

**ARTÍCULO ORIGINAL**

Modulación de la respuesta inflamatoria sistémica con tenoxicam en un modelo experimental de sepsis

Modulation of systemic inflammatory response using tenoxicam in an experimental sepsis model

Rafael Gutiérrez-Vega,^{1,2} Carlos A. Gutiérrez-Banda,³ Eduardo E. Montalvo-Javé,^{1,3} Juan Manuel Medina-Castro⁴

Resumen

Introducción: La cavidad peritoneal tiene funciones fisiológicas en respuesta a una agresión o infección generalmente de tipo bacteriano, la respuesta inflamatoria inicial es controlada por el cuerpo a través de diversos mecanismos como respuesta inmune en el sitio lesionado. La pérdida de este control local o sobre la activación de la respuesta, resulta en una respuesta sistémica exagerada a la que clínicamente se le conoce como respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Objetivo: Utilizar tenoxicam en un modelo de sepsis a nivel experimental en rata, para evaluar su efecto en la sobrevivencia de los animales de experimentación, durante la sepsis peritoneal, así como la modulación de las variables estudiadas durante la respuesta inflamatoria sistémica.

Material y métodos: Se diseñó un estudio experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.

Resultados: Las variables estudiadas en relación a sobrevivencia mostraron mortalidad en un 80% de los animales del grupo I, que corresponde al no tratado con medicamento alguno, y se observó en el grupo II –tratado con tenoxicam–, que el 100% de los animales sobrevivió a los 10 días de seguimiento. Esto se correlacionó con la disminución de las adherencias y proceso séptico bacteriano intraabdominal en el grupo II, así como los valores séricos de interleucina 1 β , 6 y factor de necrosis tumoral, en las primeras 24 horas de iniciada la fase inflamatoria después de la perforación cecal.

Discusión: En el presente estudio se demostró modificación en la presentación de la respuesta inflamatoria sistémica, ante un cuadro de infección intraabdominal, en un modelo experimental en rata, tratadas con un antiinflamatorio no esteroideo.

Palabras clave: Inflamación, sepsis, tenoxicam, mortalidad, cirugía, interleucina 1, interleucina 6, adherencias, factor de necrosis tumoral, México.

1 Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

2 Dirección General de Arbitraje Médico, Comisión Nacional de Arbitraje Médico, México D.F., México

3 Servicio de Cirugía General, Unidad 304, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

4 Cirugía Oncológica Centro Oncológico Estatal ISSEMyM

Correspondencia: Dr. Rafael Gutiérrez Vega. Río Lerma N° 345, Colonia Cuauhtémoc, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06500, México D.F., México.
Correo electrónico: rafaelgutierrezvega@gmail.com

Abstract

Introduction: The peritoneal cavity has physiological changes in response to an aggression or infection, usually bacterial. The initial inflammatory reaction is controlled through various mechanisms that initiate in the affected site. The loss of control over the localized or systemic response, results in an exaggerated inflammatory activation, clinically known as systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

The objective of this study was to evaluate the effect of tenoxicam on the survival of experimental animals using a rat as a peritoneal sepsis model, as well as its regulation of the variables studied during the systemic inflammatory response.

Material and methods: An experimental, comparative, prospective and longitudinal study was designed.

Results: The mortality rate in group I, which corresponds to the untreated group, was 80%; in group II, which was the group treated with tenoxicam, the 100% of animals survived the 10 follow up days. This correlated with the decrease of adhesions and intraabdominal sepsis in group II, along with the reduction of serum levels of interleukin 1 β and 6 and tumor necrosis factor within the first 24 hours after the onset of the inflammatory response after cecal perforation.

Conclusions: The study demonstrated the modification of the systemic inflammatory response presentation due to intraabdominal infection in a rat experimental model, treated with a non-steroidal anti-inflammatory drug.

Keywords: Inflammation, sepsis, tenoxicam, mortality, surgery, interleukin 1, interleukin 6, adhesions, tumor necrosis factor, Mexico.

Introducción

La reacción del huésped a una lesión 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 de igual forma, promover la erradicación o reparación de células disfuncionales. Al expresarse de forma excesiva esta respuesta, condiciona un daño tisular mayor; sistémico y tan poderoso, que es más dañino que la propia lesión inicial, incluso puede evolucionar a la muerte.¹⁻³

Los procesos que regulan la intensidad y extensión de esta respuesta son dinámicos e implican la existencia de procesos proinflamatorios y antiinflamatorios, que tienen como objetivo restablecer la homeostasis.

La inflamación, es una habilidad innata del cuerpo para defenderse, se basa en tres elementos: barreras externas contra la lesión, respuesta inespecífica contra agentes extraños y respuesta antígeno específica contra patógenos determinados. Es una respuesta humoral y/o celular rápida, amplificable y controlada, mediada por diferentes elementos (complemento,

cininas, coagulación y fibrinólisis), que se activan mediante la activación de las células fagocíticas, endoteliales o mesoteliales.³

Esta respuesta que inicialmente es local se considera benigna, mientras el proceso inflamatorio es regulado apropiadamente, manteniendo tanto a las células como mediadores controlados. Existen cuatro eventos principales en este proceso: los cambios del flujo y calibre vascular, aumento de la permeabilidad vascular, activación, adhesión celular y fagocitosis, inicio de la coagulación.⁴⁻⁶

El objetivo principal de la respuesta inflamatoria sistémica es proteger al organismo de diversas agresiones; es generalmente controlada por el cuerpo a través de diversos mecanismos activados en el sitio lesionado. La pérdida de este control local o sobre la activación de la respuesta, resulta en una respuesta sistémica exagerada a la que clínicamente se le conoce como respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Este descontrol de la inflamación local, puede ser detonado por causas infecciosas o no infecciosas por acción de especies libres de oxígeno y proteasas, como los mecanismos fisiopatológicos más estudiados. En la clínica, una de las causas más frecuente es un proceso infeccioso intraabdominal, que puede producir sepsis.⁶

Se han definido los diferentes términos que involucran un episodio de inflamación, para la correlación clínica, como son la infección, definido como fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de microorganismos o a su invasión de tejidos normalmente estériles. "Sepsis" como la presencia de SRIS acompañada de infección. "Falla orgánica múltiple" como una alteración funcional de más de un órgano vital. "Choque séptico" como una sepsis severa que se acompaña de hipotensión, que no responde a la infusión de volumen.⁷

Si bien en la respuesta inflamatoria sistémica se involucran tanto el componente neuroendocrino como el inmunológico, es el segundo, el que interviene de manera temprana y directa con la producción de potentes mediadores sobre los procesos inflamatorios que se suceden posteriores a la lesión. Estos mediadores son proteínas o lípidos sintetizados y secretados por inmunocitos, denominándolos citocinas, siendo indispensables en la activación de las diferentes líneas de acción de la respuesta inflamatoria sistémica.⁷

Dentro de la modulación de esta respuesta, debemos mencionar el rol de las prostaglandinas (PGs) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), las PGs son los mediadores que actúan en la inflamación, produciendo el dolor, eritema, tumor e hipertermia. La inhibición en su producción por AINEs produce un efecto analgésico, antipirético y por supuesto, antiinflamatorio.⁸

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 los forman. Su síntesis es mediada 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, las cuales harán este proceso. La expresión de este grupo de enzimas se encuentra inducido por citocinas proinflamatorias, principalmente interleucina (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa).⁸⁻¹⁰

Una vez liberado el AA de la membrana, inicia la síntesis propiamente de los prostanooides mediante la formación de prostaglandina H2 (PGH2) por una enzima bifuncional, la PGH sintetasa o mejor conocida como ciclooxigenasa (COX), de la cual existen dos isoformas, la COX1 y la COX2, cuya diferencia estriba en el cambio de valina por isoleucina en su posición 523, situación que le confiere un dominio hidrofóbico a la COX2, expresándose así en condiciones inflamatorias crónicas, algunas neoplasias y durante la fiebre.¹⁰⁻¹²

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

Los AINEs actúan inhibiendo la formación de prostaglandinas a partir del AA 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 prostanooides que finalizará con la formación selectiva, según cada célula, de un tipo específico de PG.¹³

Cuando las proteínas de membrana son estimuladas por los quimiorreactantes de fase aguda, se crea una señal gemela que trabaja sinérgicamente para que los neutrófilos sean activados. Se ha demostrado que los AINEs bloquean esta señal gemela, debido a sus propiedades para insertarse en la capa bilipídica de las membranas, impidiendo la transducción de señales a través de esta. Este efecto disminuye una serie de procesos intermembranales, incluyendo la generación de aniones superóxido mediante un sistema NADPH oxidasa en los neutrófilos, la actividad de la fosfolipasa C, agregación plaquetaria por inhibición de la peroxidasa del ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico e inhibición del movimiento libre de aniones. Otro factor importante es el calcio intracelular, su incremento libera enzimas lisosómicas.¹⁴

Uno de los agentes que conforman este grupo es el tenoxicam, que se considera como un AINE con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, así como inhibidoras de la agregación plaquetaria. El tenoxicam inhibe la biosíntesis de las PGs 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 libre de oxígeno).¹⁵

La respuesta inflamatoria sistémica cuyo objetivo es la eliminación del agente agresor, puede expresarse en forma excesiva condicionando un daño tisular mayor, no sólo 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 proinflamatoria farmacológicamente, debe correlacionarse a un menor daño tisular y, consecuentemente a una menor mortalidad.¹⁶ Se puede presentar como resultado de diferentes situaciones clínicas, entre las que se encuentra la sepsis peritoneal, adherencias intraabdominales, entidades de alta prevalencia, morbilidad,

complicaciones y mortalidad, por lo que es necesario encontrar nuevos recursos terapéuticos que permitan ofrecer mejores resultados clínicos.¹⁶⁻²²

El objetivo de este estudio fue utilizar tenoxicam en un modelo experimental en rata, para evaluar su efecto en la sobrevida de los animales de experimentación, durante la sepsis peritoneal, así como la modulación de las variables estudiadas durante la respuesta inflamatoria sistémica.

Material y métodos

Se diseñó un estudio experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal, en un modelo en rata. Se llevó a cabo en el Laboratorio de Cirugía Experimental del Departamento de Cirugía, en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; y de acuerdo a las normas éticas y de investigación para el manejo de los animales de laboratorio, vigentes en la sede universitaria.^{19,20}

Grupos de estudio

Se formaron dos grupos de investigación, con 10 ratas en cada grupo de estudio, con un total de conformados con 30 ratas Wistar machos con peso de 250-300 g, cada uno, siendo el grupo I, al cual no se le administró fármaco antiinflamatorio, y el Grupo II, al cual se le administró tenoxicam.

Previo al procedimiento quirúrgico para simular un modelo de sepsis peritoneal, se les aplicó anestesia general con xylacina y ketamina a dosis de 13 mg/Kg y 100 mg/Kg, respectivamente, por vía intramuscular. Bajo técnica aséptica, se realizó incisión abdominal sobre línea media, longitudinal, de aproximadamente 6 cm, abordando la cavidad peritoneal, se procedió a localizar el intestino grueso, en la porción anatómica del ciego, el cual se ligó con puntos totales de seda 4/0 mediante una jareta de 2 cm 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 mantuvo en cámara térmica a 22°C para la recuperación de la anestesia. Durante la intervención quirúrgica, se mantuvo hidratado al animal con solución fisiológica con cloruro de sodio al 0.9%, a dosis de 15 mL/Kg/hora, mediante irrigación peritoneal. Todos los animales de experimentación se mantuvieron en observación (momento en que se realizó la necropsia), hasta los 10 días de posoperatorio con sobredosis anestésica.²¹

Durante este periodo se administró al grupo II, el AINE, tenoxicam, a dosis de 25 mcg/Kg por día, vía intramuscular cada 12 horas. A los 10 días del posoperatorio, los animales restantes fueron sacrificados y se realizó la necropsia, mediante incisión paramedial izquierda, para evaluar la presencia de sepsis peritoneal, adherencias y tomar biopsias 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 tomó biopsia del tejido proximal y distal al que se fija la adherencia, así como del peritoneo parietal, tejido que se colocó en frascos estériles con formol al 2% para su conservación y posterior estudio histopatológico.

Se tomaron muestras sanguíneas de la vena cava inferior durante el procedimiento quirúrgico y en el posoperatorio a las 12, 24, 36 y 72 horas de la vena del pene, para las determinaciones séricas de FNT, interleucina 1 β y 6.

Análisis estadístico

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®.

Variables estudiadas

1. Mortalidad.
2. Presencia o no de complicaciones sépticas tipo absceso o peritonitis.
3. Presencia o ausencia de adherencias.

Determinaciones séricas:

Durante el procedimiento en ambos grupos de estudio, se tomaron 0.2 mL de la vena cava inferior con aguja calibre 23, para la determinación de cada uno de los siguientes marcadores serológicos, de acuerdo a la técnica de biología celular y radioinmunoensayos con reactivos de Sigma (EUA).

1. FNT
2. Interleucina 1 β .
3. Interleucina 6.

Resultados

1. Mortalidad y sobrevida

En el grupo I, al que no se adicionó algún fármaco ocho animales fallecieron, mientras que el grupo II

tratado con tenoxicam, todas las ratas sobrevivieron los 10 días de seguimiento y se sacrificaron con sobredosis anestésica. Se aprecia un resultado estadísticamente significativo al obtener una $p=0.003$, con intervalo de confianza de 95%. Este análisis se realizó con el programa estadístico SPSS para Windows®, se hizo el análisis de los resultados mediante tablas de frecuencia y prueba de U Mann-Whitney (**Figura 1**).

2. Proceso infeccioso intraabdominal

En el siguiente rubro catalogado como complicaciones, se evaluaron: absceso de pared, absceso peritoneal, peritonitis generalizada, necrosis de ciego y distensión de asas. En el grupo I, que no fue tratado con algún medicamento se apreciaron complicaciones en 13 de las 30 ratas, mientras que en grupo II, tratado con tenoxicam se encontraron procesos sépticos en siete de las 30 ratas. 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 (**Figura 2**).

3. 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, 24 de las 30 ratas del grupo control presentó adherencias, mientras que el grupo problema en 27 de las 30 (**Figura 3**).

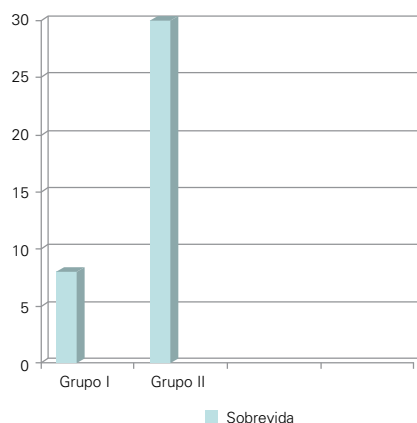
En relación a las adherencias presentadas por grupo, en el grupo control se presentaron 27 ratas con adherencias independientemente del número de ellas y su localización u órganos afectados, mientras que en el grupo experimental se presentaron en 24 ratas. La significancia obtenida fue de $p=0.132$,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

Sin embargo, cuando analizamos el número total de adherencias, se aprecia una $p=0.58$, valor limítrofe que nos muestra una posible relación entre la administración de tenoxicam 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.

4. Factor de necrosis tumoral, interleucina 1 e interleucina 6

Las determinaciones séricas fueron obtenidas en el posoperatorio, observándose unas diferencias estadísticamente significativas al comparar al grupo I con el grupo II, que fue tratado con tenoxicam, específicamente a las 12, 24, y aunque se demostró diferencias significativas a las 36 y 72 horas, respectivamente, como se puede apreciar en la **Figura 4**.

» **Figura 1.** Sobrevida.



» **Figura 2.** Proceso infeccioso intraabdominal.

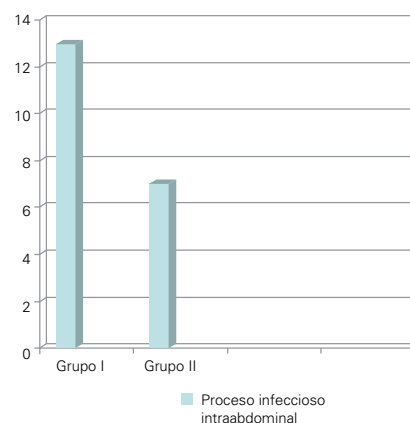
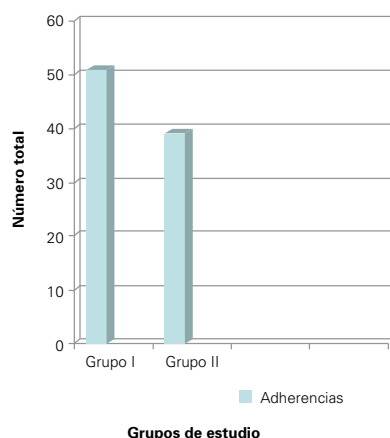


Figura 3. Adherencias.

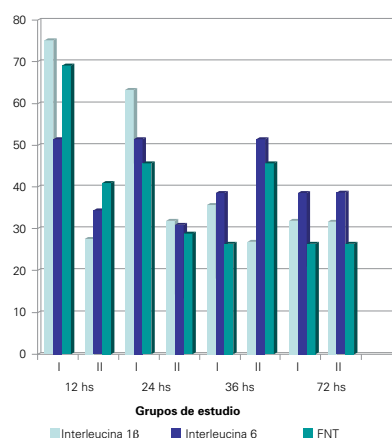


Discusión

En el presente estudio se demostró modificación en la presentación de la respuesta inflamatoria sistémica, ante un cuadro de infección intraabdominal en un modelo experimental en ratas tratadas con un AINE como el tenoxicam (grupo II). De acuerdo a la sobrevivencia analizada se observó que en el grupo I, que no fue tratado con medicamento alguno, la mortalidad fue mayor en comparación con el grupo II. La mortalidad que se presentó en el 80% de los animales de experimentación en el grupo I, en el grupo II sobrevivió el 100% de las ratas Wistar, con un seguimiento a 10 días (**Figura 1**). Siendo una variable directamente asociada al modelo de perforación de ciego para simular una sepsis.

Al revisar la cavidad abdominal se encontró respuesta del mesotelio y peritoneo, como una manifestación inflamatoria focalizada o generalizada (**Figura 2**) como lo representan las adherencias intraabdominales, las cuales pueden ser en mayor número en los casos del grupo I en comparación con el grupo II (**Figura 3**). Por lo que el mecanismo de lesión del peritoneo inicia una respuesta inflamatoria local, y que en el grupo sin medicamentos se vuelve descontrolada, progresando en algunos casos a sepsis y finalmente, la muerte. Los resultados obtenidos nos muestran que la administración del medicamento es eficaz, modulando la respuesta inflamatoria, evitando la progresión a sepsis, y reduciendo sus complicaciones.²³ A pesar de que modula de manera adecuada la respuesta inflamatoria, la lesión peritoneal existe bajo este modelo y hay muchas otras variables no controladas

Figura 4. Marcadores.



que conllevan a la formación de adherencias de manera general, aunque se limita el número de ellas.

Entender el proceso inflamatorio y la capacidad de regular la respuesta para de esta manera orientar los mecanismos de cicatrización peritoneal, nos permitirá 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 alta morbimortalidad en los pacientes que padecen estas complicaciones sépticas.^{24,25}

En fases iniciales, desde el punto de vista clínico se manifiesta como un síndrome, del cual es necesaria la presencia de al menos dos de los siguientes signos: temperatura: > 38°C o < 36°C, frecuencia cardíaca: > 90/min, frecuencia respiratoria: > 20/min o PaCO₂: < 32 mmHg, leucocitos: > 12 000 o < 4 000/mm³ o bandas: > 10%.^{26,27}

En relación a las características farmacológicas de este grupo de AINE's, tenemos que la biodisponibilidad de una dosis intramuscular es total. Esta fue la vía de administración en nuestro trabajo, tanto por factibilidad en el posoperatorio como por su presentación inyectable. Se conoce que 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, la vida media de eliminación es de 72 horas. Antes de ser excretado, se degrada prácticamente por completo a metabolitos sin actividad farmacológica. El 66% de la dosis se elimina con la orina, y el resto con la bilis.^{28,29}

Por otra parte, se ha propuesto que esta respuesta inflamatoria sistémica puede ser dividida en tres

estadios: en el que en respuesta a la lesión, el ambiente local produce citocinas, cuyo principal objetivo es crear una respuesta inflamatoria que promueva la reparación de la herida y el reclutamiento de células fagocíticas con acción antígeno específica para llegar a la homeostasia. En el que pequeñas cantidades de citocinas llegan a la circulación sistémica, con lo cual los macrófagos y plaquetas son activados para producir factores de crecimiento y disminuir el efecto proinflamatorio, llegando así a la homeostasia. Es el inicio de una reacción sistémica masiva en el que el efecto de las citocinas se vuelve destructivo más que protector.²⁹⁻³¹

La teoría que explica la mortalidad por sepsis es atribuible a un sistema inmune sobreestimulado y una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, dio lugar a diversos estudios experimentales, observando una expresión exponencial de factor de necrosis tumoral alfa, desencadenado una “tormenta citoquímica” y la muerte. Con esta teoría las investigaciones subsecuentes, se basaron en inhibir o bloquear el desarrollo de esta respuesta proinflamatoria, con el fin de evitar la producción o acción de las diferentes citocinas proinflamatorias y así evitar los efectos deletéreos en los organismos, pero en vez de abatir con estas medidas la mortalidad, los resultados obtenidos mostraron un aumento en los desenlaces fatales y en menor tiempo que el antes observado. Cuando las citocinas proinflamatorias sobrepasan a las antiinflamatorias, se observa un incremento 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 la activación de la cascada de la coagulación. Clínicamente se aprecia una pérdida de la capacidad contráctil del corazón, secundario al daño microvascular asociado a la presencia de óxido nítrico.³¹

Dentro de esta cascada de reacciones inflamatorias, se pueden apreciar que los marcadores séricos que se midieron en nuestro estudio, tuvieron una presentación menor en comparación al grupo I, en especial en las primeras horas de presentado el evento séptico abdominal. Siendo por características que la comunicación entre células inmunes e inflamatorias es mediada en gran parte por proteínas llamadas “interleucinas”, que promueven crecimiento, diferenciación y activación celular. Estas moléculas efectoras son producidas transitoriamente, y controlan localmente la amplitud y duración de la respuesta. Por lo que es importante recordar que las interleucinas, son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de

crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica. Por ende y con la determinación del FNT (**Figura 4**), en nuestro estudio identificamos que estas sustancias se liberan en fases iniciales de la respuesta inflamatoria sistémica, en respuesta a un estímulo séptico a nivel colónico en un modelo experimental en rata; y se disminuye esta respuesta del peritoneo como un órgano receptor de los lipopolisacáridos de las bacterias, que posteriormente de establecida la fase inflamatoria, dichas moléculas afectarán la activación del complemento; también como parte de esta cascada también se generan mediadores de inflamación, tales como C5a y C3a, los cuales reclutan macrófagos, células NK y neutrófilos. Estos fagocitos ocasionan una reacción inflamatoria local en el sitio de la infección. Una observación en los animales de experimentación fue el proceso inflamatorio y adherencias intraperitoneales.³²⁻³⁴

Los marcadores serológicos estudiados en el presente trabajo experimental como interleucina 1β, interleucina 6 y FNT, se elevaron en las fases iniciales del proceso inflamatorio abdominal y con la aplicación del AINE como tenoxicam, esta respuesta se ve modificada,³⁵ reduciendo sus valores séricos en las primeras 36 horas del posoperatorio al igual que la respuesta peritoneal, reflejado con la reducción de abscesos y adherencias; eventos que igualmente se presentan en los pacientes con proceso séptico abdominal³⁷⁻³⁹ (**Figura 4**).

» Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

» Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Thomas L. Germs. *N Engl J Med* 1972;287:553-555.
2. Wilmore D. From Cuthbertson To Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients. *Annals of Surgery* 2002;236:643-645.

3. Rangel-Frausto MS. The Natural History of Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Jama* 1995;273:117-123.
4. Ikuta S, Ono S. Interleukin-18, Concentration in the Peritoneal Fluid Correlates with the Severity of Peritonitis. *The American Journal of Surgery* 2003;185:550-555.
5. Scheingraber S, Bauerfeind F. Limits of Peritoneal Cytokine Measurements During Abdominal Lavage Treatment for Intraabdominal Sepsis. *American Journal of Surgery* 2001;181:301-308.
6. Buttenschoen K, Carli D. Endotoxemia and Acute-Phase Proteins in Major Abdominal Surgery. *American Journal of Medicine* 2001;182:36-43.
7. Brinstain B. Acute Phase Proteins and the Systemic Inflammatory Response. *Critical Care Medicine* 1999;27:452-453.
8. Ono S, Ueno Ch. Severe Sepsis Induces Deficient Interferon-Gamma and Interleukin-12 Production, but Interleukin-12 Therapy Survival in Peritonitis. *The American Journal of Surgery* 2001;182:491-497.
9. Davies MG, Hagen PO. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *BJ Surg* 1997;84:920-935.
10. Gutierrez R, Castellanos X, Lazos M. Efecto De Diferentes Antimicrobianos Administrados Por Vía Intraperitoneal Sobre La Membrana Peritoneal. *Revista Médica del Hospital General* 1996;59:138-142.
11. Castillo M, Toledo R, Gutierrez R. Peritonitis after Cecal Perforation. An Experimental Model to Study the Therapeutic Role of Antibiotics Associated with Allopurinol and Catalase. *American Surgeon* 1991;57(5):313-316.
12. Gutierrez R, Romero M. Utilidad de la Naloxona en la Sepsis Peritoneal. *Modelo Experimental en Rata*. *Cirujano General* 1996;18:21-27.
13. Ryang P, Kim S. Therapeutic Effect of Cyclo-Oxygenase Inhibitors with Different Isoform Selectivity in Lipopolysaccharide-Induced Preterm Birth In Mice. *American Journal of Obstetrics And Gynecology* 2003;189(1).
14. Lin E, Calvano Se, Lowry Sf. Biologic Control Of Systemic Inflammatory Response. *Curr Opin Crit Care* 1997;3:1.
15. Bediril A, Gokahmeloglu S. Prevention of Intraperitoneal Adhesion Formation Using Beta-Glucan after Ileocolic Anastomosis in a Rat Bacterial Peritonitis Model. *The American Journal of Surgery* 2003;185:339-343.
16. Alexander H, Ger S. Clinical Problem of Intraperitoneal Postsurgical Adhesion Formation Following General Surgery and the Use of Adhesion Prevention Barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):671-688.
17. Perry Jf, Smith Ga, Yomeshiro Eg. Intestinal Obstruction Cause by Adhesions. *Ann Surg* 1995;142:810-816.
18. Raf Le. Causes of Abdominal Adhesions in Case of Intestinal Obstruction. *Acta Chir Scand* 1969;135:73-76.
19. Holtz G. Prevention and Management of Peritoneal Adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.
20. Schinkel FE. Update on the Mechanisms of Immune Suppression of Injury and Immune Modulation. *World J Surg* 1996;20:454.
21. Nathens Ab, Marshall Jc. Sepsis, SIRS And Mods: What's In A Name. *World J Surg* 1996;20:386-391.
22. Paterson RL, Webster NR. Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J R Coll Surg Edinb Jun* 2000;45:178-182.
23. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definition of Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-875.
24. Enayati P, Brennan MD. Systemic And Liver Cytokine Activation. *Arch Surg* 1994;129:1159.
25. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
26. Baue AE. Multiple Organ Failure, Multiple Organ Dysfunction Syndrome, and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Arch Surg* 1997;132:703-707.
27. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of Severe Sepsis in the United States: Analysis of Incidence, Outcome, and Associated Cost of Care. *Crit Care Med* 2001;29:303-310.
28. Hawkwy CJ. Gastrointestinal Safety of Cox-2 Specific Inhibitors. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:921-938.
29. Crofford Lj. Prostaglandin Biology. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:863-875.
30. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilation Shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-595.
31. Rivers E. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
32. Hellerbrekers BW. Use of Fibrinolytic Agents in the Prevention of Postoperative Adhesion Formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-212.
33. Ghellai Am. Role of Transforming Growth Factor Beta-1 in Peritonitis-Induced Adhesions. *J Gastrointest Surg* 2000;4(3):316-323.
34. Vipond Mn. Peritoneal Fibrinolytic Activity and Intra-Abdominal Adhesions. *Lancet* 1990;335:1120-1122.
35. Abramson SB, Weissmann G. The Mechanisms of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Arthritis Rheum* 1989;1:1-9.
36. Nishizuka Y. The Role of Protein Kinase C in Cell Surface Signal Transduction. *Nature* 1984;308:693-698.
37. Gutierrez Vr. Modelo Animal para la Producción de Adherencias Intraperitoneales. *Cirujano General* 1996;18:21-27.
38. Coombes S, Vipond Mn, Thompson Jn. General Surgeon's Attitudes to the Treatment End Prevention of Abdominal Adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:123-128.
39. Risberg B. Adhesions: Preventive Strategies. *Eur J Surg* 1997;577:32-39.