



11209  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S. S.

19  
25

Cambios Histopatológicos en el Peritoneo  
Secundarios a la Administración de  
Antimicrobianos Intraperitoneales

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL  
P R E S E N T A  
María Xóchitl Castellanos Carmona



México, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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

## CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN EL PERITONEO SECUNDARIOS A LA ADMINISTRACION DE ANTIMICROBIANOS INTRAPERITONEALES



SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

Autor:

Dra. Ma. Xóchitl Castellanos Carmona. R3 Cirugía General.

Tutor de tesis:

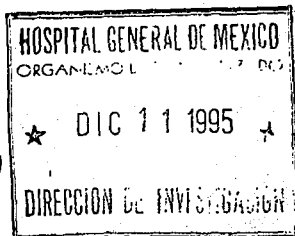
Dr. Rafael Gutiérrez Vega. Director Médico HGM.

Colaboradores:

Dra. Minerva Lazos Ochoa. Depto. de Patología.

Dr. Octavio Amancio Chassín. Depto. de Epidemiología.



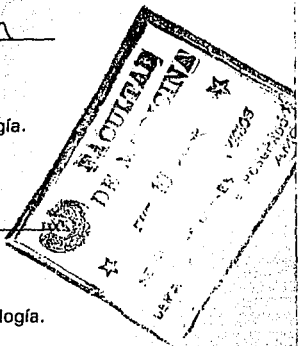


*[Handwritten signature]*  
Dr. Enrique Fernández Hidalgo.  
Tutor del Curso de Cirugía General.  
Hospital General de México.

*[Handwritten signature]*  
Dr. Rafael Gutiérrez Vega.  
Tutor de tesis.  
Director Médico. Hospital General de México.

*[Handwritten signature]*  
Dra Minerva Lazos Ochoa.  
Colaborador de tesis.  
Médico Adscrito. Departamento de Patología.

*[Handwritten signature]*  
Dr. Octavio Amancio Chassín.  
Colaborador de tesis.  
Médico Adscrito. Departamento de Epidemiología.



Unidad de Epidemiología Clínica  
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

FALLA DE ORIGEN

## **DEDICATORIAS.**

A mis padres Aurea Elena y Heriberto  
y mis hermanos Lolis, Alan y Sonia, por  
su apoyo incondicional y su amor intenso  
y constante.

A Mario por ser parte de esta  
maravillosa aventura por el mundo  
de la Cirugía, por todo el apoyo  
en los momentos difíciles, y por el  
gran amor que siempre me entregas.

Al Dr. Enrique Fernández Hidalgo  
mil gracias por el ejemplo de una  
vida de entrega a la Cirugía y al  
conocimiento y la formación de  
nuevas generaciones de cirujanos.

Al Dr. Rafael Gutiérrez Vega, por todo  
su apoyo, por sus continuas enseñanzas  
y por la oportunidad de darme a conocer  
el mundo de la investigación clínica que  
será fuente de grandes satisfacciones en  
mi vida profesional. Siempre Gracias.

## RESUMEN.

**INTRODUCCION.** La función de absorción e intercambio de solutos del peritoneo ha permitido su utilización en pacientes con insuficiencia renal crónica para procedimientos de diálisis, sin embargo con los eventos dialíticos, aparecen cuadros de sepsis peritoneal que ocasionan la formación de adherencias en el peritoneo e impiden su adecuado funcionamiento, son manejados con administración de antimicrobianos intraperitoneales, siendo hasta el momento desconocido si estas sustancias condicionan la formación de adherencias al estar en contacto directo con el peritoneo, motivo por el cuál se diseñó el presente estudio.

**MATERIAL Y METODO.** Se utilizaron 152 ratas Wistar de 250 a 350 gramos de peso, distribuyéndose de manera aleatoria 20 especímenes al grupo control que recibió solución salina al 0.9% y 6 grupos de 22 especímenes cada uno que recibieron metronidazol, gentamicina, cloranfenicol, cefotaxima, clindamicina y cirpofloxacina respectivamente, a dosis terapéuticas con intervalos de 12 hrs entre cada aplicación, mediante técnica aséptica con punción con aguja calibre 29 en un volumen total de 2.5 ml. durante 10 días consecutivos; sacrificando a los animales mediante sobredosis de anestésico, se les realizó la necropsia, se clasificó el grado de adherencias y se anotaron otros hallazgos en la cavidad, tomando muestras de peritoneo en cúpulas diafragmáticas, correderas parietocólicas y hueco pélvico, así como de los sitios donde se encontró proceso adherencial. Se estudiaron distintas variables histopatológicas para determinar la lesión al peritoneo.

**RESULTADOS.** Se encontraron adherencias grado I en los grupos II que recibió metronidazol y III que recibió gentamicina en el 40.9% de los animales, el resto de los grupos no presentaron adherencias en ninguno de los animales, sin encontrar valor estadísticamente significativo (  $\chi^2$  cuadrada ) en estos datos. Aparecieron equimosis en algunos de los órganos de la cavidad abdominal hasta en un 18.2% en los grupos de estudio, como evidencia de la punción, sin presentar correlación

con la formación de adherencias. El infiltrado inflamatorio fué la única variable histopatológica que se modificó, presentando un infiltrado en escasa cantidad en todos los grupos de estudio, con una distribución focal en el 77 al 100% de los animales y el tipo celular predominante fueron los linfocitos seguidos de algunos polimorfonucleares.

**CONCLUSIONES.** La respuesta del peritoneo a la exposición directa a los antimicrobianos es mínima y localizada por lo que consideramos que es una alternativa terapéutica segura y recomendamos su uso en la clínica.



## INDICE.

Dedicatorias.	i
Resumen.	ii
Índice.	iv
I. Introducción.	1
I.1 Morfología del peritoneo.	1
I.2 Fisiología del peritoneo.	2
II. Planteamiento del problema.	10
III. Justificación.	11
IV. Diseño.	11
V. Hipótesis.	12
VI. Objetivos.	12
VII. Material y Método.	13
VIII. Resultados.	16
IX. Discusión.	20
X. Conclusiones.	23
XI. Bibliografía.	24
XII. Tablas.	28
XIII. Anexos.	33
XIII.1 Grado de formación de adherencias.	33
XIII.2 Nomenclatura.	34
XIV. Base de datos.	35

## **I. INTRODUCCION.**

### **I.1 MORFOLOGIA DEL PERITONEO.**

El peritoneo es una membrana semipermeable con una capacidad de intercambio de solutos sorprendente, que ha motivado su investigación y ha conducido al estudio detallado de su estructura, se le define pues como una membrana serosa que recubre la cavidad abdominal. Histológicamente se encuentra compuesta por dos capas, una membrana basal formada por tejido fibroelástico, cuyas células predominantes son los fibroblastos, histiocitos, linfocitos y algunos mastocitos, así como una capa de células mesoteliales con macrófagos entre ellas, algunos sitios específicos como el epiplón y el mesenterio contienen mayor número de macrófagos y en el diafragma se ha corroborado la presencia de poros o estomas linfáticos que permiten el tránsito de partículas, e incluso de bacterias hacia la circulación sistémica.

Morfológicamente el peritoneo es considerado como un saco completamente cerrado conformado por la cavidad mayor, que a su vez se subdivide en una porción derecha y otra izquierda por la inserción de la raíz del mesenterio y la cavidad menor, comunicándose entre ellas a través del hiato de Winslow. La irrigación del peritoneo depende de arterias provenientes de la pared abdominal o de las vísceras adyacentes, estas conforman un rico plexo de dos capas de arteriolas dispuestas en angulos rectos entre ellas, con un calibre aproximado de 70 milimicras. El peritoneo recibe inervación somática y de los nervios aferentes viscerales, siendo el peritoneo parietal anterior mucho más sensible a estímulos nociceptivos y el responsable de datos clínicos como el signo de descompresión dolorosa localizada o generalizada, la resistencia muscular involuntaria e incluso la contractura muscular refleja; el peritoneo visceral, por otra parte, es poco sensible a estímulos nociceptivos y responde a la distensión, tracción e isquemia, y de manera vaga a la presión manifestándose como una molestia inespecífica.

## 1.2 FISILOGIA DEL PERITONEO.

Una de las funciones predominantes del peritoneo es la de transporte, se trata de una membrana de aproximadamente  $2 \text{ m}^2$  de superficie con la capacidad de transportar agua y solutos. El transporte a través de ella es bidireccional, y en el caso específico de la urea y la creatinina, que son moléculas de bajo peso molecular se ha determinado que la convección es el mecanismo de transporte, mientras que la difusión es el mecanismo de transporte utilizado por los electrolitos. En el caso de las proteínas, se ha implicado a los estomas linfáticos del diafragma como los sitios a través de los cuales estas moléculas de mayor tamaño alcanzan la circulación sistémica; algunas condiciones particulares como son el aumento de la presión intraabdominal condicionan la apertura sostenida de los estomas diafragmáticos, con lo que se modifica la función de transporte del peritoneo. La ventilación es otro fenómeno que interviene en el mecanismo de los estomas linfáticos, ya que con la inspiración y espiración dichos poros se cierran y abren respectivamente modificando el paso a través de ellos de las diversas moléculas.

El peritoneo tiene además la capacidad de absorción, misma que no es trastornada con los cambios en el aporte sanguíneo hacia este, sin embargo otros factores como la presión intraabdominal, la deshidratación, el estado de choque, la hipertensión portal, el bloqueo de los linfáticos y los procesos cicatrizales en el peritoneo modifican su capacidad de absorción (1).

La capacidad de respuesta del peritoneo a la lesión es sorprendente. Hertzler en 1919 mencionó "la superficie entera se epiteliza simultáneamente y no gradualmente desde los bordes como en la epitelización de las heridas de la piel" (2), posterior a una lesión hay liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas que condicionan el aumento de la permeabilidad y la producción de un exudado rico en plasma, y se liberan además tromboplastina y activadores del plasminógeno que participan posteriormente en la formación de adherencias. La respuesta inflamatoria inicial se manifiesta por infiltrado local de polimorfonucleares (PMN), edema y neovascularización, como parte de la respuesta a la lesión (3).

Otra característica fundamental del peritoneo es su rápida capacidad de regeneración, nuevas células mesoteliales se desarrollan predominantemente de islas de células epiteliales que permanecen en la superficie de la herida y entonces proliferan. Los defectos peritoneales de 2x2cm se encuentran cubiertos por completo por una capa de mesotelio 3 días después de la herida. Watters y Buck, Ryan y Raftery estudiaron la regeneración del peritoneo parietal y visceral a través de microscopía electrónica en modelo experimental en rata. A las doce horas de la lesión se encuentra infiltrado con PMN numeroso en las bandas de fibrina, predominando estas células en la superficie de la herida, a las 24 a 36 horas se incrementó de manera importante el número de células en la parte superficial de la herida, particularmente con macrófagos. Al segundo día la superficie de la herida estaba cubierta con macrófagos y aparecieron células de mesénquima primitivos y pequeños acúmulos de células mesoteliales, hacia el día 5 a 6 el número de macrófagos había disminuído y para el octavo día una capa continua de mesotelio cubría la superficie de la herida (3,4,5,6).

La formación de adherencias es una seria preocupación para el cirujano, se ha mencionado que el peritoneo normal regenera sin formar adherencias, pero factores como la isquemia, la hipoxia, infección intraabdominal, cuerpos extraños y la esfacelación de la superficie subperitoneal condicionan la mayor formación de adherencias (3). Milligan y Raftery estudiaron la formación de adherencias; esta se inicia con la matriz de fibrina que clásicamente aparece durante la coagulación, al día 1 a 3 contiene una variedad de elementos celulares que gradualmente se reemplazan por tejido de granulación vascular que contiene macrófagos, fibroblastos y células gigantes. Para el cuarto día hay un mayor número de fibroblastos y aparece la colágena, al quinto día la red de fibrina ya está organizada y contiene fibras de colágena, fibroblastos y mastocitos y se aprecian pequeños canales vasculares con células endoteliales. Del día 5 al 10 los fibroblastos se alinean y avanza el depósito y la organización de colágena. A las dos semanas de la lesión, las escasas células observadas fueron predominantemente fibroblastos y de uno a dos meses posteriores las fibras de colágena estaban organizadas en

grupos entre los que se interponían fibroblastos y algunos escasos macrófagos. Las adherencias evolucionaron eventualmente a bandas fibrosas, con pequeñas calcificaciones, las adherencias bien definidas con frecuencia están cubiertas por mesotelio y contienen vasos sanguíneos y fibras de tejido conectivo como elastina (7).

Todas las funciones aquí mencionadas, particularmente la de transporte han proporcionado la posibilidad de la utilización del peritoneo en pacientes con insuficiencia renal para diálisis peritoneal, lo que ha incrementado la supervivencia de estos pacientes de manera importante desde la introducción de este sistema en 1923. El progreso en este renglón durante las últimas décadas ha sido continuo, con el diseño y uso de catéteres más flexibles como el Tenckhoff y actualmente la utilización de programas de diálisis peritoneal continua ambulatoria, e incluso diálisis peritoneal continua cíclica. Sin embargo con estos procedimientos aparecen también complicaciones inherentes al mismo, y la más frecuente de ellas es la peritonitis, que ocasiona una morbilidad y mortalidad substancial (8).

La infección ocasiona cambios en la membrana peritoneal, incluso la pérdida completa de la membrana peritoneal por la formación de adherencias que ocasionan la disfunción del peritoneo y obligan a la interrupción temporal o permanente de la diálisis, lo que resulta de graves consecuencias para los pacientes en estos programas cuyo bienestar depende de dicho procedimiento (9).

Diversos fármacos se han utilizado para el manejo de la sepsis peritoneal, en función de muchas de sus características, particularmente de su farmacocinética y su biodisponibilidad (10). Los agentes más comúnmente utilizados en este renglón son los antimicrobianos, y es mandatorio comprender los procesos farmacológicos a los que estas sustancias se someten para entender la problemática integral de esta entidad, de tal suerte que se requiere una revisión de la farmacocinética de estas drogas y el efecto local que dichos agentes condicionan sobre esta estructura.

Los antimicrobianos, al igual que el resto de los fármacos, sufren procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción, que determinan la

intensidad de sus efectos.

Todos los procesos mencionados anteriormente involucran el paso de dichas drogas a través de membranas celulares; consecuentemente, el tamaño y la forma de las moléculas del fármaco, la solubilidad, la ionización de la misma y su liposolubilidad son características fundamentales de cada sustancia que afectan su cinética.

La absorción puede definirse como la velocidad a la que el fármaco se moviliza desde el sitio de administración hacia el sitio de acción. Otro concepto de interés es la biodisponibilidad que significa el grado en que un fármaco llega a su sitio de acción, en ella intervienen factores como la región anatómica donde tiene lugar la absorción y otros factores que deben ser considerados en conjunto al elegir la vía de administración ideal de un fármaco.

Como ya se mencionó, la absorción de un fármaco depende de la solubilidad del mismo, así, aquellos en solución acuosa se absorben más rápidamente que los fármacos en solución oleosa. También la concentración del fármaco determina su velocidad de absorción así como la circulación en el sitio de absorción afecta este proceso, de tal suerte que a mayor flujo sanguíneo se aumenta la absorción, mientras que la vasoconstricción y el choque pueden disminuir este proceso.

El área de la superficie absorbente es uno de los determinantes más importantes de la velocidad de absorción del fármaco. La cavidad peritoneal ofrece una amplia superficie absorbente desde la cuál los fármacos pasan con rapidez a la circulación, principalmente a través de la vena porta; esto sujeta al fármaco a la inactivación hepática de primer paso o "first-pass-effect", particularmente a aquellos fármacos que se metabolizan en el hígado (11).

Otro sitio posible de eliminación de primer paso para los fármacos en la circulación sistémica es el pulmón, especialmente de las sustancias alcalinas, materias particuladas y compuestos volátiles (11).

El uso de la vía intravenosa elimina la desventaja de la absorción, obteniéndose de manera rápida la concentración en sangre del fármaco, mismo que posteriormente se somete a los efectos de primer paso.

La excreción de los antimicrobianos también es un factor determinante en la farmacocinética de esta, siendo los sitios de excreción más frecuentes el hígado y el riñón (11,12).

Hablando particularmente de la farmacocinética de los antimicrobianos, debe considerarse no solo su actividad contra el microorganismo causal de la infección, el objetivo del tratamiento es lograr una actividad inhibitoria en el sitio de infección suficiente para limitar el proceso, de tal manera que debe obtenerse una concentración mínima del antibiótico en el lugar infectado por lo menos igual a la concentración inhibitoria mínima in vitro para el microorganismo infeccioso; idealmente, in vivo, esta concentración debe ser 4 a 8 veces la concentración inhibitoria mínima. Es decir, el fundamento de la terapéutica antimicrobiana debe ser la producción de una concentración suprainhibitoria del fármaco en todo momento durante el tratamiento (12).

Los antimicrobianos presentan distintos mecanismos de acción que permiten su clasificación. En el presente estudio se utilizaron metronidazol, gentamicina, cloranfenicol, cefotaxima, clindamicina, y ciprofloxacina, cada uno de ellos con ciertas particularidades. Así, tenemos que el metronidazol actúa inhibiendo la síntesis de DNA, así como ocasiona la pérdida de la estructura helicoidal del DNA y ruptura de las cadenas de aminoácidos. Su absorción se lleva a cabo de manera rápida posterior a la administración oral, con una biodisponibilidad cercana al 100%, con una vida media en plasma de 8 a 10 horas y su volumen de distribución es de aproximadamente 1 litro por kilogramo de peso. Penetra adecuadamente en todos los tejidos y líquidos corporales incluyendo secreciones vaginales, saliva, calostro y líquido cefalorraquídeo.

La cefotaxima es una cefalosporina de tercera generación, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de paredes celulares bacterianas, es un fármaco resistente a la hidrólisis por las betalactamasas bacterianas, posee una vida media en plasma de 1 hora y debe administrarse cada 4 a 6 horas, tiene una adecuada penetración en el líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales.

La gentamicina pertenece al grupo de los aminoglucósidos, su mecanismo de acción es a través de la unión a la subunidad ribosomal 30s, con lo que alteran la síntesis de proteínas. Su absorción por la vía intramuscular es rápida y efectiva, obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas a los 30 a 90 minutos de la aplicación. En cuanto a su biodisponibilidad, se une muy poco a las proteínas plasmáticas, tiene un volumen de distribución semejante al volumen de líquido extracelular, con una concentración en bilis cercana al 30%. Se sabe que los aminoglucósidos tienen muy poca penetración en el líquido cefalorraquídeo, la inflamación de serosas como el peritoneo o el pericardio aumenta la penetración de este fármaco a través de dichas estructuras.

El cloranfenicol actúa principalmente uniéndose a la subunidad 50s de los ribosomas de manera reversible, con lo que inhibe la síntesis de proteínas, se absorbe a través del tubo digestivo alcanzando concentraciones máximas en 2 a 3 horas, y estas son similares a las obtenidas en la administración intravenosa. Se distribuye adecuadamente en los líquidos corporales y alcanza concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo, bilis, calostro, y atraviesa la barrera placentaria.

La clindamicina es un macrólido cuyo mecanismo de acción también es la unión a la subunidad ribosomal 50s y la inhibición de la síntesis de proteínas consecuentemente. La absorción de este fármaco depende en gran medida de la vía de administración; por vía oral se obtienen concentraciones máximas plasmáticas en 1 hora, con una vida media del antimicrobiano de 2 horas y media, mientras que por vía intramuscular solo se obtienen estas concentraciones después de 3 horas de la administración del fármaco. La vía intravenosa garantiza concentraciones plasmáticas máximas en 20 a 45 minutos. El 90% se liga a las proteínas plasmáticas, tiene una adecuada distribución por los líquidos corporales, pero no alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo. En animales de experimentación se ha observado que se concentra en los abscesos y se acumula en los polimorfonucleares y en los macrófagos alveolares (13).

La ciprofloxacina es una quinolona cuyo mecanismo de acción es la



inhibición de la síntesis del DNA durante la replicación bacteriana, tiene una adecuada absorción por la vía oral, con una vida media de 4 horas y solo el 20 al 40% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas.

En los enfermos manejados con diálisis peritoneal se han identificado a los agentes etiológicos causantes de peritonitis más frecuentes, siendo el *Staphylococcus aureus* responsable en el 50% de los casos, al igual que otras bacterias de la piel, la *Pseudomonas aeruginosa* y los *Enterobacteriaceae* constituyen casi la quinta parte de los microorganismos infectantes (9). En otros estudios la *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides fragilis*, *Peptoestreptococcus* y *Enterococcus faecalis* ocupan los primeros lugares como microorganismos causales (14, 15). Un estudio en pacientes críticamente enfermos menciona como microorganismos causales principales a las especies de *Candidae* con 41%, *Enterococcus sp.* 31%, *Enterobacter sp.* y *Staphylococcus epidermidis* con 21% y *E. coli* y *Streptococcus sp.* con 17% respectivamente, señalando entonces que las condiciones del huésped van a incidir en el agente etiológico (16).

El manejo de esta entidad clínica ha encontrado controversia en ciertos puntos, si bien existe consenso general sobre la utilización de antimicrobianos, estos últimos han presentado distintas modalidades de aplicación, ya se por vía intravenosa o intramuscular y ahora su utilización por vía intraperitoneal coincidiendo muchos de estos estudios en que el peritoneo es una adecuada vía de administración ya que se está atacando directamente el sitio de la infección. El tiempo recomendado para la administración de estos agentes es de 7 a 10 días, y se están probando continuamente nuevas combinaciones de antimicrobianos como cefalosporinas y quinolonas, agentes monobactámicos y otros (17, 18).

Un aspecto poco estudiado en este problema es el daño que se le puede condicionar a la membrana peritoneal por la aplicación de antimicrobianos intraperitoneales, no existe información sobre las modificaciones morfológicas que sufre el peritoneo ante estos fármacos y consecuentemente no se sabe que alteraciones funcionales puedan condicionar dichos cambios estructurales.

**El conocer que antimicrobiano resulte menos lesivo para el peritoneo es de primordial importancia para el manejo de los pacientes en programas de diálisis peritoneal y / o con sepsis peritoneal, para favorecer mayor tiempo de utilidad del peritoneo para estos fines y permitir el apoyo dialítico por un tiempo más prolongado.**

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los procesos inflamatorios *per se* alteran la estructura y función del peritoneo, y consecuentemente modifican su capacidad de intercambio de sustancias, favorecen la formación de adherencias intraperitoneales y consecuentemente tabican la cavidad peritoneal limitando su función de ultrafiltración. El estudio que aquí se plantea se diseñó para determinar que antimicrobianos son lesivos para el peritoneo alterando su estructura y por lo tanto su función, al ser aplicados localmente.

### **III. JUSTIFICACION.**

La Insuficiencia Renal Crónica se encuentra entre las cinco primeras causas de muerte en nuestro país actualmente por lo que el proceso de la diálisis peritoneal es vital para enfermos con insuficiencia renal crónica, aún más en nuestro medio socioeconómico donde la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas como la hemodiálisis o la realización de un transplante renal son muy limitadas.

Todo esto confiere una importancia fundamental al mantenimiento del peritoneo como una vía adecuada de tratamiento mientras se dispone de la posibilidad de ingresar a otros programas terapéuticos con mejores resultados a los enfermos nefrópatas.

### **IV. DISEÑO.**

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo, cuya área de investigación concierne a la cirugía experimental, con una estrecha relación con la terapéutica, ya que de la información derivada de él pueden modificarse actitudes terapéuticas de manera inmediata en la clínica.

## **V. HIPOTESIS.**

### **HIPOTESIS NULA.**

La aplicación de antimicrobianos intraperitoneales no produce cambios histopatológicos en la membrana peritoneal, por lo que, no se modifica su funcionamiento normal, ni se favorece la formación de adherencias .

### **HIPOTESIS ALTERNA.**

La aplicación de antimicrobianos intraperitoneales produce cambios histopatológicos en la membrana peritoneal que alteran su funcionamiento normal y favorecen la formación de adherencias.

## **VI. OBJETIVOS.**

- 1) Conocer los cambios histopatológicos que ocurren en el peritoneo secundarios a la aplicación intraperitoneal de los antimicrobianos evaluados en este estudio.
- 2) Determinar de los antimicrobianos evaluados en este estudio, cuales son menos lesivos para el peritoneo.

## VII. MATERIAL Y METODO.

Se utilizaron ratas de la cepa Wistar de ambos sexos, con un peso de 250 a 300 gramos, distribuyéndolas de manera aleatoria en siete grupos de estudio, a cada uno de los animales de experimentación se le administró una dosis del antimicrobiano intraperitoneal previamente asignado, en un volumen de 2.5cc cada 12 horas, bajo técnica aséptica, manteniendo a las ratas en observación durante un periodo de 2 a 10 días durante el cuál recibieron agua y alimento *ad libitum*.

Los grupos fueron estructurados de la siguiente manera:

Grupo I (n=20).- Solución salina isotónica 2.5cc cada 12 horas.

Grupo II (n=22).- Metronidazol (50mg/kg/día) dividido en dos dosis.

Grupo III (n=22).- Gentamicina (5mg/kg/día) dividido en dos dosis.

Grupo IV (n=22).- Cloranfenicol (50mg/kg/día) dividido en dos dosis.

Grupo V (n=22).- Cefotaxima (15mg/kg/día) dividido en dos dosis.

Grupo VI (n=22).- Clindamicina (8mg/kg/día) dividido en dos dosis.

Grupo VII (n=22).- Ciprofloxacina (15mg/kg/día) dividido en dos dosis.

Fueron sacrificados 4 especímenes de cada grupo cada 2 días mediante sobredosis de anestésico con el objeto de poder observar el fenómeno de la formación de adherencias de manera secuencial. En cada grupo de estudio se sacrificaron 16 ratas antes del día 10 a razón de 4 especímenes por día de sacrificio, los días 2º, 4º, 6º y 8º, las 6 ratas restantes se mantuvieron en observación hasta el décimo día, mismo en que se sacrificaron. Todos los animales fueron sacrificados mediante sobredosis de anestésico, se realizó la necropsia y utilizando una incisión en forma de " U " se abordó la cavidad peritoneal observando la presencia de adherencias, aplicando la clasificación de Nair para su evaluación (anexo 1).

Se tomaron biopsias de peritoneo parietal de las correderas parietocólicas, hueco pélvico y cúpula diafragmática para estudio histopatológico evaluando el infiltrado inflamatorio, la hemorragia existente, la necrosis, vasculitis, granulomas,

formación de abscesos, la cicatrización y la reacción mesotelial, en los casos que se encontraron adherencias, se tomó una biopsia de dicha estructura, se conservaron en solución de formaldehído al 10% hasta la evaluación histopatológica.

Las variables analizadas en el estudio histopatológico fueron:

**Infiltrado Inflamatorio:**

Cantidad + a + + + +

Tipo: Polimorfonucleares.

Linfocitos.

Macrófagos.

Eosinófilos.

Localización del infiltrado.

Distribución: Focal o difusa.

**Hemorragia:**

Cantidad + a + + + +

Localización.

Distribución: Focal o difusa.

**Necrosis:**

Cantidad + a + + + +

Tipo: Coagulativa.

Fibrinoide.

Hemorrágica.

**Vasculitis:**

Cantidad + a + + + +

Tipo: Vaso involucrado.

**Granulomas.**

**Abscesos.**

**Cicatrización:**

**Neoformación vascular + a + + + +**

**Presencia de fibroblastos**

**Fibrosis.**

**Reacción mesotelial.**

Para el análisis estadístico se realizaron medidas de tendencia central (frecuencia y porcentaje) mientras que para la estadística inferencial se utilizó la prueba de Chi cuadrada para establecer si existieron diferencias entre los grupos y el control, considerando una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fué menor de 0.05.



## VIII. RESULTADOS.

Se estudiaron los efectos macroscópicos y microscópicos de los antimicrobianos sobre el peritoneo. La presencia de adherencias en la cavidad fué registrada durante la necropsia encontrando, para el grupo de solución salina que los 20 especímenes estudiados no presentaron adherencias (100%); en el grupo II, que recibió metronidazol, 13 animales (59.1%) no presentaban adherencias y solo 9 de ellos (40.9%) presentaron adherencias clasificadas como grado I (anexo I); para la gentamicina 13 animales (59.1%) se encontraron con ausencia de adherencias y en 9 de ellos aparecieron adherencias grado I (40.9%). En los grupos IV, V, VI y VII, que recibieron cloranfenicol, cefotaxima, clindamicina y ciprofloxacina respectivamente, todos los especímenes se encontraron sin adherencias durante la necropsia (Tabla I). Al someter estos datos al análisis con la prueba de chi cuadrada no se encontró significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

Los hallazgos microscópicos encontrados fueron los siguientes: Para el grupo que recibió solución salina al 0.9% hubo 19 ratas (95%) con infiltrado en cantidad + y solo en un caso fué ++, en el 80% de los especímenes ( $n = 16$ ) la distribución del mismo fué focal y solo en el 20% ( $n = 4$ ) existió un infiltrado difuso, igualmente la localización del infiltrado fué superficial en 12 ratas con 5 casos de infiltrado perivascular e intersticial, en cuanto al tipo de infiltrado fué predominantemente de linfocitos en 19, polimorfonucleares (PMN) en 3 casos macrófagos en 3 ocasiones y solo en una ocasión se presentaron células cebadas.

En cuanto al metronidazol ( grupo II ) el infiltrado fué + en 19 ratas y en 3 especímenes fué de ++, con una distribución focal en el 81.8% ( $n = 18$ ), el infiltrado fué difuso en 4 ratas (18.2%) con una localización superficial en 9 casos, intersticial en 8 y perivascular en 5, continuó el predominio del infiltrado con linfocitos en 18, PMN en 5, 2 ocasiones con macrófagos y solo en una ocasión se evidenciaron células cebadas.

El grupo III, que recibió gentamicina, presentó de manera similar un infiltrado en cantidad + en el 86.4% ( $n = 19$ ) y sólo en 3 especímenes (13.6%) se presentó

infiltrado ++, la distribución del infiltrado predominante fué focal en el 86.4% de los casos (n=19), con una localización superficial en 14 casos, perivascular en 7 e intersticial en 4, el tipo de infiltrado predominante fué de polimorfonucleares en 13 ocasiones, con infiltrado con linfocitos en 12 ocasiones y en una ocasión se presentaron células cebadas.

En el caso del cloranfenicol en el 90.9% de las ratas el infiltrado fué + (n=20) y en 2 ratas éste fué ++, la localización del mismo fué superficial en 20 ocasiones y en una ocasión fué perivascular e intersticial respectivamente. La distribución del infiltrado fué de tipo focal en todas las ocasiones y los tipos celulares identificados fueron linfocitos en 19 ocasiones, PMN en 5 y macrófagos en una ocasión.

En el grupo V, con cefotaxima, existió infiltrado + en 19 ratas (86.4%), ++ en 2 ratas 9.1% y en una rata el infiltrado alcanzó la clasificación +++, en cuanto a la distribución se mantuvo focal en el 90.9% de los casos con un 9.1% de infiltrado difuso (n= 2), la localización predominante fué superficial en 21 ocasiones y solo en 2 fué intersticial, las células identificadas fueron linfocitos en 20 ocasiones, macrófagos y polimorfonucleares en 3 ocasiones respectivamente y en una ocasión aparecieron células plasmáticas.

La cantidad de infiltrado inflamatorio en el grupo de clindamicina fué + en 16 especímenes (72.7%) y ++ en 6 (27.3%), en el 100% de los casos se mantuvo con distribución focal, la localización fué superficial en 20 casos, intersticial en 3 ocasiones y en una ocasión apareció en región perivascular. El tipo de infiltrado fué de linfocitos en 18 casos, PMN en 8 ocasiones, y se identificaron macrófagos en 4 ocasiones.

Para el grupo VII, que recibió ciprofloxacina, la cantidad de infiltrado fué + en 16 ratas (72.7%) y ++ en el 27.3% de los especímenes (n=6), con una distribución focal en 17 casos (77.3%) y difusa en 5 casos (22.7%), predominando la localización superficial en 22 ocasiones, intersticial en 2 y perivascular en 1 ocasión, con una población celular identificada como linfocitos en 19 ocasiones, polimorfonucleares en 8 ocasiones y macrófagos en 2 ocasiones. Todos estos datos

se consignan en las tablas II y III.

Otra de las variables que sí se modificaron fué la presencia de hemorragia, aunque en este caso las cifras encontradas fueron mucho menores. Para el grupo de solución salina isotónica solo en un espécimen (5%) se presentó hemorragia que se clasificó como + y en el resto de los animales (n=19) no existió hemorragia, dicho evento fué de localización intersticial y con una distribución focal. En el grupo que recibió metronidazol, en el 86.4% (n=19) no existió hemorragia y en 3 ratas (13.6%) hubo hemorragia +, de estas se localizó de manera superficial en 1 caso e intersticial en 2, la distribución fué focal en todos los casos. El grupo manejado con gentamicina no presentó hemorragia en 18 animales (81.8%) y se identificó hemorragia + en 4 ratas (18.2%), de estas la localización fué superficial en 3 casos y perivascular en uno, con una distribución focal en 3 casos y difusa en un solo caso.

Para el grupo de cloranfenicol, en 18 animales no se presentó hemorragia (81.8%) y de las 4 ratas restantes, en 3 la hemorragia se consideró + y en un caso ++, con una localización intersticial en 3 ocasiones y superficial en una y la distribución en todos los casos fué focal. En el grupo V, con cefotaxima, en 20 especímenes (90.9%) no existió hemorragia y en los dos casos restantes se consideró + y +++ respectivamente (4.5%), con una localización intersticial en un caso y superficial en otro y para ambos casos la distribución fué difusa.

En el grupo VI, que fué manejado con clindamicina, en el 13.6% de los animales (n=3) se presentó hemorragia grado +, mientras que en el 86.4% restante no existió hemorragia, la distribución fué difusa en todos los casos y la localización de la misma fué superficial en dos casos e intersticial en uno. Para los animales que recibieron ciprofloxacina, sólo en un espécimen (4.5%) se presentó hemorragia grado ++ que se mantuvo focal y con una localización superficial.

En relación a la neoformación vascular, se presentó en el 5% de los animales del grupo de solución salina, con una cantidad de ++, en el 4.5% (n=1) de los grupos IV y V, que recibieron cloranfenicol y cefotaxima respectivamente con cantidad + y en el 9.1% (n=2) de los animales manejados con ciprofloxacina con

una cantidad ++, en el resto de los grupos no se presentó este fenómeno. Así mismo se registró la presencia de fibrosis en los grupos que recibieron cloranfenicol, cefotaxima y ciprofloxacina con una clasificación de + en el 4.5% (n=1) en los grupos IV y V ( cloranfenicol y cefotaxima ) y grado ++ en el 9.1% que se presentó en el grupo de ciprofloxacina (n=2). En el grupo manejado con clindamicina en un espécimen (4.5%) se documentó la presencia de tejido de granulación y fibroblastos., ninguno de estos hallazgos tuvo un valor estadísticamente significativo.

En relación a otros hallazgos macroscópicos de la necropsia, se hicieron evidentes durante el estudio las huellas de punción a órganos de la cavidad como complicación de la técnica de administración del fármaco, que se manifestaron por la presencia de equimosis, a distintos órganos de la cavidad, predominantemente se trató de asas intestinales, la evidencia de punción se presentó de la siguiente manera en los grupos de estudio: Para el grupo control el 100% de los animales no presentaron evidencia de punción (n=20), en el grupo de metronidazol el 81.8% de las ratas no tuvieron huellas de punción, mientras que el 18.2% de ellas (n=4) presentaron evidencia de punción, en el grupo III, al que se le administró gentamicina, el 81.8% (n=18) no presentaron huellas de punción y el 18.2% (n=4) presentaron evidencia de punción, para el grupo de cloranfenicol en el 90.9% no se evidenció punción a los órganos de la cavidad abdominal (n=20) y en el 9.1% (n=2) si existió punción a los órganos intraabdominales. En los grupos V y VI, que recibieron cefotaxima y clindamicina el comportamiento fué similar con un 18.2% de evidencia de punción (n=4) y en el 81.8% (n=18) los órganos de la cavidad se encontraron indemnes. Para el grupo de ciprofloxacina en el 90.9% de los casos no existió punción a órganos intraabdominales mientras que en el 9.1% (n=2) si hubo huellas de punción. Estos hallazgos no se correlacionaron con la presencia de adherencias en la cavidad abdominal (Tabla IV).

## IX. DISCUSION.

En el presente estudio se demostró que la aplicación de antimicrobianos intraperitoneales ocasiona una respuesta del peritoneo mínima y localizada, los grupos tratados con cloranfenicol, clindamicina, cefotaxima y ciprofloxacina no presentaron adherencias en la cavidad, a diferencia de los grupos con metronidazol y gentamicina, en los que existió en 9 casos (40.9%) la presencia de adherencias, grado I, sin llegar a alcanzar un valor estadísticamente significativo, por otra parte el infiltrado inflamatorio fué predominantemente focal y la variedad histológica predominante fueron los linfocitos. Los hallazgos en relación a la hemorragia, la neoformación vascular y la presencia de fibrosis fueron poco consistentes y de muy bajo porcentaje en frecuencia de presentación..

Si bien se sabe que uno de los hallazgos que más frecuentemente se observan posterior a una peritonitis es la formación de adherencias, que son causa de cuadros de oclusión intestinal, infertilidad y de pérdida de la utilización del peritoneo para eventos dialíticos como ya se mencionó previamente, y en este momento la investigación sobre sustancias o medidas que prevengan la génesis de estas es abundante, el efecto de los agentes antimicrobianos sobre esta serosa no se había estudiado, en cuanto al resto de los estudios actuales podemos dividir en rubros a las sustancias que se han empleado para este fin, dentro de las drogas, los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Los corticoesteroides en modelos experimentales han arrojado resultados poco alentadores y debido a los efectos colaterales al administrar altas dosis del fármaco que puede causar inmunosupresión y alteraciones en la cicatrización entre otras, por lo que deben utilizarse con cautela (3). De los antiinflamatorios no esteroideos, la oxifenbutazona y el ibuprofén son los más estudiados, reportando una reducción efectiva en la formación de adherencias, esto se ha relacionado con los metabolitos del ácido araquidónico que en muchos aspectos median la respuesta inflamatoria postquirúrgica (3).

Otras sustancias han sido recientemente evaluadas en este renglón, Kenneth y cols. utilizando un modelo de conejo probaron que el meclofenato reducía

de manera importante la formación de adherencias, particularmente en asociación con dextrán-70 (19). Marcovici, en 1993 demostró que a dosis mayores de colchicina la incidencia de adherencias disminuye (20). Drogas como la interleucina 10, el activador del plasminógeno también han sido valoradas, con buenos resultados (21, 22).

El uso de distintas soluciones como el dextrán 70 ha sido también extensamente evaluado, obteniendo generalmente respuestas favorables, aunque no en todos los ensayos clínicos ha probado ser eficaz, con la aparición de efectos adversos como edema vulvar, edema de miembros pélvicos, derrame pleural, coagulopatía, e incluso choque anafiláctico (3), todo ello ha despertado inquietud entre los investigadores en relación al riesgo-beneficio de la utilización de esta sustancia.

De manera reciente se han utilizado otras estrategias que globalmente se conocen como "barreras", de ellas las más estudiadas son la celulosa regenerada y el politetrafluoroetileno. Los estudios iniciales evaluaron el uso de una "barrera" de celulosa regenerada conocida como Surgicel<sup>®</sup> inicialmente utilizada para hemostasia, con reducción importante en la formación de adherencias, aunque otros ensayos clínicos no encontraron la misma respuesta (3). Posteriormente se desarrolló un nuevo material derivado de la celulosa conocido como Interceed<sup>®</sup> con buenos resultados en la prevención de la formación de adherencias e incluso en la reformación de las mismas (3, 23). Otras sustancias como la carboximetil celulosa, asociada a vitamina E ha probado su utilidad (24), al igual que el pegamento de fibrina o *fibrin glue* que se ha mencionado como una barrera biológica que protege contra la formación de adherencias (25).

En gran medida se ha relacionado la aparición de la cirugía laparoscópica con la reducción de la formación de adherencias (3). Se ha relacionado el tipo de solución que debe emplearse en asociación con el dióxido de carbono en la génesis de dicha entidad, un estudio de Sahakian y cols ha demostrado que el Ringer Lactado debe ser la solución a utilizarse en estos procedimientos, ya que al combinarse con el gas tiene menor acidez y consecuentemente la formación de

adherencias es menor (26), es quizás en este renglón donde podríamos hacer la comparación de los hallazgos en nuestro estudio, si bien los antimicrobianos son drogas con efectos ya bien establecidos, la posibilidad de lesionar una serosa no había sido considerada, a pesar de los hallazgos en relación al metronidazol y la gentamicina, cuya significancia estadística no se encontró, existen datos claros que nos obligan a pensar que la respuesta despertada por la exposición directa a estos fármacos es localizada, puesto que en todos los grupos fue cuantificada como +, mantuvo una distribución focal y una localización predominantemente superficial, pero de manera más importante no se modificó la población celular, se mantuvo predominantemente a base de linfocitos, con una escasa migración de polimorfonucleares y algunas células cebadas aisladas, no se registró la presencia de fibroblastos y consecuentemente no hubo formación de colágena. Si bien consideramos que el estudio bajo microscopía electrónica pudiera haber sido más específico para determinar otras modificaciones en las poblaciones celulares, tenemos suficiente evidencia para considerar que la administración por vía intraperitoneal de los antimicrobianos evaluados es una alternativa segura y recomendable para el manejo de la peritonitis primaria en pacientes con insuficiencia renal crónica manejados con diálisis peritoneal.

El vasto campo de la investigación en este renglón tiene innumerables rincones por explorarse, desde la intervención de los tipos celulares en la formación de las adherencias (27), la génesis de las mismas (28), y desde luego la significancia clínica de éstas (29), el trabajo en esta área necesariamente conducirá al mejor entendimiento del proceso y con ello a la adecuada prevención de esta entidad que hoy por hoy tiene un alto costo para el paciente y para la sociedad.

## **X. CONCLUSIONES.**

1. Se encontró una mayor frecuencia en la formación de adherencias en las ratas que recibieron metronidazol y gentamicina, sin embargo estas cifras no fueron estadísticamente significativas.

2. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al infiltrado inflamatorio, la presencia de hemorragia y la neoformación vascular entre los grupos de antimicrobianos y el grupo control.

3. La exposición directa del peritoneo a los antimicrobianos tiene una respuesta mínima y localizada, y no modifica los componentes histológicos de esta serosa por lo que inferimos que no altera su fisiología, de tal manera que su utilización es segura y recomendable.



## **XI. BIBLIOGRAFIA.**

- 1) Schwartz, S. **Principles of Surgery**. Mc Graw Hill, 5th edition, 1989.
- 2) Hertzler AE. **The Peritoneum**. DV Mosby, 1919:20 - 69.
- 3) DiZerega, G.S. Contemporary Adhesion Prevention. **Fertil Steril**. 1994 Feb;61 (2) : 767 - 75.
- 4) Watters WP, Buck RC. Scanning Electron Microscopy of Mesothelial Regeneration in the rat. **Lab Invest** 1972; 26:604-9.
- 5) Ryan GB, Groberv J, Maino G. Mesothelial Injury and Recovery. **Am J Pathol** 1973; 71: 93 - 112.
- 6) Raftery AT. Regeneration of Parietal and Visceral Peritoneum : An Electron Microscopical Study. **J Anat** 1973;115: 375 - 92.
- 7) Milligan DW, Raftery AT. Observations on the Pathogenesis of Peritoneal Adhesions: A Light and Electron Microscopy Study. **Br J Surg** 1974; 61: 274 - 80.
- 8) Ablan, C.J.; Olen R.N.; Dobrin, P.B.; O'Keefe, P.; Tatarowicz, W.; Freeark, R.J. Efficacy of Intraperitoneal Antibiotics in Treatment of Severe Fecal Peritonitis. **Am. Jour. Surg.** 1991. 162: 453-456..
- 9) Blint, A.J. Diagnosis and Management of Peritonitis in Continuous Ambulatory Dialysis. **The Lancet**, 1987 April; 11: 845-848.

- 10) Edmiston,C.E.; Goheen,M.P.;Kornhall,S.; Jones, F.E.; Condon,R.E. Fecal Peritonitis: Microbial Adherence to Serosal Mesothelium and Resistance to Peritoneal Lavage. **World J. Surg.**1990; **14**:176-183.
- 11) Goodman,A. Goodman,LS.**Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a edición.**Editorial Médica Panamericana,1986.
- 12) Sande,MA, Mandell,GL. Agentes Antimicrobianos.Consideraciones Generales en Goodman,A. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** 1986.
- 13) Joiner,KA, Lowe BR, Dzink,JL, Bartlett JG. Antibiotic Levels in Infected and Sterile Subcutaneous Abscesses in mice. **J Infect Dis**, 1981; **143** : 487 - 494.
- 14) Eng,R.H.K.; Smith,S.M.; Buccini,F.; Naumoff,M.; Sastrasinh,S. Bioavailability of Clindamycin during Peritoneal Dialysis. **Chemotherapy** 1990, **36**:85-90.
- 15) Polk,H.C.; Fink,M.P.; Laverdiere,M.; Wilson,S.E. Prospective Randomized Study of Piperacillin/Tazobactam Therapy of Surgically Treated Intraabdominal Infection. **The American Surgeon** 1993,Sept,59: 598-605.
- 16) Sawyer,R.G.; Rosenlof,L.K.; Adams. R.B.; May,A.K.; Spengler,M.D.;Pruett,T.L. Peritonitis into the 1990's.**The American Surgeon** 1992 Feb,58: 82-87.
- 17) Silverman,S.H.; Ambrose,N.S.;Youngs,D.J.; Shepherd,A.F.I.; Roberts,M.B.; Keighley,M.R.B. The Effect of Peritoneal Lavage with Tetracycline solution in Postoperative Infection. **Dis. Colon Rectum** 1986, **29**: 165-169.
- 18) Smith,E.B. A Rationale for Intraperitoneally Administered Antibiotic Therapy. **Surg. Gynecol. Obstet** 1976,**143**: 561-564.

- 19) Kenneth FC, Himmebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW. Inhibition of Adhesion Reformation in the Rabbit model by Meclofenamate: An Inhibitor of both Prostaglandin and Leukotriene Production. **Fertil Steril** 1994 Dec; **62(6):1262 - 5.**
- 20) Marcovici I, Rosenzweig BA, Brill AI, Scommegna A. Colchicine and Post-inflammatory Adhesions in a rabbit model : A Dose-Response Study. **Obstet-Gynecol** 1993 Aug; **82(2): 216-8.**
- 21) Montz FJ, Holschnwider CH, Bozuk M, Gotlieb WH, Martinez-Maza O. Interleukin 10: Ability to Minimize Postoperative Intra-peritoneal Adhesion Formation in a murine model. **Fertil Steril** 1994 Jun; **61 (6): 1136-40.**
- 22) Evans DM, McAree K, Guyton DP, Hawkins N, Stakleff K. Dose Dependency and Wound Healing aspects of the use of Tissue Plasminogen Activator in the Prevention of Intra-abdominal Adhesions. **Am J Surg** 1993 Feb; **165(2): 229-32.**
- 23) Azziz R y cols. Microsurgery alone or with Interceed Absorbable Adhesion Barrier for Pelvic Sidewall Adhesion Reformation. **Surg Gynecol Obstet** 1993 Aug; **177 (2): 135-9.**
- 24) Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH. Prevention of Peritoneal Adhesions by Administration of Sodium Carboxymethyl Cellulose and Oral Vitamin E. **Surgery** 1993 Nov ; **114 (5): 907-10.**
- 25) Sheppard BB, De Virgilio C, Bleiweis M, Milliken JC, Robertson JM. Inhibition of Intra-abdominal Adhesions:Fibrin Glue in a Long Term Model. **Am Surg** 1993 Dec; **59 (12): 786-90.**

26) Sahakian V, Rogers RG, Halme J, Hulka J. Effects of Carbon Dioxide-saturated Normal Saline and Ringer's Lactate on Postsurgical Adhesion Formation in the rabbit. **Obstet Gynecol** 1993 Nov;82 (5): 851-3.

27) Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM. Role of Mast Cells in Peritoneal Adhesion Formation. **Am J Surg** 1993 Jan; 165 (1): 127-30.

28) Haney AF, Doty E. The Formation of Coalescing Peritoneal Adhesions Requires Injury to both contacting Peritoneal surfaces. **Fertil Steril** 1994 Apr; 61 (4): 767-75.

29) Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after Extensive Gynecologic Surgery: Clinical Significance, Etiology, and Prevention. **Am J Obstet Gynecol** 1994 May; 170 (5 Pt 1): 1396-403.

## XII. TABLAS.

## Resultados

Tabla I.

**Formación de Adherencias en el Peritoneo por  
Administración de Antimicrobianos Vía Intraperitoneal.**

GRUPOS	SIN ADHERENCIAS		CON ADHERENCIAS		VALOR ESTADISTICO*
	No.	%	No.	%	
G I	20	100			NS
G II	13	59.1	9	40.9	NS
G III	13	59.1	9	40.9	NS
G IV	22	100			NS
G V	22	100			NS
G VI	22	100			NS
G VII	22	100			NS

\* NS = No Significativo.

Tabla II.

**Evaluación del Infiltrado Inflamatorio por los Antimicrobianos Administrados por Vía  
Intraperitoneal. Cantidad y Tipo.**

GRUPOS	CANTIDAD						TIPO DE INFILTRADO INFLAMATORIO*					VALOR ESTADISTICO**
	LEVE		MODERADO		INTENSO		LINFOS	PMN	MF	CEB	C. PLASM.	
	No.	%	No.	%	No.	%						
G I	19	95	1	5			19	3	3	1		NS
G II	19	86.4	3	13.6			18	5	2	1		NS
G III	19	86.4	3	13.6			12	13		1		NS
G IV	20	90.9	2	9.1			19	5	1			NS
G V	19	86.4	2	9.1	1	4.5	20	3	3		1	NS
G VI	18	72.7	6	27.3			18	8	4			NS
G VII	16	72.7	6	27.3			19	8	2			NS

\* En el infiltrado inflamatorio hubo más de un tipo celular por espécimen.

LINFOS = Linfocitos; PMN = Polimorfonucleares; MF = Macrófagos; CEB = Células Cebadas; C. PLASM = Células Plasmáticas.

\*\* NS = No Significativo.

## Resultados

Tabla III.

Evaluación del Infiltrado Inflamatorio por los Antimicrobianos Administrados por Vía Intraperitoneal. Distribución y Localización.

GRUPOS	DISTRIBUCION				LOCALIZACION			VALOR ESTADISTICO*
	FOCAL		DIFUSO		PERIVASCULAR	SUPERFICIAL	INTERSTICIAL	
	No.	%	No.	%				
G I	16	80	4	20	5	12	5	NS
G II	18	81.8	4	18.2	5	9	8	NS
G III	19	86.4	3	13.6	7	14	4	NS
G IV	22	100			1	20	1	NS
G V	20	90.9	2	9.1		21	2	NS
G VI	22	100			1	20	3	NS
G VII	17	77.3	5	22.7	1	22	2	NS

\*NS = No Significativo.



## Resultados

Tabla IV.

<b>Evidencia de Punción a los Organos de la Cavidad Peritoneal.</b>
---

GRUPOS	EVIDENCIA DE PUNCION		SIN EVIDENCIA DE PUNCION	
	No.	%	No.	%
G I ( n = 20 )			20	100
G II ( n = 22 )	4	18.2	18	81.8
G III ( n = 22 )	4	18.2	18	81.8
G IV ( n = 22 )	2	9.1	20	90.9
G V ( n = 22 )	4	18.2	18	81.8
G VI ( n = 22 )	4	18.2	18	81.8
G VII ( n = 22 )	2	9.1	20	90.9

### **XIII. ANEXOS.**

#### **XIII.1 GRADO DE FORMACION DE ADHERENCIAS.**

<b>GRADO</b>	<b>DESCRIPCION DE ADHERENCIAS</b>	<b>CLASIFICACION</b>
<b>0</b>	<b>Ausencia total de adherencias.</b>	<b>Insignificantes.</b>
<b>1</b>	<b>Banda adherente única entre vísceras o de una víscera a la pared abdominal.</b>	<b>Insignificantes.</b>
<b>2</b>	<b>Dos bandas entre vísceras o de víscera a la pared abdominal.</b>	<b>Significativo.</b>
<b>3</b>	<b>Más de dos bandas entre las vísceras o de las vísceras a la pared abdominal o asas intestinales adheridas sin adherencias hacia la pared abdominal.</b>	<b>Significativo.</b>
<b>4</b>	<b>Vísceras directamente adheridas a la pared abdominal independientemente del número y la extensión de las bandas de adherencia.</b>	<b>Significativo.</b>

**Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzymes in the prevention of post-operative intra-peritoneal adhesions. Arch Surg 1974; 108 : 849-53.**

### XIII.2 NOMENCLATURA.

G	Grupo.
Linfos	Linfocitos.
PMN	Polimorfonucleares.
MF	Macrófagos.
Ceb	Células cebadas.
C. Plasm.	Células plasmáticas.
Perivasc.	Perivascular.
Superf.	Superficial.
Interst.	Intersticial.
T. Gran.	Tejido de granulación.
FBL	Fibroblastos.

**RESULTADOS MACROSCOPICOS.  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.**

**GRUPO : I ( Solución salina)**

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS.
1	2	Sin alteraciones.	0
2	2	Sin alteraciones	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Sin alteraciones	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Sin alteraciones	0
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Sin alteraciones	0
10	6	Sin alteraciones	0
11	6	Sin alteraciones	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Sin alteraciones	0
14	8	Sin alteraciones	0
15	8	Sin alteraciones	0
16	8	Sin alteraciones	0
17	10	Sin alteraciones	0
18	10	Sin alteraciones	0
19	10	Sin alteraciones	0
20	10	Sin alteraciones	0

RESULTADOS MACROSCOPICOS.  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.

GRUPO : II (Metronidazol).

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS
1	2	Sin alteraciones	0
2	2	Evidencia punción	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Sin alteraciones	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Adherencia única	1
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Sin alteraciones	0
10	6	Evidencia punción	0
11	6	Evidencia punción	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Una adherencia	1
14	8	Una adherencia	1
15	8	Una adherencia	1
16	8	Una adherencia	1
17	10	Una adherencia	1
18	10	Una adherencia	1
19	10	Una adherencia	1
20	10	Una adherencia	1
21	10	Sin alteraciones	0
22	10	Sin alteraciones	0

RESULTADOS MACROSCOPICOS.  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.

GRUPO : III (Gentamicina)

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS
1	2	Evidencia punción	0
2	2	Sin alteraciones	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Sin alteraciones	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Evidencia punción	0
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Una adherencia	1
10	6	Una adherencia	1
11	6	Sin alteraciones	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Una adherencia	1
14	8	Una adherencia. Evidencia punción	1
15	8	Una adherencia	1
16	8	Adherencia a pared	1
17	10	Sin alteraciones	0
18	10	Una adherencia. Evidencia punción	1
19	10	Una adherencia	1
20	10	Una adherencia	1
21	10	Sin alteraciones	0
22	10	Sin alteraciones	0

**RESULTADOS MACROSCOPICOS.  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.**

**GRUPO : IV ( Cloranfenicol).**

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS.
1	2	Sin alteraciones	0
2	2	Sin alteraciones	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Sin alteraciones	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Sin alteraciones	0
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Evidencia punción	0
10	6	Evidencia punción	0
11	6	Sin alteraciones	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Sin alteraciones	0
14	8	Sin alteraciones	0
15	8	Sin alteraciones	0
16	8	Sin alteraciones	0
17	10	Sin alteraciones	0
18	10	Sin alteraciones	0
19	10	Sin alteraciones	0
20	10	Sin alteraciones	0
21	10	Sin alteraciones	0
22	10	Sin alteraciones	0

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS MACROSCOPICOS  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES

GRUPO : V (Cefotaxima)

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS
1	2	Sin alteraciones	0
2	2	Sin alteraciones	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Sin alteraciones	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Sin alteraciones	0
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Evidencia punción	0
10	6	Evidencia punción	0
11	6	Sin alteraciones	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Sin alteraciones	0
14	8	Sin alteraciones	0
15	8	Evidencia punción	0
16	8	Sin alteraciones	0
17	10	Sin alteraciones	0
18	10	Sin alteraciones	0
19	10	Sin alteraciones	0
20	10	Sin alteraciones	0
21	10	Sin adherencias. Escaso sangrado	0
22	10	Sin alteraciones	0



**RESULTADOS MACROSCOPICOS.  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.**

**GRUPO : VI ( Clindamicina)**

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS
1	2	Evidencia punción	0
2	2	Sin alteraciones	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Evidencia punción	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Evidencia punción	0
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Sin alteraciones	0
10	6	Sin alteraciones	0
11	6	Sin alteraciones	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Sin alteraciones	0
14	8	Sin alteraciones	0
15	8	Sin alteraciones	0
16	8	Sin alteraciones	0
17	10	Sin alteraciones	0
18	10	Sin alteraciones	0
19	10	Sin alteraciones	0
20	10	Sin alteraciones	0
21	10	Sin alteraciones	0
22	10	Sin alteraciones	0

RESULTADOS MACROSCOPICOS.  
ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.

GRUPO : VII ( Ciprofloxacina )

RATA	DIA	HALLAZGOS	GRADO ADHERENCIAS
1	2	Sin alteraciones	0
2	2	Sin alteraciones	0
3	2	Sin alteraciones	0
4	2	Sin alteraciones	0
5	4	Sin alteraciones	0
6	4	Sin alteraciones	0
7	4	Sin alteraciones	0
8	4	Sin alteraciones	0
9	6	Evidencia punción	0
10	6	Sin alteraciones	0
11	6	Sin alteraciones	0
12	6	Sin alteraciones	0
13	8	Sin alteraciones	0
14	8	Sin alteraciones	0
15	8	Sin alteraciones	0
16	8	Sin alteraciones	0
17	10	Sin alteraciones	0
18	10	Sin alteraciones	0
19	10	Sin alteraciones	0
20	10	Sin alteraciones	0
21	10	Sin alteraciones	0
22	10	Evidencia punción	0

## ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

### RESULTADOS. GRUPO 1.

RATA	DIA	INFILTRADO				HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.	DISTRIB.		
1	2	+	linfos,MF	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
2	2	+	linfos,MF	superf.	focal	-	-	-	-	-
3	2	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
4	2	+	linfos,PMN	superf.,interst.	focal	-	-	-	-	-
5	4	+	linfos,MF,ceb	superf;interst.	focal	+	interst.	focal	-	-
6	4	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
7	4	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
8	4	+	linfos,PMN	interst.	focal	-	-	-	-	-
9	6	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-	-
10	6	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
11	6	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-	-
12	6	+	linfos	superf.	difuso	-	-	-	-	-
13	8	+	linfos	superf.	difuso	-	-	-	-	-
14	8	+	linfos	superf.	difuso	-	-	-	++	-
15	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
16	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
17	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
18	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
19	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
20	10	++	PMN	superf.	difuso	-	-	-	-	-

# ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

## RESULTADOS. GRUPO 2.

RATA	DIA	INFILTRADO			HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.		
1	2	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-
2	2	++	linfos, MF	interst.	difuso	+	interst.	focal	-
3	2	+	linfos, MF	interst.	focal	-	-	-	-
4	2	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-
5	4	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-
6	4	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-
7	4	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-
8	4	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-
9	6	++	linfos, PMN, ceb	superf.	difuso	-	-	-	-
10	6	+	linfos	superf.	focal	+	superf.	focal	-
11	6	+	linfos	superf.	difuso	+	interst.	focal	-
12	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-
13	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-
14	8	+	PMN	superf.	focal	-	-	-	-
15	8	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-
16	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-
17	10	+	linfos	superf.	difuso	-	-	-	-
18	10	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-
19	10	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-
20	10	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-
21	10	++	PMN	superf.	focal	-	-	-	-
22	10	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-

## ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

### RESULTADOS. GRUPO 3.

RATA	DIA	INFILTRADO				HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.	DISTRIB.		
1	2	+	PMN	perivasc.	focal	+	superf.	focal	-	-
2	2	+	PMN, ceb	superf; interst.	focal	+	perivasc.	focal	-	-
3	2	+	linfos, PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
4	2	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
5	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
6	4	+	linfos	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
7	4	+	PMN	interst.	focal	+	superf.	difuso	-	-
8	4	+	linfos, PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
9	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
10	6	++	PMN	interst; superf.	focal	-	-	-	-	-
11	6	++	PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
12	6	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
13	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
14	8	++	linfos, PMN	superf; interst.	difuso	+	superf.	focal	-	-
15	8	+	PMN	superf.	difuso	-	-	-	-	-
16	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
17	10	+	linfos	superf.	difuso	-	-	-	-	-
18	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
19	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
20	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
21	10	+	PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
22	10	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-	-

# ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

## RESULTADOS. GRUPO 4.

RATA	DIA	INFILTRADO				HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.	DISTRIB.		
1	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
2	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
3	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
4	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
5	4	+/-	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
6	4	+	linfos	interst.	focal	-	-	-	-	-
7	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
8	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
9	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
10	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
11	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
12	6	+	linfos	superf.	focal	+	interst.	focal	-	-
13	8	++	linfos; PMN	superf.	focal	+	interst.	focal	-	-
14	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
15	8	++	linfos, PMN, MF	superf.	focal	+	interst.	focal	-	-
16	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
17	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
18	10	+	linfos	superf.	focal	++	superf.	focal	-	-
19	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
20	10	+	PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
21	10	+	PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
22	10	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	+	fibrosis +

## ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

### RESULTADOS. GRUPO 5.

RATA	DÍA	INFILTRADO			HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.		
1	2 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
2	2 + + +		linfos, PMN, MF	interst.	focal	-	-	-	-
3	2 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
4	2 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
5	4 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
6	4 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
7	4 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
8	4 + +		c. plasm; linfos, MF	interst; superf.	focal	-	-	-	-
9	6 +		linfos	superf.	focal	+ + +	interst.	difusa	-
10	6 +		linfos	superf.	focal	+	superf.	difusa	-
11	6 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
12	6 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
13	8 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
14	8 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
15	8 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
16	8 +		linfos	superf.	difuso	-	-	-	-
17	10 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
18	10 +		linfos	superf.	difuso	-	-	-	-
19	10 + +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
20	10 +		linfos	superf.	focal	-	-	-	-
21	10 +		PMN	superf.	focal	-	-	-	fibrosis +
22	10 +		PMN, MF	superf.	focal	-	-	-	-

## ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

### RESULTADOS. GRUPO 6.

RATA	DIA	INFILTRADO			HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS	
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.			DISTRIB.
1	2	+	linfos	superf.	focal	+	superf.	difusa	-	-
2	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
3	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
4	2	+	linfos	superf.	focal	+	superf.	difusa	-	-
5	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
6	4	++	linfos, PMN, MF	superf; interst.	focal	-	-	-	-	-
7	4	+	linfos	superf.	focal	+	interst.	difusa	-	-
8	4	++	linfos, PMN, MF	superf.	focal	-	-	-	-	-
9	6	++	PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
10	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
11	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
12	6	++	linfos, PMN, MF	superf; interst.	focal	-	-	-	-	t. gran; FBL
13	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
14	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
15	8	+	PMN; MF	superf.	focal	-	-	-	-	-
16	8	++	linfos, PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
17	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
18	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
19	10	++	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
20	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
21	10	+	PMN	perivasc.	focal	-	-	-	-	-
22	10	+	PMN	interst.	focal	-	-	-	-	-



# ANTIBIÓTICOS INTRAPERITONEALES

## RESULTADOS. GRUPO 7.

RATA	DÍA	INFILTRADO				HEMORRAGIA			NEOFORMACIÓN VASCULAR	OTROS TEJIDOS
		CANT.	TIPO	LOCALIZ.	DISTRIB.	CANT.	LOCALIZ.	DISTRIB.		
1	2	++	linfos, PMN-	superf.	focal	-	-	-	-	-
2	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
3	2	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
4	2	++	linfos, PMN	superf; interst.	difuso	-	-	-	-	-
5	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
7	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
8	4	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
9	6	+	linfos	superf.	focal	++	superf.	focal	-	-
10	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
11	6	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
12	6	++	PMN	superf.	difuso	-	-	-	-	-
13	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
14	8	++	linfos, PMN	superf; interst.	difuso	-	-	-	-	-
15	8	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
16	8	+	linfos	superf.	difuso	-	-	-	-	-
17	10	++	linfos, PMN	superf.	focal	-	-	-	-	-
18	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
19	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
20	10	+	linfos	superf.	focal	-	-	-	-	-
21	10	+	PMN, MF	superf; perivasc.	focal	-	-	-	++	fibrosis ++
22	10	+	PMN, MF	superf-	focal	-	-	-	++	fibrosis ++