



Gráfica # 3
Presencia de adherencias por grupo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo, cuando analizamos el número total de adherencias, se aprecia una $p = 0.058$, valor limitrofe que nos muestra una posible relación entre la utilización del medicamento y la disminución en el número de adherencias por rata,; siendo para el grupo experimental de 39 adherencias mientras que para el grupo control de 51 adherencias. Probablemente con un mayor número de animales estudiados sería más evidente esta relación.

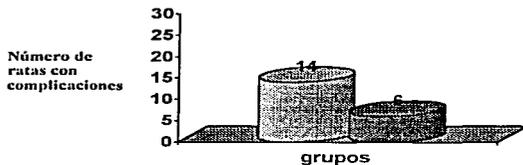


Gráfica # 4
Total de adherencias por grupo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con respecto a las complicaciones y su relación con el medicamento administrado, se obtuvo una $p = 0.048$ valor estadísticamente significativo y con el que se hace evidente que la utilización del medicamento las disminuye. Estas se definen en el Anexo 3.

Como observamos en el primer rubro (mortalidad), éste disminuye radicalmente con la administración del medicamento, la inhibición de la respuesta inflamatoria sistémica hace que no progrese el síndrome a sepsis con lo que las complicaciones relacionadas con este proceso disminuyen y por lo tanto la mortalidad también lo hace.



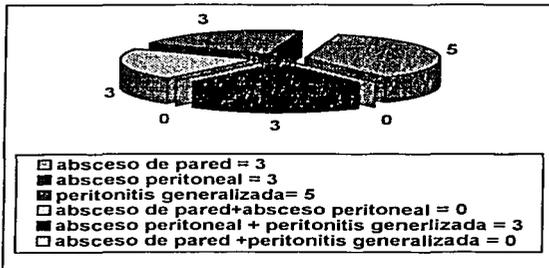
gpo control = 46.6%
gpo problema = 20%

$p = 0.048$

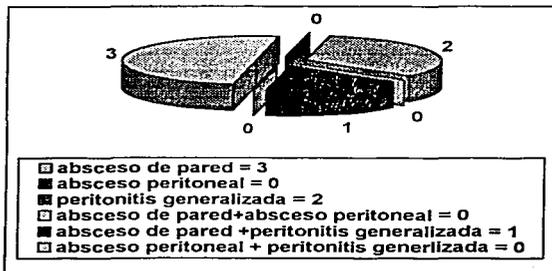
Gráfica # 5
Complicaciones por grupo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grupo Control



Grupo Experimental



Gráfica # 6 y 7

Tipo y número de complicaciones por grupo.

DISCUSIÓN:

Significancia Clínica^{60 61 62 63 64 65} :

La unión anormal entre dos órganos o tejidos, definido como adherencia y que puede ser clasificada como congénita o adquirida, se desarrolla como consecuencia de la unión de dos superficies del mesotelio peritoneal lesionadas por cualquier causa, desde infección, isquemia, cuerpos extraños, abrasión y hasta desecación. Como respuesta inicial que lesiona el peritoneo en este estudio se utilizó el modelo de sepsis, el cual inicia una respuesta inflamatoria local y que en el grupo sin medicamento se vuelve descontrolada, progresando en algunos casos a sepsis y finalmente a la muerte. Los resultados obtenidos nos muestran que la administración del medicamento es eficaz, modulando la respuesta inflamatoria, evitando la progresión a sepsis y por consiguiente evitando las complicaciones y la mortalidad de los animales estudiados. A pesar de que modula de manera adecuada la respuesta inflamatoria, la lesión peritoneal existe bajo este modelo y existen muchas otras variables no controladas que conllevan a la formación de adherencias de manera general, aunque se limita el número de ellas. Si apreciamos los diversos estudios multicéntricos en los que se aprecia la prevalencia de las adherencias postquirúrgicas y como consecuencia el desarrollo de oclusión intestinal, llegando a presentarse hasta en el 70% de los pacientes en algún momento de su vida postoperatoria, como causa de infertilidad hasta en un 20% o como causa de dolor abdominal y/o pélvico hasta en 40%, nos damos cuenta que el tiempo es otro factor no tomado en cuenta para este estudio y que probablemente se relacione con la formación de adherencias.

Se ha calculado la pérdida económica por tiempo de incapacidad, hospitalización y medicamentos que requieren los paciente que cursan con respuesta inflamatoria sistémica, que progresa a sepsis, choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte, así como los que

⁶⁰ Ellis H. THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADHESIONS: FOCUS ON INTESTINAL OBSTRUCTION. Eur J Surg 1997;suppl 577:5-9.

⁶¹ Coombes S, Vipond MN, Thompson JN. GENERAL SURGEON'S ATTITUDES TO THE TREATMENT END PREVENTION OF ABDOMINAL ADHESIONS. Ann R Coll Surg Engl 1993;75:123-8

⁶² Diamond MP, Wiseman DM, Lisky C INTERCEED (TC7) ABSORBABLE ADHESION BARRIER. Infertil Reprod Med Clin North Am. 1994;5:485-508

⁶³ diZerega GS. CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. Fertil Steril 1994;61:219-235

⁶⁴ Ellis H THE HAZARDS OF SURGICAL GLOVE DUSTING POWDERS. Surg Gynecol Obstet 1990;171:521-27

⁶⁵ Risberg B. ADHESIONS: PREVENTIVE STRATEGIES. Eur J Surg 1997;suppl 577:32-39

requieren internamiento, medicación y cirugía por adherencias, siendo mayor de 20 millones de dólares al año en los Estados Unidos de Norte América. Es así que los diversos estudios a lo ancho del mundo para combatir la mortalidad y la producción de adherencias se justifica.

Entender el proceso inflamatorio y la capacidad de regular la respuesta para así mismo orientar los mecanismos de cicatrización peritoneal nos permitiría abatir su producción y con eso la presencia de patologías frecuentes con una morbilidad considerable, difícil toma de decisiones terapéuticas y en algunos casos con mortalidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- * La mortalidad fue abatida a cero con el uso del medicamento.
- * Las adherencias peritoneales disminuyeron en el grupo problema con el uso del medicamento, aunque será necesario ampliar la muestra para validar dicha disminución..
- * Se presentaron menos complicaciones en el grupo problema que en el control.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 1

	grupo control	peso Kg.	fecha de qx	Defunción	sacrificio	Hallazgos*	Complicaciones**
1	rata 3	277	28-May	30-May		1,10	7
2	rata 1	305	28-May		07-Jun	3,4,8	2
3	rata 2	268	28-May		07-Jun	4,7	1
4	rata 3	281	28-May		07-Jun	1,3,4	3
5	rata 3	261	28-May	31-May		2,9,12	0
6	rata 1	263	28-May		07-Jun	3,4	0
7	rata 2	254	28-May	31-May		0	7
8	rata 3	275	28-May	02-Jun		1,4,6,10	3
9	rata 2	251	18-Jun	20-Jun		1,3,9	0
10	rata 3	248	18-Jun	23-Jun		3,4	0
11	rata 3	256	18-Jun		28-Jun	0	0
12	rata 1	260	18-Jun		28-Jun	1,3	1
13	rata 2	252	18-Jun		28-Jun	2,7,4	3
14	rata 2	265	18-Jun	23-Jun		1,3,9	0
15	rata 2	240	12-Ago		22-Ago	2,4	0
16	rata 3	218	12-Ago		22-Ago	3,4	2
17	rata 2	264	12-Ago		22-Ago	3,8	7
18	rata 3	227	12-Ago	15-Ago	22-Ago	10	2
19	rata 1	235	12-Ago		22-Ago	7,8	1
20	rata 1	250	12-Ago		22-Ago	5,6,11	0
21	rata 2	242	12-Ago		22-Ago	2,3,5	0
22	rata 3	263	12-Ago		22-Ago	9	3
23	rata 1	213	26-Ago		05-Sep	1,5	0
24	rata 2	209	26-Ago		05-Sep	1,3,4	0
25	rata 1	235	26-Ago		05-Sep	9	3
26	rata 3	210	26-Ago		05-Sep	1,5	0
27	rata 1	206	26-Ago		05-Sep	4,5	0
28	rata 3	248	26-Ago		05-Sep	3,4,6	0
29	rata 2	201	26-Ago		05-Sep	3,6	0
30	rata 1	245	26-Ago		05-Sep	1,4,5	0

* remitirse al Anexo 3

** remitirse al anexo 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 2

	gpo exp	peso Kg.	fecha de qx	Defunción	sacrificio	Hallazgos*	Complicaciones**
1	rata 1*	271	28-May		07-Jun	2,4	0
2	rata 2*	275	28-May		07-Jun	3	0
3	rata 3*	236	28-May		07-Jun	3,4	0
4	rata 2*	254	28-May		07-Jun	3,4	0
5	rata 1*	259	28-May		07-Jun	0	0
6	rata 2*	284	28-May		07-Jun	3	1
7	rata 1*	258	18-Jun		28-Jun	3	1
8	rata 1*	255	18-Jun		28-Jun	3,4	0
9	rata 2*	245	18-Jun		28-Jun	3,4	3
10	rata 3*	269	18-Jun		28-Jun	0	5
11	rata 2*	266	18-Jun		28-Jun	3	0
112	rata 3*	255	18-Jun		28-Jun	3,4	0
13	rata 1*	257	18-Jun		28-Jun	1	1
14	rata 3*	250	18-Jun		28-Jun	1	3
15	rata 1*	216	12-Ago		22-Ago	3	0
16	rata 1*	220	12-Ago		22-Ago	3,5	0
17	rata 3*	202	12-Ago		22-Ago	3	0
18	rata 1*	260	12-Ago		22-Ago	3,4	0
19	rata 2*	254	12-Ago		22-Ago	2,3	0
20	rata 2*	234	12-Ago		22-Ago	2	0
21	rata 3*	238	12-Ago		22-Ago	3	0
22	rata 1*	222	12-Ago		22-Ago	4	0
23	rata 3*	208	26-Ago		05-Sep	0	0
24	rata 1*	222	26-Ago		05-Sep	1,3	0
25	rata 2*	243	26-Ago		05-Sep	3	0
26	rata 3*	218	26-Ago		05-Sep	4	0
27	rata 2*	204	26-Ago		05-Sep	6	0
28	rata 2*	212	26-Ago		05-Sep	1,3,4	0
29	rata 1*	237	26-Ago		05-Sep	5	0
30	rata 3*	241	26-Ago		05-Sep	1	0

* remitirse al Anexo 3

** remitirse al anexo 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 3

Hallazgos: adherencias

- 0 = sin adherencias
- 1 = de ciego a pared
- 2 = de ciego a estómago
- 3 = de ciego a intestino delgado
- 4 = de ciego a intestino grueso
- 5 = de ciego a vejiga
- 6 = de asa a asa
- 7 = de ciego a hígado
- 8 = ciego-pared + ciego-estómago
- 9 = ciego-pared + ciego-intestino delgado
- 10 = ciego-pared + ciego-intestino grueso
- 11 = ciego-pared + ciego-vejiga
- 12 = ciego-pared + asa-asa
- 13 = ciego-pared + ciego hígado
- 14 = ciego-estómago + ciego-intestino delgado
- 15 = ciego-estómago + ciego-intestino grueso
- 16 = ciego-estómago + ciego-vejiga
- 17 = ciego-estómago + asa-asa
- 18 = ciego-estómago + ciego-hígado
- 19 = ciego-intestino delgado + ciego-intestino grueso
- 20 = ciego-intestino delgado + ciego-vejiga
- 21 = ciego-intestino delgado + asa-asa
- 22 = ciego-intestino delgado + ciego-hígado
- 23 = ciego-intestino grueso + ciego-vejiga
- 24 = ciego-intestino grueso + asa-asa
- 25 = ciego-intestino grueso + ciego-hígado
- 26 = ciego-vejiga + asa-asa
- 27 = ciego-vejiga + ciego-hígado
- 28 = asa-asa + ciego-hígado
- 29 = ciego-vejiga + asa-asa + ciego-hígado
- 30 = ciego-pared + ciego-intestino delgado + ciego-intestino grueso
- 31 = ciego-estómago + ciego-intestino delgado + ciego-vejiga
- 32 = ciego-intestino delgado + ciego intestino grueso + asa-asa
- 33 = ciego-pared + ciego-intestino grueso + ciego-vejiga
- 34 = ciego-pared + ciego-intestino grueso + asa-asa

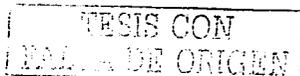
Hallazgos: complicaciones

- 0 = sin complicaciones
- 1 = absceso de pared
- 2 = absceso peritoneal
- 3 = peritonitis generalizada
- 4 = absceso de pared + absceso peritoneal
- 5 = absceso de pared + peritonitis generalizada
- 6 = absceso peritoneal + peritonitis generalizada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Guirno X, Lowry S.F. BIOLOGIC CONTROL OF INJURY AND INFLAMMATION: MUCH MORE THAN TOO LITTLE OR TOO LATE. *Word J Surg* 1996;20:437
- ² Thomas L. GERMS. *N Engl J Med* 1972;287:553-5.
- ³ Rangel-Frusto M.S, et al. THE NATURAL HISTORY OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. *JAMA* 1995;273(2):117-23
- ⁴ Lin E, Calvo SE, Lowry SF. BIOLOGIC CONTROL OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE. *Curr Opin Crit Care*. 1997;3:1
- ⁵ Alexander H. BS, Ger S. MD. CLINICAL PROBLEM OF INTRAPERITONEAL POSTSURGICAL ADHESION FORMATION FOLLOWING GENERAL SURGERY AND THE USE OF ADHESION PREVENTION BARRIERS. *Surg Clin North Am* 77;3:671-88. 1997.
- ⁶ Nemir P. Jr INTESTINAL OBSTRUCTION. *Ann Surg* 135:367-75. 1952
- ⁷ Perry JF, Smith GA, Yomichiro EG. INTESTINAL OBSTRUCTION CAUSED BY ADHESIONS. *Ann Surg* 142:810-16. 1995.
- ⁸ Raf LE. CAUSES OF ABDOMINAL ADHESIONS IN CASE OF INTESTINAL OBSTRUCTION. *Acta Chir Scand* 135:73-76. 1969.
- ⁹ Holtz G. PREVENTION AND MANAGEMENT OF PERITONEALADHESIONS. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.
- ¹⁰ Ellis H THE ETIOLOGY OF POSOPERATIVE ABDOMINALADHESIONS. *Br J Surg* 1960;50:10-6.
- ¹¹ DiZerega GS. CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. *Fertil Steril* 1994;61:219-35.
- ¹² Faist E, Schinkel C, et al. UPDATE ON THE MECHANISMS OF IMMUNE SUPPRESSION OF INJURY AND IMMUNE MODULATION. *Word J Surg* 1996;20:454.
- ¹³ González CH. Conde M. CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PACIENTE SÉPTICO. Ed. Prado S.A.C.V. 2002
- ¹⁴ Cotran R.S, Kumar V, Robbins S.L. PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. CAP. 2 INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN. 4ta ed. 1990 editorial McGraw Hill-Interamericana.
- ¹⁵ Davies M.G, Hagen P.O. SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. *BJ Surg* 1997;84:920-35
- ¹⁶ Nathens AB, Marshall JC. SEPSIS, SIRS AND MODS: WHAT'S IN A NAME. *World J Surg* 1996;20:386-91
- ¹⁷ Paterson R.L, Webster N.R. SEPSIS AND THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. *J R Coll Surg Edinb Jun* 2000 ;45 :178-82.
- ¹⁸ Meakins JL. CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND INFECTION. *Am Coll Surg. Cientific American Surgery* 1998.
- ¹⁹ Kaplan L, Bailey H. SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SÍNDROME. *Emedicine. (medline)*
- ²⁰ Meakins JL. CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND INFECTION. *Am Coll Surg. Cientific American Surgery* 1998.
- ²¹ American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. DEFINITION OF SEPSIS AND ORGAN FAILURE AND GUIDELINES FOR THE USE OF INNOVATIVES THERAPIES IN SEPSIS. *Crit. Care Med* 1992;20:864-75
- ²² Enayati P, Breinan MF, et al. SYSTEMIC ANDO LIVER CYTOKINE ACTIVATION. *Arch Surg* 1994;129:1159
- ²³ Hotchkiss R.S, Karl I.E THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF SEPSIS. *N Engl J Med* 2003;348(2):138-50
- ²⁴ Távora da Silva A.M, et al. SHOCK AND MÚLTIPLE ORGAN DYSFUNCTION AFTER SELF-ADMINISTRATION OF SALMONELLA ENDOTOXIN. *N Eng J Med* 1993;328(20):1457-60
- ²⁵ Baue A.E. MULTIPLE ORGAN FAILURE, MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME, AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. *Arch Surg* 1997;132:703-7
- ²⁶ Angus D.C, et al. EPIDEMIOLOGY OF SEVERE SEPSIS IN THE UNITED STATES: ANALISIS OF INCIDENCE, OUTCOME, AND ASSOCIATED COST OF CARE. *Crit Care Med* 2001;29(7):303-10.
- ²⁷ Garden DL, Granger DN. PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND PREVENTION OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY. *Anesthesiology* 2001; 94(6): 133-8.
- ²⁸ Baker C.C, Huynh T. SEPSIS IN THE CRITICAL ILL PATIENT. *Curr Probl Surg Dec*. 1995;32:12
- ²⁹ Landry D.W, Oliver J.A. THE PATHOGENESIS OF VASODILATION SHOCK. *N Eng J Med* 2001;345(8):588-95



- ³⁰ Rivers E, et al. EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77
- ³¹ Parrillo J.E. PATHOGENIC MECHANISMS OF SEPTIC SHOCK. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471-8
- ³² Rodgers KE, diZerega GS. FUNCTION OF PERITONEAL EXUDATE CELLS AFTER ABDOMINAL SURGERY. *J Invest Surg* 1993;6:9-23 (medline)
- ³³ Hellerbrekers B.W, et al. USE OF FIBRINOLYTIC AGENTS IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION. *Fertil Steril* 2000;74(2):203-12
- ³⁴ Wiles J.B. Cerra F.B. THE SYSTEMIC RESPONSE: DOES THE ORGANISM MATTER? *Crit Care Med* 1980;2:55.
- ³⁵ Dunn D.L, Barke R.A. THE ADYUVANT EFFECT OF PERITONEAL FLUID IN EXPERIMENTAL PERITONITIS. *Ann of Surg*. 1984;199:37.
- ³⁶ Chegini N. PERITONEAL FLUID CYTOKINE AND EICOSANOID LEVELS ANTHEIR RELATION TO THE INCIDENCE OF PERITONEAL ADHESIONS. *J Soc Gynecol Investig* 1999 ;6(3):153-7
- ³⁷ Ghellai AM. ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 IN PERITONITIS-INDUCED ADHESIONS. *J Gastrointest Surg* 2000 ;4(3) :316-23
- ³⁸ Vural B. THE ROLE OF NEUTROPHILS IN THE FORMATION OF PERITONEAL ADHESIONS. *Hum Reprod* 1999;14(1):49-54
- ³⁹ Vipond MN et al. PERITONEAL FIBRINOLYTIC ACTIVITY AND INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS. *Lancet* 1990;335:1120-22
- ⁴⁰ Maddaus M.A, Ahrenholz D. THE BIOLOGY OF PERITONITIS AND IMPLICATIONS OF TREATMENT. *Surg Clin of North Am* 1988;68:431.
- ⁴¹ Milligan D.W, Raftery A.T. OBSERVATIONS ON THE PATHOGENESIS OF PERITONEAL ADHESIONS: A LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPICAL STUDY. *Br J Surg* 1974;61:274-280.
- ⁴² Holmdahl L. et al. ADHESIONS:PATHOGENESIS AND PREVENTION-PANEL DISCUSSION AND SUMMARY. *Eur J Surg* 1997;suppl 577:56-62
- ⁴³ deCherney AH, et al. CLINICAL PROBLEM OF INTRAPERITONEAL POSTSURGICAL ADHESION FORMATION FOLLOWING GENERAL SURGERY AND THE USE OF ADHESION PREVENTION BARRIERS. *Surgical Clinics of North America* 1997;77(3):671-88
- ⁴⁴ diZerega G.S. BIOCHEMICAL EVENTS IN PERITONEAL REPAIR. *Eur J Surg* 1997;suppl 577:10-16
- ⁴⁵ Holmdahl L. et al. ADHESIONS:PATHOGENESIS AND PREVENTION-PANEL DISCUSSION AND SUMMARY. *Eur J Surg* 1997;suppl 577:24-31
- ⁴⁶ Buckman RF, Woods M, Sargent L. A UNIFYING PATHOGENIC MECHANISM IN THE ETIOLOGY OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS. *J Surg Res* 1976;20:1-5
- ⁴⁷ Murakami M. et al. REGULATORY FUNCTIONS OF FOSFOLIPASA A2. *Crit Rev Immunol*. 1997;17:225
- ⁴⁸ Hawky C.J. GASTROINTESTINAL SAFETY OF COX-2 SPECIFIC INHIBITORS. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30(4):921-38
- ⁴⁹ Crofford LJ. PROSTAGLANDIN BIOLOGY. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(4):863-75
- ⁵⁰ Smith WL. PROSTANOID BIOSÍNTESIS AND MECHANISMS OF ACTINO. *Am J Physiol*. 1992;263:F181
- ⁵¹ Spencer AC, et al. SUBCELLULAR LOCALIZATION OF PROSTAGLANDIN ENDOPEROXIDE H SYNTHASES-1 AND 2 BY IMMUNOELECTRON MICROSCOPY. *J Biol Chem*. 1998;273:9886.
- ⁵² Saunders C. DISCOVERY OF CYCLOOXIGENASE-2. *Reum Dis Clin North Am*1999;25(2):456-80
- ⁵³ Kanaoka Y et al. CLONING AND CRYSTAL STRUCTURE OF HEMATOPOIETIC PROSTAGLANDIN D SYNTHASE. *Cell*. 1997;90:1095
- ⁵⁴ Abramson S.B, Weissmann G. THE MECHANISMS OF ACTION OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS. *Arthritis Rheum* 1989;1(32):1-9
- ⁵⁵ Bomalaski J.S, Hirata F, Clark M.ASPIRIN INHIBITS PHOSFOLIPASA C. *Biochem Biophy Res Commun* 1986;139:115-121.
- ⁵⁶ Weissmann G, Smolen J.E, Korchak H. M. RELEASE OF INFLAMMATORY MEDIATOR FROM STIMULATED NEUTROPHILS. *N Engl J Med* 1980;303:27-34
- ⁵⁷ Nishizuka Y. THE ROLE OF PROTEIN KINASA C UN CELL SUFACE SIGNAL TRANSDUCTION. *Natura* 1984;308:693-98.
- ⁵⁸ Gutierrez VR, et al. MODELO ANIMAL PARA LA PRODUCCIÓN DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES. *Cirujano General* 1996;18:21-27

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- ⁵⁹ Castillo LH. et al. PERITONITIS AFTER FECAL PERFORATION, AN EXPERIMENTAL MODEL TO STUDY THE THERAPEUTIC ROLE OF ANTIBIOTICS ASSOCIATED WITH ALLOPURINOL AND CATALASE. *Am Surg* 1991;57:313-16
- ⁶⁰ Ellis H. THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADHESIONS: FOCUS ON INTESTINAL OBSTRUCTION. *Eur J Surg* 1997;suppl 577:5-9.
- ⁶¹ Coombes S, Vipond MN, Thompson JN. GENERAL SURGEON'S ATTITUDES TO THE TREATMENT END PREVENTION OF ABDOMINAL ADHESIONS. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:123-8
- ⁶² Diamond MP, Wiseman DM, Lisky C INTERCEED (TC7) ABSORBABLE ADHESION BARRIER. *Infert Reprod Med Clin North Am.* 1994;5:485-508
- ⁶³ diZerega GS. CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. *Fertil Steril* 1994;61:219-235
- ⁶⁴ Ellis H THE HAZARDS OF SURGICAL GLOVE DUSTING POWDERS. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:521-27
- ⁶⁵ Risberg B. ADHESIONS: PREVENTIVE STRATEGIES. *Eur J Surg* 1997;suppl 577:32-39

Otras Lecturas

* Basurto K.E. Tesis de postgradopara el diploma de especialidad en Cirugía General. Hospital General de México. 1981-12.

* Jnlife M.A. INHIBICIÓN EN LA FORMACIÓN DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES, CON LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE INDOMETACINA Y VITAMINA E (MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS) Tesis de postgradopara el diploma de especialidad en Cirugía General. Hospital General de México. 1995-59.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN