

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

T.D.
C/78

Que la Universidad de esta Tesis Doctoral
al tomo 31 número 42
correspondiente al 13 ENF 1988
Sevilla, ...



El cede de ...
Alicia de la Hita

**PREVENCION DE ADHERENCIAS
PERITONEALES POSTOPERATORIAS.
ESTUDIO EXPERIMENTAL.**



TRABAJO DE TESIS DOCTORAL.

PRESENTADO POR
ANA MARIA CASTRO ESCUDERO

Ana M. Castro

JUAN RAMON ZARAGOZA RUBIRA, Cate-
drático de Radiología y Medicina
Física de la Facultad de Medicina
de Sevilla,

I N F O R M A

que ha dirigido el trabajo de Tesis
Doctoral de Dña. ANA MARIA CASTRO
ESCUDERO titulado "Prevención de
adherencias peritoneales postopera-
torias: Estudio experimental", y que
considera que dicho trabajo reúne
las condiciones necesarias para su
presentación.

Sevilla, 13 de diciembre, 1988.

Juan Ramon

Agradecimientos

Quiero hacer constar mi más profundo agradecimiento a aquellas personas, sin las cuales este trabajo de investigación no se hubiese llegado a realizar.

En primer lugar al Prof. Dr. D. Juan Ramón Zaragoza Rubira, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de Sevilla, quien a pesar de sus múltiples ocupaciones encontraba el momento para poder atenderme en la dirección de esta Tesis.

A D. Rafael Fernandez alvarez, Dr. en Veterinaria y Titular del Servicio de Animales de la Facultad de Medicina de Sevilla, quien me prestó una inestimable ayuda en la realización del trabajo experimental.

Al Prof. Dr. D. Juan M. Fernandez Sanz, Jefe de Servicio del Departamento de Anatomía Patológica, quien con su gran sencillez y amabilidad se convirtió en un -- amigo para mí, enseñándome a estudiar y estudiando el -- mismo los fenómenos tisulares del material de investigación, objeto de la presente Tesis, dedicando horas a la observación microscópica de estos fenómenos; sin cuya ayuda hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

A los componentes del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Sevilla que colaboraron conmigo de una forma eficaz en la preparación de biopsias para su estudio microscópico.

Al personal del Servicio de Animales, quienes -
me prestaron una gran ayuda en el cuidado de los animales
sometidos a estudio.

Y en resumen, a todas las personas que de algu-
na forma me han ayudado en la realización del presente -
trabajo.

A MI MADRE
Y A DON JOSE

I N D I C E

1.- Introducción	9
. Inflamación	12
. Proceso inflamatorio	13
. Reacción local	13
. Reacción general	17
. Cambios tisulares	18
. Mediadores químicos	25
. Factores celulares de la inflamación	35
. Mecanismos íntimos de la inflamación	46
. Código metabólico	46
. Quimiotaxis leucocitaria	53
. Adherencias peritoneales postoperatorias	59
. Etiología	62
. Traumatismos mecánicos	62
. Traumatismos bacterianos	64
. Traumatismos térmicos	65
. Traumatismos químicos	66
. Cuerpos extraños	67
. Patogenia de las adherencias	69
. Factores exógenos	68
. Factores endógenos	69

. Magnetoterapia	75
. Concepto	76
. Historia	77
. Fundamentos físicos	82
. Aparatos	96
. Efectos	101
. Fármacos antiinflamatorios	120
. Antiinflamatorios esteroideos	121
. Acción	123
. Antiinflamatorios no esteroideos	125
. Acción	126
. Flurbiprofén	132
2.- Planteamiento del problema	136
3.- Material y método	140
. Material	141
. Animales de experimentación	141
. Aparato de magnetoterapia	141
. Fármaco antiinflamatorio	142
. Método	144
. Técnica quirúrgica	144
. Establecimiento de grupos	145
. Técnica de tratamiento con Magnetoterapia .	147
. Técnica de tratamiento con fármaco A.I. ...	148
. Técnica de examen y obtención de muestras .	149

4.- Resultados	151
. Observaciones macroscópicas	154
. Observaciones microscópicas	162
. Valoración macroscópica	172
. Valoración microscópica	187
5.- Discusión	207
6.- Conclusiones	213
7.- Resumen	218
Referencias bibliográficas	225

I N T R O D U C C I O N

Desde hace largo tiempo, en el campo de la cirugía, existe un problema que ha llevado al fracaso, por complicaciones de mayor o menor gravedad, el resultado de algunas intervenciones quirúrgicas realizadas en la cavidad abdominal. Este problema es la formación de adherencias peritoneales postoperatorias que producen fusiones entre vísceras abdominales o entre éstas y la pared abdominal, que pueden llegar a un síndrome de obstrucción intestinal, con peligro para la vida del enfermo y con la necesidad de la reintervención.

Se ha intentado en múltiples investigaciones - llegar a resolver este problema y la Tesis presente intenta demostrar el efecto de la Magnetoterapia y de un antiinflamatorio no esteroideo, Flurbiprofén, en la prevención de la formación de estas adherencias.

Hemos comenzado por hacer una revisión sobre el concepto de inflamación, sobre cómo se desarrolla el proceso inflamatorio en cuanto a reacciones locales y generales, los cambios tisulares que en ella se producen, los mediadores químicos y los mecanismos íntimos de la inflamación, ya que todo ello es base para la formación de adherencias peritoneales.

Seguidamente hemos expuesto los conocimientos actuales sobre la Magnetoterapia, su concepto, fundamentos físicos, aparatos con los que se aplica y efectos, - entre los que se encuentra el antiinflamatorio, que utili



zamos en nuestro trabajo experimental para actuar sobre la inflamación del peritoneo de la rata Wistar, disminuyendo así la posibilidad de formación de adherencias peritoneales postoperatorias.

A continuación hemos hecho una somera revisión sobre los fármacos antiinflamatorios, de forma especial sobre los no esteroideos y de entre ellos del Flurbiprofén que posee potentes propiedades antiinflamatorias, que se han sometido a estudio en cuanto a la prevención de adherencias peritoneales.

Y como cuarto apartado de la introducción se ha hecho una revisión de cómo y por qué se forman las adherencias peritoneales postoperatorias, de cual es su etiología y su patogenia

I N F L A M A C I O N

Proceso inflamatorio

El proceso inflamatorio es la reacción de los tejidos vivos a los agentes patógenos.

El carácter básico de la respuesta inflamatoria casi siempre es el mismo, sean cuales sean el sitio o el carácter del agente nocivo. Se acostumbra pensar en las bacterias y otras formas vivientes como causa de la inflamación, pero muchos agentes no vivientes, de la índole — del calor, frío, energía radiante, lesiones eléctricas o químicas y traumatismos mecánicos sencillos también pueden actuar como influencias destructoras y suscitar reacciones inflamatorias. Además los productos necróticos liberados actúan como estímulos inflamatorios que desencadenan esta reacción (1).

La inflamación es una respuesta reactiva o de acción defensiva, pero al mismo tiempo es un proceso patológico que produce lesiones orgánicas por sí mismo, las cuales pueden ser irreversibles, con mayor o menor trascendencia para el futuro.

En el proceso inflamatorio hay dos aspectos: el aspecto local y el aspecto general.

Reacción local.— La mayor parte de los signos locales básicos de la inflamación provienen de modificaciones en el lecho de la microcirculación en el foco lesionado. En realidad la reacción inflamatoria aguda exige una circulación intacta, capaz de reaccionar. Las alteraciones hemodinámicas forman una cadena integrada de acontecimientos

activados por mediadores químicos, pero quizás pasajera—
mente iniciados por mecanismos neurógenos.

Estos fenómenos vasculares se manifiestan en el siguiente orden:

- 1.- Dilatación arteriolar, a veces precedida de vasoconstricción pasajera
- 2.- Aumento de la rapidez del flujo sanguíneo por arteriolas
- 3.- Apertura de nuevos lechos capilares y venulares en la región
- 4.- Congestión de la circulación venosa de salida
- 5.- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura — con paso de líquido inflamatorio hacia los tejidos ← extravasculares
- 6.- Concentración o aglomeración de hematíes en capilares y vénulas
- 7.- Retardo o éstasis del riego sanguíneo en estos pequeños vasos, a veces hasta estancamiento completo
- 8.- Orientación periférica de los leucocitos en los capilares (marginación)
- 9.- Diapedesis leucocitaria (1)

Muchos de estos cambios comienzan simultáneamente, pero evolucionan con rapidez variable, según la gravedad de la lesión. Inmediatamente después de la agresión hay constricción arteriolar pasajera, probablemente neurógena o adrenérgica, que suele durar de unos segundos a unos minutos. Por ello, si la lesión se desarrolla, como en el caso de una quemadura solar, de forma lenta, quizá nunca aparezca vasoconstricción. Sea — como sea, en todos los casos posibles pronto aparece —

una dilatación de arteriolas concomitantes con aumento del riego sanguíneo por capilares y vénulas.

El aumento de flujo guarda relación principalmente con la paralización de los esfínteres precapilares y la apertura de capilares y vénulas antes inactivos, aunque también puede resultar de la dilatación de estos vasos de pequeño calibre. La sobrecarga de la corriente venosa de salida y la congestión de estos vasos de drenaje contribuyen de manera indudable a la vasodilatación. En esta etapa la permeabilidad de la microcirculación está alterada y el líquido comienza a escapar de los vasos; esta salida puede consistir inicialmente en trasudado acuoso, pero en las respuestas inflamatorias importantes, el aumento progresivo de la permeabilidad permite el escape de macromoléculas cada vez mayores, lo cual forma un exudado rico en proteínas, que implica edema tisular. Palade (2) y Majno (3), han demostrado en microscopía electrónica que en el área tisular inflamada las proteínas plasmáticas atraviesan la pared venular atravesando los espacios intercelulares del endotelio y por las lesiones del mismo.

La pérdida de líquido del plasma produce hemoconcentración local y los vasos de pequeño calibre se tornan aglomerados con eritrocitos que forman pilas de monedas o acúmulos aglutinados. Esta llamada sedimentación de los eritrocitos también contribuye al éstasis del flujo sanguíneo que cuando se complica por daño importante de la pared vascular, suele originar coagulación intravascular (trombosis).

Además de que el flujo sanguíneo se torna más -

lento los eritrocitos aglomerados se juntan en la corriente central y los leucocitos adoptan orientación periférica siguiendo las superficies endoteliales de los vasos afectados. Los leucocitos salen de los vasos introduciendo pseudópodos en los espacios intercelulares del endotelio, atravesándolos con movimientos ameboides (4); es el fenómeno conocido como diapedesis, por el se explica la abundancia de leucocitos, especialmente de polimorfonucleares, que se observa en el tejido inflamado desde el principio de la reacción inflamatoria.

Hay otros aspectos celulares en la reacción local de la inflamación, como es la formación y secreción de sustancias por parte de ciertas células: sustancias activas sobre los capilares, como la histamina o la heparina, y otras que tienen acciones locales y generales: la leucotaxina promotora de la leucocitosis, los activadores locales de la proliferación y los llamados mediadores polipeptídicos.

Otros hechos citológicos son la acumulación y la destrucción de los polinucleares, la presencia y significación de los linfocitos en el fenómeno inflamatorio, la relación de la linfocitosis con la liberación de sustancias defensivas, el papel de las células cebadas y las funciones de los gránulos segregados y la participación de las células plasmáticas en la defensa, etc.

En la reacción local de la inflamación también hay alteraciones bioquímicas y metabólicas del tejido que desempeñan un papel importante en la evolución y el tipo adoptado por la reacción inflamatoria, como son las alte-

raciones iónicas del calcio, sodio y potasio, y las modificaciones del pH local y su relación con la glucogenolisis local; los cambios proteicos y la formación de la barrera de fibrina y sus características, etc.

Reacción general.- La reacción general del proceso inflamatorio es secundaria a los fenómenos que se producen en la reacción local, pero de excepcional importancia en la eficacia definitiva del proceso.

Intervienen en esta reacción: la formación de anticuerpos; el Sistema Nervioso (como se demuestra en las modificaciones de la reacción que siguen al empleo de los fármacos bloqueantes) y la secreción hormonal, fundamentalmente de las suprarrenales; la adrenalina y otras catecolaminas, así como las hormonas corticales modifican la reacción inflamatoria.

También interviene en esta reacción el estado funcional reactivo del individuo, ya que el mismo agente flogógeno, sea bacteriano, químico o traumático origina efectos distintos según este estado.

Sea cual sea el agente causante de la inflamación, es sin duda, un complejo proceso reactivo que sirve a la defensa y a la reparación. Pero la reparación de la zona u órgano inflamado se hace de modo diferente según el grado a que la reacción haya llegado. En las inflamaciones viscerales, cuando se produce una destrucción suficientemente amplia del patrón estructural, con un cierto grado de respuesta esclerosa, no puede hacerse la recuperación estructural; por ello la inflamación es, aparte

de un proceso reactivo, un mecanismo, el más frecuente, - de lesiones definitivas de los órganos. Como consecuencia se nos plantea el problema de hasta qué punto, además de tratar la etiología cuando sea posible, puede y debe ser tratada la inflamación misma sobre la base de actuar sobre los mecanismos locales y generales que la sostienen.

Cambios tisulares.- En el proceso inflamatorio se producen unos cambios en los tejidos que se pueden clasificar en - macroscópicos y microscópicos. Los primeros son el resultado de los segundos, y se evidencian como: Calor, Rubor, Tumor y Dolor, signos ya descritos en la antigüedad por Celso.

Los cambios microscópicos o histológicos son - producidos por fenómenos de hiperemia, éstasis, alteraciones de la sangre y paredes de pequeños vasos y por la presencia de exudados, ocasionados por el aumento de permeabilidad vascular.

Hay tres cuadros en los que se clasifica el aumento de la permeabilidad vascular según el grado del daño causante de la reacción inflamatoria, denominados fase inmediata, tardía y continuada de la permeabilidad vascular. Este fenómeno fue demostrado por Sevitt (5) al exponer la piel del cobaya a intensidades graduadas de daño - térmico. Las curvas de Tiempo-Respuesta de las reacciones inmediata, tardía y continuada generalmente no se provocan por lesiones de tipo químico ni por otra etiología:

- Respuesta inmediata de la permeabilidad-

Esta respuesta concomitante con lesión térmica benigna, suele comenzar en término de 1 a 10 minutos del



daño, y termina a los 15 a 30 minutos. posiblemente sea mediada por histamina o sustancias de su tipo y puede ser inhibida por antihistaminicos.

Estudios ultraestructurales han comprobado que los vasos principales que participan en esta reacción inmediata son las vénulas, en tanto que los capilares no parecen afectados. Majno y colaboradores comprobaron ensanchamiento de las uniones de células endoteliales en las vénulas (3).

Las lesiones benignas sólo producen esta respuesta inmediata y no continúan el proceso. Desde el punto de vista clínico sólo se advierte enrojecimiento y algo de edema.

- Respuesta tardía de la permeabilidad -

Se demuestra en lesiones térmicas algo más graves. En estas circunstancias, después de la oleada de aumento inmediato de la permeabilidad, hay un periodo de permeabilidad lenta que dura de 2 a 10 horas, seguido, a su vez, de reaparición de aumento de la permeabilidad que puede durar incluso 24 a 48 horas (6). En este modelo, la respuesta de la permeabilidad es difásica, pues tiene un máximo inicial y otro tardío. Técnicas con marcadores indican que los sitios de escape en la fase tardía se sitúan en vénulas y en capilares.

- Reacción inmediata continuada -

El tercer cuadro de aumento de la permeabilidad vascular, llamado respuesta continuada, se observa en lesiones graves que suelen acompañarse de muerte inmediata

de las células originales. En los bordes de esta necrosis aparece aumento inmediato y persistente de la permeabilidad. La mayor permeabilidad no sigue el cuadro difásico, sino suele permanecer con valores altos y continuados.

En este cuadro están afectados todos los niveles de la microcirculación, que incluyen vénulas, capilares y arteriolas. Suele haber necrosis de células endoteliales de vasos de pequeño calibre. En este caso el mecanismo de la mayor permeabilidad parece ser debido a daño directo - de las paredes vasculares por lesión grave.

Fenómenos leucocitarios.- Los leucocitos son el tercer pilar (además de los cambios hemodinámicos y de permeabilidades) del tripode sobre el cual descansan los fenómenos inflamatorios.

La sucesión de acontecimientos que llevan las células al foco exacto de lesión es el siguiente (7): marginación y pavimentación, migración, quimiotaxis, conglomeración y fagocitosis.

- Marginación y pavimentación -

En la sangre que fluye normalmente, los leucocitos y eritrocitos de los microvasos están circunscritos a la columna central axial, dejando una capa de plasma comparativamente libre de células en contacto con la pared vascular. Al producirse la lentitud y el estancamiento del flujo desaparece la forma laminar del mismo. Los leucocitos se desprenden de la columna central y se ponen en contacto con el endotelio, que tiene aspecto de estar revestido por estas células, fenómeno llamado pavimentación.

En el flujo sanguíneo estancado o lento los eritrocitos tienden a adherirse y a formar acúmulos pequeños o pilas de monedas, fenómeno que se ha llamado aglutinación intravascular.

Los leucocitos prácticamente pavimentan primero las superficies endoteliales de las vénulas y después de los capilares de la zona de la lesión.

- Migración -

La migración es el fenómeno por virtud del cual los leucocitos móviles escapan de los vasos sanguíneos para llegar a los tejidos perivasculares. Utilizan la misma vía neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Las células móviles introducen pseudópodos en las hendiduras entre las células endoteliales y fluyen o reptan a través de estas uniones hasta alcanzar el espacio extravascular (8).

El fenómeno es de movilidad activa, y no de expulsión pasiva por la presión hidrostática de la sangre. Hay dos oleadas netas de actividad leucocitaria: una oleada inmediata alcanza proporciones masivas en las vénulas en 30 a 40 minutos; la onda u oleada tardía aparece en los capilares y las vénulas horas después. En la primera oleada escapan neutrófilos y monocitos, pero en la fase tardía el aporte continuado de monocitos excede el de neutrófilos.

Los eritrocitos también pueden salir de los vasos sanguíneos, particularmente en las lesiones graves. A diferencia del leucocito, el eritrocito parece ser expul-

sado pasiva e involuntariamente del vaso lesionado por — presión interna, después de los leucocitos migratorios. — Esto explica la aparición de exudado hemorrágico en las — reacciones inflamatorias más graves.

- Quimiotaxis -

La quimiotaxis puede definirse como la migración unidireccional de leucocitos hacia un agente que los atrae. Responden a estímulos de esta índole los granulocitos, que incluyen eosinófilos y basofilos, monocitos y en menor me dida linfocitos. Las células son atraídas al foco de le— sión por factores quimiotácticos. La reactividad de los — leucocitos a gradientes de concentración de factores qui— miotácticos pudiera explicar fácilmente por qué estas cé— lulas siguen emigrando hasta que llegan al centro del fo— co inflamatorio.

Algunos factores quimiotácticos actúan unicamente sobre los leucocitos polimorfonucleares, otros sobre — las células mononucleares, y pocos afectan a las dos cla— ses de leucocitos. Está comprobado que tienen actividad — sobre los polimorfonucleares los siguientes factores: 1) el complejo trimolecular activado de complemento C5,6 y 7 2) un fragmento desdoblado por plasmina de C3, 3) fragmen— tos de C3 que se descubren después del desdoblamiento por proteasas tisulares, y 4) factores bacterianos solubles — que pueden aislarse de filtrados de diversos microorganismos, de los patógenos principales del ser humano: estafi— lococo aureus, diplococo pneumoniae, E. coli, Proteus mi— rabilis, Pseudomonas aeruginosas y Estreptococos hemolíticos del grupo alfa y beta.

Un factor obtenido de suero tratado con comple—

jos inmunitarios es específicamente activo para monocitos y macrófagos pero no para neutrófilos. Un factor soluble adicional quimiotáctico para monocitos y macrófagos se obtiene de linfocitos sensibilizados cuando son activados - por liberación de antígeno. Este último factor podría explicar la conglomeración de los mononucleares de esta índole en las reacciones de hipersensibilidad.

Hay dos factores a los cuales responden las dos clases de células: productos séricos del desdoblamiento - por plasmina y los factores bacterianos solubles ya mencionados.

- Conglomeración -

La conglomeración de leucocitos en el foco inflamatorio es un dato morfológico característico de la inflamación. La mayor parte de los agentes (estafilococos, estreptococos, colibacilos, daño térmico y químico) desencadenan respuesta inicial de neutrófilos en la fase aguda de la reacción inflamatoria; en la etapa crónica ulterior llegan a predominar monocitos, macrófagos y linfocitos.

Los granulocitos y los macrófagos emigran simultáneamente, pero los primeros son más movibles, y por ello pueden llegar antes al foco inflamatorio. Las células mononucleadas sólo alcanzan concentraciones máximas cuando han transcurrido cinco horas o más desde el inicio de la reacción. La rapidez de llegada de los leucocitos polimorfonucleares disminuye después de los primeros días, en tanto que sigue constante durante semanas la llegada de células mononucleares. (9)

- Fagocitosis -

La fagocitosis y la liberación de enzimas catalíticas potentes por neutrófilos y macrófagos son dos de los beneficios principales que se obtienen de la conglomeración de leucocitos en el foco inflamatorio (10). Está plenamente comprobado que los gránulos lisosómicos de neutrófilos son ricos en gran variedad de enzimas catalíticas. Estas enzimas y productos antibacterianos son básicos para la eficacia bactericida de la capacidad fagocitaria de los neutrófilos. Los gránulos monocíticos, aunque en menor cuantía, también poseen enzimas catalíticas.

La fagocitosis consiste en la unión de la superficie del leucocito de la partícula, englobamiento, formación de una vacuola fagocitaria y fusión de esta vacuola con lisosomas, lo cual expone al objeto atrapado a la acción del contenido lisosómico (11). Esta sucesión de acontecimientos es particularmente importante en la defensa contra la invasión bacteriana.

Si bien los neutrófilos al igual que los monocitos son células activas de limpieza o depuración, el monocito parece ser más efectivo en esta función (12). Algunas sustancias del tipo de partículas de polietileno, eritrocitos revestidos de anticuerpos, algunas bacterias y la mayor parte de los hongos, son englobadas fácilmente por macrófagos, pero no por neutrófilos. Así pues, el macrófago es la célula principal de limpieza para eliminar restos del foco inflamatorio. Estas células también tienen la función de eliminar los residuos de sus anteriores aliados, los neutrófilos, que se han destruido en las primeras fases del mecanismo defensivo.

La fagocitosis puede ocurrir en una gama muy — amplia de pH, pero en cuanto la temperatura, se facilita con temperaturas corporales elevadas. Así pues, la reacción — febril en la inflamación favorece este fenómeno.

El atrapamiento de una bacteria en una barrera facilita a la célula de limpieza la fagocitosis al permitir una unión más firme entre la célula y su presa. Por — este motivo las bridas de fibrina en el exudado inflamatorio brindan apoyo eficaz para la fagocitosis.

Mediadores químicos.— El organismo responde de una manera análoga a los múltiples y variados estímulos flogísticos. Este fenómeno ha sido objeto de investigación, lo que ha llevado al estudio de sustancias químicas, llamadas mediadores, que son las responsables, al activarse o liberarse de provocar las típicas reacciones inflamatorias.

- Histamina -

La histamina es el mediador principal de la respuesta inflamatoria inmediata a la lesión. Se almacena y está disponible inmediatamente de manera principal en los gránulos de las células cebadas y en las plaquetas. Es — una sustancia muy difundida en el reino animal. Casi todos los tejidos de los mamíferos contienen histamina. Su concentración es especialmente elevada en la piel, en la mucosa intestinal y en los pulmones.

La histamina causa dilatación de arteriolas y — vénulas, constricción de venas y aumento de la permeabilidad principalmente en vénulas. Tiene poco efecto en la — función leucocitaria y no participa en la salida de los —

leucocitos desde la microcirculación. Juega un papel importante en la alergia, en la anafilaxis y en la respuesta a determinados fármacos.

Este mediador químico es uno de los primeros — liberados tras el estímulo inflamatorio y está demostrado su papel dentro del proceso inflamatorio por su presencia en el exudado y por la inhibición del edema mediante antihistamínicos (13, 14); su actividad es transitoria y se agota en breve tiempo. Su liberación representa sólo el momento inicial de unas secuencias de etapas, y parece — regulada por el nivel intracelular de AMPc.

- Serotonina -

La serotonina es otro mediador químico que fue identificado en 1954 por V. Erspamer (15) en las células enterocromáticas intestinales, que contienen el 90% aproximadamente de la cantidad de esta sustancia presente en el organismo. La distribución del 10% restante está generalizada: abunda en las plaquetas de la mayoría de los mamíferos, bazo, encéfalo, epífisis y en los mastocitos de ratas y ratones. Los mastocitos peritoneales de rata contienen de 0,2 a 6 microgramos de serotonina por millón de — células, almacenada en las mismas granulaciones citoplásmicas que encierran la histamina.

La serotonina como la histamina aumenta la permeabilidad vascular (3) y al ser inyectada en la rata por vía subcutánea induce la formación de edema. Es estimulante de la musculatura lisa bronquial, intestinal y uterina. También es estimulante del mesénquima, aumentando la proliferación del tejido conjuntivo. La importancia fisioló-

gica de la serotonina reside probablemente en su función como tercer agente neurohormonal de la transmisión del estímulo en el Sistema Nervioso Central.

- Quininas -

Las quininas se originan de la acción de la calicreína sobre el precursor llamado quinínógeno, procedente de la fracción alfa-2 globulínica del plasma. Las quininas plasmáticas son destruidas rápidamente por las quininasas y por las endopeptidasas (16, 17). Los elementos formes de la sangre y los macrófagos alveolares son capaces de inactivar las quininas (18,19). Se forman por la acción de diversas enzimas (quininigenasas), entre estas, la más importante es la calicreína que está presente en la orina, en las glándulas salivales, en el páncreas y en la sangre: aquí se encuentra en forma inactiva como precalicreína que puede ser activada por las proteasas tisulares, por un aumento de la actividad fibrinolítica y por el factor de Hageman.

Las quininas son responsables de una fase transitoria en la respuesta inflamatoria aguda que sigue a las de la histamina y de la serotonina. Se ha comprobado que producen lenta contracción del ileon y del útero aislados, dilatación arteriolar e hiperpermeabilidad vascular, así como efecto hipotensor y algógeno.

- Metabolitos del ácido araquidónico -

Los derivados del ácido araquidónico tienen un papel importante en varios procesos biológicos, entre los que se incluye la inflamación. Los principales derivados del ácido araquidónico parecen ser importantes mediadores

en varias facetas de la respuesta inflamatoria (20, 21), son las prostaglandinas y los leucotrienos.

Estos compuestos son más conocidos como autacoides, u hormonas locales de corto alcance. Se forman con rapidez, ejercen sus efectos localmente y después degeneran de modo espontáneo y son destruidos por enzimas. Hay varias vías posibles para el metabolismo del ácido araquidónico, una es la de la ciclooxigenasa y otra es la de la lipoxigenasa:

- En la vía de la lipoxigenasa, el ácido araquidónico se convierte, por medio de lipoxigenasas de ácidos grasos, en derivados peróxidos; hidroperóxido de ácido eicosatetranoico (HPETE). El HPETE puede peroxidarse a HETE, un poderoso estimulante quimiotáctico de neutrófilos. El 5HPETE da lugar a los importantes leucotrienos, llamados así por típicas cadenas triénicas y su aislamiento inicial en los leucocitos.

- En otra vía del metabolismo del ácido araquidónico una ciclooxigenasa de los ácidos grasos transforma con rapidez el ácido araquidónico en la prostaglandina endoperóxido PGG₂, que a su vez se convierte por oxidación enzimática en PGH₂. PGH₂ se convierte después enzimáticamente en los otros derivados prostaglandínicos.

Por unas observaciones de los ginecólogos Kurrock y Lieb en 1930 se descubrió que el esperma fresco humano provocaba contracción y relajamiento del miometrio (20). Posteriormente Von Euler (21) observó que era un factor del esperma humano el que provocaba contracción de la musculatura lisa y además hipotensión en el animal de

laboratorio. Al considerarse de origen prostático se le dió el nombre de prostaglandina.

Las prostaglandinas son hidroxiácidos grasos no saturados de 20 átomos de carbono con un anillo ciclopentánico en posición C8-C₁₂. Actualmente han sido identificadas 14 PG naturales presentes en numerosos tejidos de mamíferos. Los tejidos son capaces de sintetizar PG a partir de los ácidos grasos esenciales. Estas sustancias poseen varias actividades farmacológicas (22) y regulan las funciones celulares mediante el AMPc. La biosíntesis de las prostaglandinas depende de estímulos hormonales, mecánicos y nerviosos (23). Igual que para la histamina, la liberación de PGE parece controlada por las concentraciones intracelulares de AMPc: los mediadores en cuestión — estimulan la adenilciclase de la membrana leucocitaria — aumentando así la síntesis de AMPc, que provoca una ulterior liberación de histamina y PG. Las PG pueden actuar no sólo como mediadores, sino también como reguladores de la inflamación. Una considerable síntesis de PG se observa en cultivos sinoviales de pacientes afectados de artritis reumatoidea (24). Una vez sintetizadas las PG pueden ser prontamente inactivadas por la prostaglandin-deshidrogenasa.

La PGE₁ es quimiotáctica para los PMN (25), tal característica evidencia la unión existente entre PGE₁ y células inflamatorias. Por otra parte los PMN durante la fagocitosis de bacterias in vitro (26) liberan principalmente PGE₂.

Se ha demostrado que la PGE₂ favorece la hiperpermeabilidad vascular en curso de pleuritis y peritonitis

experimentales por carragenina (27), mientras que la PGE_2 ejerce un efecto antagónico (28). El efecto de hiperpermeabilidad vascular (especialmente venosa) de las PG es más duradero que el de la histamina; además presentan propiedades quimiotácticas para las células mononucleares (29). La PGE_1 y la PGF_1 inducen hipersíntesis de colágeno e intensifican la reacción granulomatosa. Considerando todas estas características las PG parecerían estar implicadas en el paso del proceso inflamatorio de la fase aguda a la fase crónica y podrían contribuir a la cronificación de la reacción inflamatoria (30).

Por otra parte, las PG sensibilizan los receptores nerviosos del dolor. Se ha demostrado experimentalmente (31) la inducción de hiperalgesia por inyección intradérmica de PG. Además la PG tiene efecto de antiagregación plaquetaria.

El papel que desempeña la activación del sistema prostaglandínico en la etiología de algunos signos o síntomas de la inflamación queda demostrado por el hecho de que los fármacos que son capaces de disminuir la sintomatología inflamatoria, también pueden producir interferencias con esta activación, como es el caso de los fármacos antiflogísticos no esteroideos. Uno de los primeros síntomas que hacen desaparecer estos fármacos es el dolor

Los efectos orgánicos de prostaglandinas, leucotrienos y productos similares son complejos. No obstante en el momento presente está ya claro que los estímulos inflamatorios inducen la síntesis y liberación de metabolitos del ácido araquidónico, que estos metabolitos contribuyen a la génesis de la fiebre, dolor, vasodilatación

aumento de permeabilidad vascular e infiltración de leucocitos en la inflamación, y que fármacos antiinflamatorios como aspirina, indometacina y corticoides, que influyen en el metabolismo del ácido araquidónico, influyen también en los signos y síntomas de la inflamación. Estos son argumentos concluyentes sobre la importancia de los productos del ácido araquidónico en la respuesta inflamatoria.

- Linfoquinas -

Las linfoquinas son sustancias procedentes de los linfocitos activados, que juegan un papel de mediadores químicos en el proceso inflamatorio. Las linfoquinas pueden actuar sobre células, sobre todo en el sistema fagocitario mononuclear, en linfocitos, fibroblastos y células endoteliales, así como sobre polimorfonucleares y otros elementos formes.

En su conjunto las linfoquinas parecen ser sintetizadas y acumuladas en los linfocitos a consecuencia de la blastogénesis tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T. Además de ser sintetizadas por los linfocitos B, actúan sobre estos mismos, es decir, que el linfocito B es productor y al mismo tiempo blanco de factores linfoquinas, ya que el linfocito B, para transformarse en plasmocito productor de anticuerpos, presupone la activación ya sea por parte del antígeno, como por factores mitógenos producidos por los linfocitos, es decir, por linfoquinas. Las linfoquinas pueden ser liberadas por la estimulación de un antígeno o por endotoxinas bacterianas.

Existen multitud de linfoquinas, de las cuales unas ejercen un control positivo estimulador como el --

MF/LMF o Factor mitógeno/blastogénico y el MAF o factor que activa los macrófagos; o bien ejercen efectos negativos o inhibidor como el MIF o factor inhibidor de los macrófagos, el LIF o factor que inhibe la emigración, el CIF o factor que inhibe la proliferación celular. Existe otro factor que actúa tanto como inhibidor y como estimulador que es el IF o interferón.

La liberación de linfoquinas es regulada también por un mecanismo de feed-back o retroalimentación, es decir, un aumento local de linfoquinas causaría la producción aumentada de prostaglandina E por parte de los macrófagos, lo que bloquearía la producción de factores solubles linfocíticos.

Las linfoquinas producidas por los linfocitos T pueden considerarse como los mediadores químicos de la inmunidad celular y como enlace entre las defensas inmunitarias específicas e inespecíficas que incluyen el proceso inflamatorio.

- Constituyentes lisosómicos -

Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosómicos, que al ser liberados pueden contribuir a la respuesta inflamatoria. Estos gránulos contienen varias enzimas entre las que se encuentran proteínas catiónicas, hidrolasas ácidas y algunas proteasas neutras, con actividad inflamatoria potencial.

Entre las proteínas catiónicas se incluyen enzimas que aumentan la permeabilidad vascular, un factor quimiotáctico para monocitos y un factor que parece inhibir el movimiento de otros neutrófilos y eosinófilos (31).

Las proteasas ácidas degradan proteínas a pH — ácido. Normalmente suelen degradar bacterias y material — de desecho dentro de los fagolisosomas.

Las proteasas neutras, por otra parte, son capa — ces de degradar varios componentes extracelulares. Estas enzimas pueden atacar el colágeno, membrana basal, fibri — na, elastina y cartílago, dando lugar a la destrucción de tejido característica de procesos inflamatorios purulentos y deformantes.

La multiplicidad de los mediadores propuestos — es testimonio elocuente de que aún hay incertidumbre acer — ca de los fenómenos exactos que participan en la mediación de la respuesta inflamatoria. Se pueden extraer provisio — nalmente algunos mediadores que quizá tengan importancia "in vivo". En el aumento de la permeabilidad vascular, — casi indudablemente participan histamina y quininas, por lo menos en la etapa temprana de la inflamación. En lo — que se refiere a la quimiotaxis, los protagonistas más — probables son fragmentos del complemento, leucotrieno B₄ y otros lípidos quimiotácticos. Así mismo, no puede negar — se el papel importante de las prostaglandinas en los cam — bios vasomotores, el dolor y la fiebre. Los productos li — sosómicos, especialmente las proteasas neutras, son los — candidatos más verosímiles como causas de la destrucción tisular ulterior.

Hay que recalcar dos puntos antes de dar por — terminado el examen de los mediadores. El primero es que los distintos sistemas de mediación, aunque se hayan tra — tado por separado, están estrechamente interrelacionados. Un ejemplo, ya citado, lo constituye la función del factor

Hageman activado en las cascadas de la quininas, de coagulación y fibrinolítica. Otro es la influencia de los propios agentes quimiotácticos y estímulos fagocitarios en los leucocitos, al activar la cascada del ácido araquidónico y liberar de ellos proteasas y radicales libres derivados del oxígeno. Estas interacciones podrían explicar la respuesta inflamatoria prolongada, en la que los mediadores se activan quizás en secuencias. El segundo punto es que entre todos estos mediadores parece haber un inteligente sistema de controles y equilibrios. De no haberlo, todos estaríamos rojos, hinchados y cubiertos de exudados. Sin embargo, estos agentes químicos potentes se encuentran como secuestrados dentro de las células, o se presentan en el plasma o en los tejidos en forma de precursores que deben pasar por muchas etapas antes de ser activados. En consecuencia, los mecanismos bioquímicos de los cuales dependen la liberación o la activación de mediadores tienen importancia destacada para comprender la inflamación. A la inversa, una vez que han sido activados o liberados estos mediadores son inactivados rápidamente; de lo contrario la inflamación nunca cesaría. Se conocen algunos inactivadores, como la quininasa, que destruye la bradiquinina, un grupo de los llamados "inactivadores de factor quimiotáctico", que neutralizan el factor C_{5a} , antioxidantes que bloquean los radicales libres oxigenoderivados y antiproteasas que neutralizan las elastasas y colagenasas. Otros se desconocen por completo. Sin embargo es patente que cuanto más sepamos acerca de estas interacciones y balances, tanto mejor podremos modificar la reacción inflamatoria. El conocimiento de los mediadores completa la descripción básica del cuadro fundamentalmente estereotipado, de la reacción inflamatoria que se observa en la mayor parte de las lesiones. Recuerdese que aunque en la

inflamación se han descrito sucesivamente cambios hemodinámicos, de permeabilidad y leucocitarios, todos estos fenómenos coexisten de modo al parecer caótico, pero extraordinariamente organizado. Como era lógico suponer, muchas variables pueden modificar este fenómeno básico; las más interesantes son:

- 1) carácter e intensidad de la lesión
- 2) sitio y tejido afectado, y
- 3) reactividad del huésped -nutrición, suficiencia del — aparato cardiovascular, tratamiento farmacológico, presencia de trastornos predisponentes como diabetes Mellitus, cancer o posible presencia de inmunidad adquirida si la agresión es de origen microbiano (56)

- Factor de Hageman activado -

Este factor es una proteína que en condiciones normales se encuentra en el plasma produciéndose su activación por contacto con distintas zonas de las membranas de las células sanguíneas y del endotelio vascular.

El factor de Hageman interviene en los mecanismos y procesos siguientes: provoca activación del sistema fibrinolítico, liberando plasmina; por su acción también se liberan las quininas e interviene, así mismo, en el mecanismo intrínseco de la coagulación para la formación de fibrina.

Factores celulares en la inflamación.-

Los tipos básicos de leucócitos que participan en las reacciones inflamatorias son:

- 1) leucocitos polimorfonucleares o granulocitos; neutrófilos, eosinófilos y basófilos

- 2) monocitos
- 3) linfocitos
- 4) células plasmáticas

Todos ellos, excepto las células plasmáticas, se presentan normalmente en la sangre circulante en número y proporciones determinadas. El número total de leucocitos y las proporciones relativas de cada uno de ellos pueden ser factores modificados de manera importante en las respuestas generales a la inflamación.

- Neutrófilos -

Estas células suelen ser las primeras en acumularse en la respuesta inflamatoria aguda, en la que tienen papel clave. A menos que se indique lo contrario, los nombres polimorfonucleares y granulocitos se emplean, en general, como sinónimos de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Poseen abundantes gránulos que no son eosinófilos ni basófilos, de donde el nombre de neutrófilos. Se han identificado tres clases de gránulos, cada uno de los cuales tiene un perfil neto de enzimas; todas las enzimas son en esencia catalíticas, por lo cual los gránulos corresponden a formas de lisosomas (32).

Entre las enzimas lisosómicas destacan fosfatasas alcalinas, proteasas, desoxirribonucleasas, ribonucleasas y beta-glucoronidasas. Además estos gránulos poseen fagocitina y lisozima que tienen actividad antibacteriana específica (33)

Los papeles principales de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria corresponden a su participación en la fagocitosis, la liberación de enzimas líticas liso-

sómicas y la formación de factores quimiotácticos. El complejo trimolecular de complemento (C5, 6 y 7) es activado por dos esterasas de neutrófilos, lo cual produce un factor que atrae neutrófilos. Además las células mononucleares responden a productos de neutrófilos, posiblemente a los péptidos catiónicos de origen lisosómico liberados. - El neutrófilo con sus lisosomas es, en consecuencia, crucial para todo el fenómeno inflamatorio (34)

- Eosinófilos -

Los eosinófilos son particularmente abundantes - en sitios de inflamación en enfermedades de origen inmunológico. El eosinófilo se diferencia del neutrófilo por la afinidad de los gránulos citoplásmicos hacia un colorante ácido, la eosina. El eosinófilo tiene vida muy breve, del orden de 8 a 12 días. La mayor parte de este breve lapso transcurre en la médula ósea, y practicamente el resto - cursa en los tejidos, particularmente en piel, pulmones e intestino (35). Su paso por la sangre puede ser muy breve, incluso de una hora.

El eosinófilo es fagocitario, responde a las - mismas influencias que el neutrófilo, entre ellas algunos factores bacterianos solubles y componentes activados del complemento (36). También reaccionan a complejos de antígeno-anticuerpo.

Los gránulos lisosómicos del eosinófilo poseen gran diversidad de enzimas catalíticas muy semejantes a - las del neutrófilo, excepto que faltan lisozima y fagocitina. Ciertos investigadores afirman que algunas de estas enzimas degradan la histamina y que el eosinófilo repre-

senta una forma de mecanismo de control para la liberación de histamina (37). Quizá estas acciones antagónicas correspondan a una regulación delicada por retroalimentación de la liberación de histamina.

Aunque el eosinófilo es una célula algo misteriosa, cuando se presenta en la respuesta inflamatoria, debe sospecharse causa alérgica o inmunitaria.

- Basófilos y células cebadas -

Estas dos formas celulares guardan íntima relación y tienen muchas semejanzas, como es que ambas tienen el citoplasma prácticamente lleno de gránulos.

El basófilo se origina en la médula ósea y es un miembro raro de la población de leucocitos de la sangre circulante. En cuanto a forma y volumen del núcleo, guarda íntima semejanza con el neutrófilo.

En cambio las células cebadas son células granulares del tejido conectivo que se presentan en todos los tejidos conectivos y prácticamente en todos los órganos del ser humano. Las células cebadas son más abundantes — alrededor de vasos sanguíneos de pequeño calibre y en las serosas. Son algo mayores y tienden a presentar núcleos más polimorfos y citoplasma algo más abundante que el basófilo.

Los gránulos poseen heparina, histamina y otras enzimas proteolíticas, alguna de las cuales son semejantes a la quimotripsina. Después de la liberación de estos productos, experimentan degranulación (38).

Estas células participan íntimamente en la patología de algunas enfermedades inmunológicas, pues la liberación de histamina desencadena muchas de las manifestaciones que resultan de contracción de músculo liso y formación de edema.

- Monocitos y Macrófagos -

Los macrófagos, tan notables en la reacción inflamatoria, provienen de monocitos originados en la médula ósea. El uso de isótopos marcadores ha comprobado la identidad del monocito sanguíneo y del macrófago tisular (39, 40), es decir, que el macrófago es un monocito transformado.

Los dos tipos de células mencionados son algo mayores que los neutrófilos y poseen citoplasma de color azul grisáceo ocupado por gránulos muy finos. Del borde de los monocitos sobresalen pseudópodos citoplásmicos pequeños. El macrófago es prácticamente idéntico pero posee más lisosomas y tiene pseudópodos más grandes que los del monocito. En el interior de tejidos inflamados los macrófagos poseen inclusiones fagocitarias (fagosomas) que rodean bacterias y restos celulares al igual que residuos lipídicos. Esta célula se mueve lentamente, pero responde a factores quimiotácticos. Es la célula de limpieza principal del foco inflamatorio. Los monocitos y por ello los macrófagos comienzan a acumularse en etapas muy tempranas de la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos y los monocitos emigran simultáneamente pero la migración de los primeros ocurre en un lapso más breve, de manera que los macrófagos predominan en la población de leucocitos inflamatorios en etapas ulteriores de la reacción. Tienen vida más duradera que los neutrófilos y, en realidad, los ma-

crófagos pueden vivir , crecer y dividirse en sitios de - inflamación duradera, lo cual explica su abundancia en - las reacciones muy crónicas (41).

Siempre que en un foco inflamatorio hay cuerpos extraños demasiado voluminosos para ser englobados por un macrófago, se forman células gigantes multinucleadas. Estas células gigantes se forman por fusión de macrófagos. Pueden alcanzar diámetros de 40 a 50 micras y poseer incluso 50 núcleos pequeños. Se identifican dos clases de - células gigantes: las de cuerpo extraño y las de Langhans. En el tipo de cuerpo extraño los núcleos están esparcidos al azar en el citoplasma. En el tipo Langhans, los núcleos están dispuestos alrededor de la perifería de la célula, en un círculo completo o en un cuadro de herradura. Las - de tipo Langhans se presentan en inflamaciones granulomatosas, particularmente las causadas por bacilos de la tuberculosis. El tipo de cuerpo extraño se observa siempre que hay una estructura extraña y demasiado voluminosa para ser englobada por un solo macrófago.

Esta diversidad de células encargada de la fagocitosis se engloban con el nombre de sistema fagocítico - mononuclear que de forma tradicional se considera el encargado del englobamiento y eliminación de gérmenes y detritus tisulares gracias a su propiedad fagocítica.

Además de la fagocitosis existen otras funciones de los macrófagos como las que se ejercen en el campo inmunitario donde parecen implicados a todos los niveles: en primer lugar intervienen en la activación linfocitaria tanto por antígenos como por mitógenos inespecíficos, con la consiguiente producción de linfoquinas, algunas de ellas

característicamente activadoras de los macrófagos. Además ejercen función nutritiva para los linfocitos en cultivos celulares. Intervienen en la cooperación de linfocitos B y T. La participación de los macrófagos es necesaria para la generación de linfocitos T efectores y reguladores, — formación de anticuerpos, transformación blástica y producción de linfoquinas.

- Linfocitos y células plasmáticas -

Estas dos formas celulares participan principalmente en las reacciones inmunitarias y son mediadores clave de la respuesta inmediata de anticuerpos y de la respuesta de hipersensibilidad tardía. Aparece en etapa tardía, por lo regular en la fase crónica de la mayor parte de las inflamaciones. La aparición de linfocitos y células plasmáticas en las inflamaciones crónicas pudiera manifestar alguna reacción inmunológica local que ha surgido en el curso de la cronicidad duradera de la respuesta inflamatoria.

Existen dos grandes grupos de linfocitos: los linfocitos B y los linfocitos T.

- Linfocitos B.- Son células que maduran en la bolsa de Fabricio de las aves o en un órgano análogo, todavía no definido en los mamíferos, quizá en médula ósea. Son los precursores de los plasmocitos, que se describen como un tipo de células voluminosas con un núcleo denso y excéntrico y un citoplasma muy vacuolizado con aspecto espumoso. Estas células son las encargadas de la producción de inmunoglobulinas.
- Linfocitos T.- Estas células maduran bajo la influencia del timo. Cumplen una función defensiva contra las infecciones virales, por parásitos y bacterias. Los lin-

focitos T constituyen una población heterogénea compuesta por linfocitos T efectores (Killer y DTH o Delayed Type Hipersensitivity) y por linfocitos T reguladores (Helper y Supresores)

El mecanismo de activación de los linfocitos T, sería como consecuencia del daño tisular, que da lugar a neoantígenos, es decir, antígenos propios que han sufrido transformación como consecuencia del daño tisular. Estos neoantígenos no son reconocidos como propios; por lo que ponen en marcha la reacción inmunitaria, en la que el macrófago atrapa el neoantígeno, y una vez procesado lo presenta a los linfocitos T y B. Estos lo reconocen como extraño, y aparece una cooperación que como resultado origina linfoquinas y anticuerpos. Las linfoquinas, inmunocomplejos y complemento desencadenan una potente reacción inflamatoria que aumentaría la lesión tisular, con aparición de nuevos neoantígenos, con lo que el proceso agudo entraría en fase de cronificación.

Todas las células de las que hasta ahora hemos hablado pertenecen a la familia de los leucocitos o se derivan de ellos, y, además todas ellas son células del exudado inflamatorio, pero hay otras células que intervienen en la reacción inflamatoria, que no se encuentran en este exudado ni son leucocitos y que tienen especial importancia en el desarrollo de esta reacción, estas células son los fibroblastos y las plaquetas.

- Fibroblastos -

Es la célula más común del tejido conjuntivo y el principal responsable de la formación de las fibras y del material intercelular amorfo.

El fibroblasto tiene prolongaciones citoplásmicas irregulares, su núcleo es claro, grande, de forma ovoidal, con nucleolo evidente. El citoplasma es rico en retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi está bien desarrollado.

Las acciones de los fibroblastos en el proceso inflamatorio se refieren a su aporte en la formación de fibrina mediante una actividad procoagulante llamada factor tisular. Este factor es capaz de activar la vía extrínseca de la coagulación formando un complejo con el factor VII y activando el factor X, que provoca la formación de trombina, la cual transforma el fibrinógeno en fibrina.

Por otro lado, hay una adhesión de los fibroblastos a la fibrina neoformada, con la estabilización de ésta por parte del fibroblasto, mediante una actividad transpeptidásica parecida al factor XIII plaquetario. También tienen los fibroblastos importante acción en la coagulación, con retracción del coágulo formado. Todas estas acciones del fibroblasto van encaminadas a la reparación del daño tisular.

Algunas reacciones inflamatorias se caracterizan por derrames de abundantes proteínas plasmáticas, incluido fibrinógeno y precipitación de masas de fibrina. Este tipo de exudación tiende a ocurrir en las inflamaciones agudas más graves acompañadas del gran aumento de la permeabilidad vascular, que permite que la gran molécula de fibrinógeno atraviese las paredes de los vasos sanguíneos. El exudado fibrinoso facilita el crecimiento penetrante de fibroblastos y yemas capilares que transforman el precipitado proteínico en tejido conectivo vascularizado, -

fenómeno que se llama organización del exudado, que oblitera cavidades y complica enormemente el proceso. Las más típicas inflamaciones fibrinosas se observan en las membranas serosas, que con frecuencia participan en procesos de órganos subyacentes. En las serosas es muy frecuente la organización de los restos de fibrina que no han sido absorbidos originándose así las adherencias y engrosamientos. Por fortuna no todos los exudados fibrinosos siguen el camino de la obliteración de cavidades (pericarditis, pleuritis) o de adherencias (peritoneales), pues la fibrina puede desaparecer bajo la acción de la fibrinolisis, fermento proteolítico que se forma en el suero con la intervención de la estreptoquinasa, experimentando los exudados fibrinosos resorción por fibrinolisis, lo que se llama resolución del exudado.

- Plaquetas -

Las plaquetas son corpúsculos anucleados de 3 - micras de diámetro. El nivel normal está comprendido entre 150.000 y 300.000 por milímetro cúbico de sangre.

Las plaquetas gracias a sus características morfológicas y funcionales, pueden reaccionar a la lesión — por medio de mecanismos como la secreción de aminas, síntesis de prostaglandinas y sus precursores. Las plaquetas tienen dos acciones fundamentales: la hemostática y la inflamatoria.

Cuando ocurre la rotura de un vaso las plaquetas se aglutinan formando un tapón que hasta cierto punto puede cerrar la lesión. Participan en la formación de tromboplastina, factor esencial para la transformación de fibrina

nógeno en fibrina, la cual forma el coagulo sanguíneo. — Además las plaquetas acumulan y transportan serotonina — que es vasoconstrictora y coopera en la obliteración de los vasos sanguíneos lesionados por producir la contracción de la musculatura lisa de la pared vascular.

Así mismo, las plaquetas intervienen en el mecanismo de la inflamación con liberación de numerosas sustancias. Esta liberación es una secreción activa de la célula o corpúsculo, de sustancias como la serotonina, ADP y ATP, calcio e histamina. Las plaquetas participan por diferentes mecanismos y a distintos niveles en la inflamación:

- Liberan mediadores vasoactivos contenidos en su citoplasma.
- La alteración de la membrana plaquetaria activa la fosfolipasa A2 y pone en marcha la síntesis de prostaglandinas, importantes mediadores químicos de la inflamación
- La alteración funcional dentro de la homeostasis de la coagulación, produce la activación del factor XII o -- factor de Hageman que actua como otro mediador químico de la inflamación activando el sistema de las quininas al estimular el activador de la precalicreina, activar el quininógeno con formación y liberación de quininas activas.

Mecanismos íntimos de la inflamación.-

- Código metabólico -

El código metabólico está integrado por un sistema de señales que ponen en relación acontecimientos extracelulares con el interior de la célula. De esta forma se regulan las funciones celulares, regulación que se obtiene como respuesta a los estímulos externos recibidos en la membrana celular y transmitidos a los organelos de la célula por moléculas efectoras intracelulares, a las que se le llaman segundos mensajeros. Los principales, por no decir los únicos segundos mensajeros, son el AMPc, el GMPc y el calcio ionizado (42). Estos elementos desempeñan una función crucial en la regulación de los distintos momentos de la respuesta inflamatoria e inmune.

Las membranas celulares tienen especial importancia para la puesta en práctica de este código metabólico, ya que tienen la función, entre otras, de reconocer ciertas sustancias extracelulares y transmitir la información generada por su reconocimiento a los organelos intracelulares (43); por lo tanto la membrana celular se considera como un transductor de señales y como una superficie catalítica, y, por consiguiente, también como punto de inicio del proceso inflamatorio cuando algún estímulo nocivo le causa un daño o modifica significativamente su organización estructural. Un ejemplo de esto es el mecanismo de liberación de las prostaglandinas. Estas sustancias se liberan por estimulación sobre las células de diversos agentes, que son diferentes entre sí, pero que tienen un denominador común que es su capacidad para inducir una deformación de la membrana celular (44, 45).

Organización de las membranas celulares.- Las membranas celulares son estructuras complejas que contienen lípidos, proteínas, oligosacáridos y polisacáridos. La asimetría de los componentes de la membrana es muy marcada respecto a las regiones hidrófilas e hidrófobas. Entonces la membrana celular puede considerarse como una solución bidimensional de proteínas, intercalada en la doble capa lipídica fluida a una profundidad variable (modelo de la membrana como mosaico fluido); un aspecto importante lo constituye el hecho de que algunas glicoproteínas pueden ocupar todo el espesor de la membrana, teniendo así la posibilidad de comunicar directamente con el ambiente, tanto extracelular como intracelular.

Este tipo de organización comporta implicaciones significativas por lo que se refiere a las funciones de las membranas (46). En primer lugar la disposición asimétrica puede permitir que algunos componentes se localicen especialmente en la lámina interna de la membrana o también en la externa. Se sabe que los residuos glucídicos de las glicoproteínas de membrana están expuestos únicamente a la superficie externa de la membrana celular, y que por lo tanto pueden hacer las veces de receptores de anticuerpos, de hormonas, de mitógenos, etc. y mediar en los intercambios de informaciones durante los procesos de reconocimiento y comunicación intercelular (47). En el caso de los fosfolípidos también se ha observado el mismo fenómeno de distribución asimétrica.

Otra característica que tiene significado funcional, dada la organización de la membrana como "mosaico fluido", consiste en que sus componentes se pueden despla

zar lateralmente dentro del plano de la membrana: dicha propiedad configura un mecanismo que puede producir modificaciones rápidas y reversibles en la disposición estructural de los componentes de membrana, especialmente de los proteicos. La importancia funcional de este aspecto queda demostrada si tenemos en cuenta que la disposición estructural de la membrana influye tanto sobre la eficacia operativa de los numerosos sistemas enzimáticos que están, en cierta medida, asociados a ella (membrana como superficie catalítica) como sobre la capacidad selectiva de los estímulos que provienen del medio extracelular (membrana como transductor de señales).

Mecanismos de regulación de la disposición estructural de la membrana.- El desplazamiento lateral de los componentes de la membrana se puede controlar y limitar por medio de varios mecanismos (48):

- Asociación o agregación de componentes de la membrana a través de interacciones de tipo horizontal (enlaces no covalentes dentro del plano de la membrana).
- Secuestración o exclusión de componentes de membrana en áreas física y químicamente determinadas.
- Restricción por parte de componentes periféricos de la membrana, localizados en la superficie exterior o interior.
- Restricción por parte de componentes asociados a la membrana a nivel de la superficie interna de la misma (componentes citoesqueléticos como microfilamentos, filamentos espesos, microtúbulos). Debido a su intervención en

fenómenos relativos al proceso inflamatorio, tales como la fagocitosis, la locomoción celular y la circulación de organelos intracelulares, la quimiotaxis, la exocitosis y la activación linfocitaria, los describiremos someramente:

- Microfilamentos.- Son polímeros proteicos que están organizados según estructuras filamentosas de doble hélice, filamentos paralelos que pueden juntarse formando haces los cuales permanecen en contacto íntimo respecto a la membrana celular.
- Filamentos densos.- Se trata de estructuras equiparables a la miosina polimerizada: la miosina es una proteína compleja que es capaz de combinarse reversiblemente con los filamentos de actina, interviniendo en la contracción muscular.
- Microtúbulos.- También se trata de polímeros de una proteína, llamada tubulina, dispuestos en estructuras tubulares largas.

En el sistema de control de la movilidad de los componentes de membrana mediados por las estructuras del armazón citoesquelético, parece que los microtúbulos y los microfilamentos que están coligados recíprocamente o a los mismos componentes de membrana, asumen funciones opuestas (48, 46): en efecto, parece que los microtúbulos desempeñan un papel de limitación y de contención de la movilidad haciendo las veces de elementos de "anclaje" para los componentes de la membrana, mientras que a los microfilamentos se les podría atribuir, ya que son estructuras contráctiles, la función de redistribución de dichos componentes en el momento en que falte la acción de "anclaje" de los microtúbulos.

La quimiotaxis, la fagocitosis y la secreción de enzimas lisosomiales representan otras tantas formas de movilidad celular: movilidad vectorial de la célula en su conjunto durante la quimiotaxis, movimiento de zonas de la membrana celular y de las estructuras contiguas durante la fagocitosis, desplazamiento de los organelos citoplasmáticos hasta la membrana celular durante la secreción de enzimas lisosomiales (49); por lo tanto, se cree generalmente que en estas funciones de los leucocitos polinucleares y mononucleares interviene la maquinaria citoesquelética-motora constituida por los microtúbulos y microfilamentos.

Respecto a las relaciones entre microtúbulos y secreción de enzimas lisosomiales, parece que la señal para que la célula expulse hidrolasas lisosomiales está asociada a la unión (polimerización) de los microtúbulos, mientras que la inhibición está relacionada con su desunión (despolimerización) (50). Según se desprende de investigaciones al respecto (51), los microtúbulos en estado polimerizado, podrían facilitar la fusión entre fagosoma y lisosoma; hipotéticamente el efecto antiinflamatorio de la colchicina (que es un fármaco "antitubulínico" y despolimeriza los microtúbulos) en el ataque agudo de gota podría atribuirsele, aunque solo fuera parcialmente, a la inhibición de dicho proceso (formación de fagolisosoma) y de la subsiguiente descarga de enzimas lisosomiales.

Respecto a la intervención de los microtúbulos en los fenómenos de locomoción leucocitaria vectorial -- (quimiotaxis) y casual (quimiocinesis), se sabe que con tracciones submitogénicas de sustancias antitubulínicas -

(colchicina) inhiben la respuesta quimiotáctica, pero no la quimiocinética de los PMN (52, 53).

Respecto a la intervención de los microfilamentos en la fagocitosis son interesantes las observaciones al microscopio electrónico sobre la abundante presencia de filamentos en el citoplasma de los pseudópodos de los macrófagos que fagocitan material particulado. A éstas se han ido añadiendo otras muchas observaciones de tipo bioquímico que demuestran el carácter "contractil" de la fagocitosis.

La quimiotaxis, la quimicinesis, la fagocitosis y la secreción de enzimas lisosomiales representan ejemplos de comunicación entre la superficie celular y el citoplasma, donde actúan los acoplamientos estímulo-secreción y estímulo-contracción.

Después de haber analizado la intervención de los elementos estructurales (membranas, microtúbulos, microfilamentos) en dichos procesos, claramente hay que analizar el papel que se les puede atribuir en los mismos a las moléculas que hacen las veces de efectores intracelulares, es decir, el calcio y los nucleótidos cíclicos que actúan como segundos mensajeros intracelulares.

Respecto al calcio, a pesar de que el papel de este ión como efector universal del acoplamiento entre estimulación y activación celular fuera comprobado por estudios experimentales bien precisos, hay que decir que su importancia como segundo mensajero no se ha observado de forma clara, contrariamente a lo que sucedió en el caso del AMPc. Pero probablemente se deba esta situación no a

la falta de importancia de la intervención del calcio en estos procesos, sino a la dificultad para el estudio de estos fenómenos, mientras que en cuanto al AMPc hay mayor posibilidad en poder medir variaciones de sus concentraciones, gracias a la disponibilidad de agentes y fármacos capaces de influir en su metabolismo.

Una propiedad fundamental de la homeostasis de los segundos mensajeros es la rapidez de su recambio o metabolismo. En cada instante su concentración es la resultante de un equilibrio dinámico que existe entre los procesos que tienden a acumular la molécula efectora y los que tienden a eliminarla; por lo tanto su "turnover" rápido hace que sea posible dar una respuesta prácticamente instantánea a las variaciones, aunque sean mínimas, de los estímulos.

A pesar de que no se tengan pruebas orgánicas sobre las interacciones que existen entre los nucleótidos cíclicos y el Ca, es muy importante considerar los segundos mensajeros como entidades estrechamente relacionadas y que se influyen mutuamente. Entre el calcio y los nucleótidos cíclicos se instauran correlaciones de feed-back. Por ejemplo, el calcio es capaz de inducir una disminución de los niveles de AMPc, no sólo activando la fosfodiesterasa, sino también inhibiendo la adenilciclase.

Respecto a los efectos que el calcio produce sobre las concentraciones de GMPc, en las células en las cuales parece que este nucleótido haga las veces de segundo mensajero, se tiene generalmente un aumento paralelo de las concentraciones calcio, el cual podría comportarse como un activador de la guanilciclase.

Por otra parte, el AMPc tiene capacidad para regular la homeostasis del calcio, controlando sus flujos a través de las membranas celulares e intracelulares. El efecto estimulante del AMPc sobre las bombas de calcio ha sido caracterizado esencialmente a nivel de la musculatura cardíaca, en la cual el nucleótido induce la recaptación del ión en el retículo endoplásmico.

Como resumen, diremos que mediante el código metabólico las informaciones extracelulares se transmiten al interior de la célula, haciendo responder a ésta en consecuencia para poner en marcha los mecanismos defensivos de la inflamación. Los elementos que intervienen en esta activación celular son:

- La membrana de la célula que actúa como un transductor de señales, y por consiguiente como punto de inicio del proceso inflamatorio.
- Los efectores intracelulares o segundos mensajeros, el calcio, el AMPc y GMPc que completan la conducción del mensaje para la puesta en marcha de la actividad celular en la respuesta inflamatoria.
- Los elementos del armazón citoesquelético de la célula, microtúbulos y microfilamentos, que al contraerse actúan dando movilidad a la célula, haciendo posible la quimiotaxis, la fagocitosis y la secreción de enzimas lisosomiales.

- Quimiotaxis leucocitaria -

Se sabe que en los focos inflamados, los leucocitos circulantes se marginan y se adhieren a las células



endoteliales que revisten los vasos pequeños, especialmente las vénulas postcapilares. Se ha notado que los leucocitos se adhieren más fácilmente al lado del vaso que está más cerca del sitio de la lesión que al lado opuesto - (54); ésto hace pensar que la lesión puede haber provocado algún cambio en la membrana celular endotelial, que la haría más adherente a los leucocitos. Por ello los leucocitos emigran entre las células endoteliales, a través de la membrana basal, y luego se alojan en el lugar de la lesión. Si un tejido sufre una microlesión, a una distancia suficiente del vaso más cercano se puede observar que los leucocitos migran vectorialmente del vaso hacia la lesión

La locomoción celular depende de procesos contráctiles que permiten que haya cambios en la forma celular. Los leucocitos contienen unos microfilamentos que están compuestos de actina y de miosina, las cuales son moléculas que regulan la contracción de los músculos. En los macrófagos, los microfilamentos forman una especie de red dentro de la membrana celular en los puntos de adhesión de la célula al substrato y en los puntos de fagocitosis (55). Parece probable que los microfilamentos sean la principal maquinaria contractil que regula los cambios de forma, necesarios para la locomoción.

Los leucocitos también contienen microtúbulos, éstos forman un armazón citoesquelético que permite la regulación de la orientación de las células que se mueven y determinan la dirección que éstas deben tomar. Parece que no actúan directamente como un aparato locomotor.

En los leucocitos se ha encontrado un tercer tipo de estructura filamentosa; se halla en el citoplasma y

se concentra en la cola de las células que se mueven, pero para conocer su actuación se necesita aun más investigaciones.

El fagocito se mueve extendiendo un pseudópodo que tira del resto de la célula en la dirección de esa extensión. El interior del pseudópodo se compone de un entramado de microfilamentos de actina y miosina. El fagocito hace uso de la rápida asociación disociación de la actina de la forma monomérica a la fibrilar, para expandir y contraer el pseudópodo. Este fenómeno es controlado por iones calcio y una serie de proteínas reguladoras (56).

Teniendo en cuenta esta descripción de la locomoción leucocitaria, surge la interrogante de cómo hacen las sustancias químicas que se encuentran en el medio extracelular para activar y dirigir esta locomoción; las sustancias que estimulan esta emigración se han llamado "factores quimiotácticos".

Es posible observar que los leucocitos que están en un gradiente se mueven quimiotácticamente hacia muchas sustancias. Los leucocitos son capaces de orientarse correctamente en los gradientes, antes de empezar a moverse (57), lo que significa que pueden detectar la diferencia de concentración entre su parte anterior y su parte posterior. El mecanismo podría explicarse diciendo que el contacto con los factores quimiotácticos provoca una activación del metabolismo de la célula (58), y como consecuencia su locomoción se acelera. Si la célula se encuentra en un gradiente del factor, puede detectarlo y entonces se desplazará vectorialmente hacia la fuente del gradiente.

Todos los leucocitos de la sangre son móviles y hoy día sabemos que todos efectúan una locomoción vectorial, es decir, quimiotáctica; entre éstos los neutrófilos son los que mejor se han estudiado. Los monocitos circulantes también presentan reacciones quimiotácticas, así como también los macrófagos, incluyendo los que se encuentran en los pulmones y en la cavidad peritoneal. Se ha podido comprobar la emigración de los eosinófilos hacia las sustancias quimiotácticas, así como la de los basófilos. Durante muchos años se creyó que los linfocitos, a pesar de que eran móviles, no podían dar una respuesta a los factores quimiotácticos; sin embargo se ha demostrado que activando los linfocitos de varias maneras, son capaces de efectuar una locomoción vectorial (59).

El número de factores quimiotácticos que se conocen es muy grande; pueden distribuirse en varios grupos:

- Complemento. La actividad quimiotáctica del peptido C5a parece muy cierta (60). La de otros dos factores, C3a y el C5, 6, 7 es más discutible.
- Productos de los linfocitos y de otras células. Los linfocitos activados de varias maneras, ponen en libertad sustancias quimiotácticas para los macrófagos y los neutrófilos. Tanto los linfocitos T como los B liberan dichos factores.
- Los neutrófilos y los macrófagos, cubiertos con anticuerpos citófilos, emigran hacia los antígenos, contra los cuales están dirigidos dichos anticuerpos.
- Productos no específicos de células o de tejidos lesionados. Las células destruidas o infectadas por virus (61)

vierten sustancias que, o atraen directamente a los leucocitos o actúan indirectamente a través de factores del suero, especialmente del complemento. Las proteínas que hayan sufrido alteraciones estructurales debido a la acción de una enzima o a desnaturalización, también pueden adquirir una actividad quimiotáctica para los leucocitos

- Las bacterias y sus productos pueden activar el complemento o actuar directamente como factores quimiotácticos. Recientemente se ha descubierto que los lípidos también tienen una actividad quimiotáctica (62).

Si los leucocitos son capaces de efectuar una emigración vectorial hacia numerosos factores de composición química y de origen muy diferentes, se plantea el difícil problema de cómo hacen las células para reconocerlos a todos. Ciertas formas de reconocimiento están mediadas por enlaces esteroespecíficos entre moléculas proteicas extrínsecas y receptores bien definidos en la membrana celular. Existe un cierto interés en el hecho que es posible que la leucotaxis pueda estar mediada por receptores de este tipo. Por otra parte hay estudios que han demostrado que los procedimientos que aumentan la hidrofobicidad de las proteínas, las vuelven quimiotácticas, mientras que los cambios estructurales que no están relacionados con los cambios de hidrofobicidad no inducen una respuesta de los leucocitos. Generalmente, el aumento de la actividad quimiotáctica de cualquier proteína va acompañado por un incremento de su actividad superficial (63), y esto hace pensar que tales proteínas inicien las respuestas quimiotácticas, uniéndose al núcleo hidrofóbico de la doble capa lipídica de la membrana celular, penetrando en ella, y provocando de esta manera un aumento de la permea

bilidad de dicha membrana.

Parece probable que las respuestas quimiotácticas también puedan originarse debido a interacciones de otros tipos en la superficie celular. Un ejemplo podría ser la emigración de los macrófagos y de los neutrófilos, cubiertos de anticuerpos citófilos, hacia los antígenos correspondientes (64, 65); en este desplazamiento se puede decir que las células toman prestado un mecanismo específico de reconocimiento.

Se siguen haciendo estudios sobre la forma de reconocer las células los factores quimiotácticos, y parece que este reconocimiento pueda obtenerse de varias maneras.

De todo lo que se ha dicho se puede deducir que aún hay mucho que aprender sobre el reconocimiento quimiotáctico. También se desconocen los pasos que siguen al reconocimiento quimiotáctico, es decir, cómo hace un factor quimiotáctico, una vez que ha sido reconocido, para activar la transducción de un mensaje a través de la membrana celular, de manera tal que éste active los elementos contractiles.

A D H E R E N C I A S P E R I T O N E A L E S

P O S T O P E R A T O R I A S

Las adherencias peritoneales son uniones o fusiones que aparecen entre las hojas peritoneales tras la agresi3n sufrida durante el acto quir3rgico. El mecanismo de su formaci3n se desencadena por traumatismos mec3nicos, bacterianos, t3rmicos, qu3micos o por cuerpos extra3os. Todos ellos dan lugar a una reacci3n inflamatoria, cuyos fen3menos, tales como congesti3n vascular, edema, exudaci3n fibrinosa, infiltraci3n leucocitaria, etc., son los responsables de la formaci3n de la adherencia.

Toda laparotomía puede conllevar a la formaci3n de adherencias peritoneales con una morbilidad potencial variable que, dependiendo de m3ltiples causas, unas ex3genas relacionadas con el agente traumático y otras end3genas inherentes a la constituci3n del propio individuo, puede abocar a un s3ndrome de obstrucci3n intestinal postoperatoria.

Hay autores que afirman que las adherencias peritoneales postoperatorias se desarrollan sobre el 70 - 90% de todas las laparotomías (66), y otros que dan una cifra mucho menor, del 33%, es decir, 232 casos en 700 autopsias (67), estando entre una cifra y otra una amplia gama de porcentajes dados por diversos autores.

Las adherencias peritoneales pueden pasar inadvertidas clínicamente a todo lo largo de la vida del portador, pero frecuentemente pueden producir s3ndrome de obstrucci3n intestinal, así como s3ndromes dolorosos y pseudooclusivos. En el peor de los casos y dependiendo de

múltiples causas, las adherencias peritoneales postoperatorias pueden abocar a un síndrome de obstrucción intestinal, que a pesar de su correcto diagnóstico y tratamiento conlleva una morbilidad y mortalidad considerables.

De gran importancia es el hecho que entre las mujeres la formación de adherencias entre los órganos pélvicos debidas a intervenciones abdominales a ese nivel, a menudo es causa de esterilidad.

El intervalo entre la laparotomía causal y el síndrome postoperatorio puede ser muy largo. Mc Iver (68) publica un caso de 25 años, pero para el mismo autor, lo común es que suceda dentro de los seis primeros años y — que su frecuencia decline con el transcurso del tiempo.

De todos los casos de obstrucción mecánica la mayoría se deben a adherencias peritoneales postoperatorias, estando dividida también esta afirmación en diversos porcentajes, según distintos autores, porcentajes que van desde el 25% (69) hasta el 91% (70), pasando por 30% (68) 33% (71) y 56% (72).

La edad juega un papel primordial en la morbilidad de la obstrucción intestinal postoperatoria. Casi todas las intervenciones quirúrgicas que se efectúan en el recién nacido por síndromes de oclusión recidivantes, son debidas a la existencia de bridas peritoneales (73). Esta mayor frecuencia en los niños parece deberse a que en ellos la fibroplasia es más precoz y mucho más rápida que en los adultos. A medida que aumenta la edad, disminuye el proceso de formación de las adherencias y en consecuencia el riesgo de obstrucciones intestinales postoperatorias.

rias es considerablemente menor.

En la práctica clínica se presta menos atención de la debida a la posibilidad de formación de las adherencias peritoneales postoperatorias. Es algo en que difícilmente se piensa y mal se podrá hacer así su profilaxis. - La realidad es que generalmente sólo se consideran cuando por su existencia dificultan el acto operatorio o son el motivo del mismo.

Etiología.-

Los estudios que se han realizado para determinar las causas que dan lugar a la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, señalan cinco circunstancias como las responsables de la génesis de este problema. Estas causas son las siguientes:

- Traumatismo mecánico
- Traumatismo bacteriano
- Traumatismo térmico
- Traumatismo químico
- Cuerpos extraños

- Traumatismo mecánico -

En orden de importancia el traumatismo mecánico es la primera circunstancia que se señala como causante de adherencias peritoneales postoperatorias.

Maniobras bruscas durante la intervención como tracciones o compresiones violentas y persistentes hechas con valvas, separadores y demás instrumental quirúrgico, utilización en exceso de gasa seca para absorber sangre y

otros líquidos de la cavidad abdominal, amplias desperitonizaciones y ligaduras groseras conducen a la solución de continuidad del mesotelio (74, 75), a la isquemia de la subserosa (76) e incluso a la obstrucción venosa (77)

El desarrollo de adherencias peritoneales permanentes, depende del tamaño y profundidad de los daños de la membrana peritoneal. Estas adherencias permanentes surgen entre dos superficies peritoneales dañadas o entre una superficie dañada y otra intacta. El epíplon puede adherirse a una superficie dañada estando él mismo intacto

La formación de adherencias peritoneales está inequívocamente relacionada con la existencia de daños vasculares y estos daños se producen al suturar groseramente, al aplastar tejidos o al ligarlos. No es suficiente motivo para la formación de adherencias el que se produzcan grandes pérdidas de sustancia en la superficie peritoneal, ya que éstas se curan en breve tiempo sin dejar como secuela la adherencia, siempre que no exista el daño vascular antes señalado.

El daño vascular trae como consecuencia anoxia, si los vasos lesionados son las arterias o congestión y éstasis si son las venas.

De las dos alteraciones vasculares, la isquemia y la congestión y éstasis por obstrucción de las venas, esta última es la que tiene mayor importancia para la producción de adherencias peritoneales postoperatorias (77)

Como es sabido la isquemia inhibe la fibrinolisis que se produce normalmente en tejidos bien irrigados,

y por esta causa en tejidos con suturas apretadas u otras formas de trauma mecánico que impidan la normal circulación sanguínea provocando la isquemia, se organiza la fibrina originandose la adherencia.

La obstrucción de venas trae como consecuencia la congestión vascular y el éstasis, y éstos, el edema y exudados abundantes en zonas concretas de la superficie peritoneal, a partir de los cuales se desarrolla la formación de la adherencia. En estudios realizados por RAZDAM y colaboradores en ratas en las que sólo se ligaron arca-das venosas del mesenterio, en número de una o varias, sin tocar vasos arteriales, ni traumatizar las asas intestinales, etc., se observó que la obstrucción venosa causada por una ligadura, provocando éstasis, tiene un papel definitivo para la producción de adherencias peritoneales -- postoperatorias. El grado, número y tipo de adherencias es directamente proporcional al grado de obstrucción venosa. Un grado máximo de obstrucción venosa producía un grado masivo de adherencias, que se extendían no sólo al lazo de intestino contiguo, sino a otras estructuras como peritoneo parietal, hígado, vesícula biliar, etc.

- Traumatismo bacteriano -

Cuando en el transcurso de una intervención quirúrgica el peritoneo ha recibido una agresión bacteriana, reacciona con formación de adherencias. Según diversos autores este hecho puede considerarse como un mecanismo defensivo que engloba y limita el foco de sépsis (78) o como una complicación postoperatoria que puede conducir a la obstrucción intestinal (79)

Según sea la fase de infección peritoneal, las

adherencias producidas evolucionan de forma diferente:

- En el caso de infección aguda se van a formar adherencias de modo indefectible, pero su presencia es transitoria en gran número de casos (78) , desapareciendo o no según diversos factores, tales como edad, constitución individual, capacidad fibrinolítica de las células mesoteliales y diapédesis leucocitaria
- En el caso de infección crónica las adherencias peritoneales se organizan de forma definitiva por el estímulo constante que proporciona la presencia del proceso inflamatorio.

- Traumatismo térmico -

En menor rango de importancia en cuanto al estímulo que representa para la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, pero con posibilidad de producir las, tenemos los traumatismos térmicos.

Según investigaciones realizadas al respecto se ha demostrado que a 55°C se destruyen casi todas las células mesoteliales y que los pequeños capilares superficiales se trombosan por coagulación intravascular (80)

De los resultados de estas investigaciones se deduce que el calor produce las mismas alteraciones provocadas por los traumatismos mecánicos, es decir, isquemia, congestión y éstasis, por la coagulación intravascular, y la desperitonización de las asas intestinales por destrucción de las células mesoteliales.

La agresión térmica se puede llevar a efecto durante la intervención quirúrgica en diversos momentos y -

por diversas circunstancias, como son el uso de compresas impregnadas en suero fisiológico a temperatura superior a 45-50°C (80), el uso de bisturí eléctrico que produce altas temperaturas y el calor irradiado por focos luminosos, sobre todo en intervenciones prolongadas en las que las asas intestinales están expuestas durante largo tiempo al aire y al calor irradiado por esos focos.

- Traumatismo químico -

Diversas sustancias químicas al tomar contacto con la serosa peritoneal produce en ella una inflamación que es el primer paso para la formación de la adherencia peritoneal. Estas sustancias son por ejemplo los antisépticos yodados, usados en otro tiempo como profilácticos en la infección peritoneal, los hemostáticos resorbibles de espuma de fibrina (81, 82) y los lubricantes, el gome-nol, los gases y la parafina usados como preventivos para evitar la formación de adherencias peritoneales, que lejos de evitarlas lo que hacían es un efecto completamente opuesto y perjudicial irritando la serosa peritoneal y provocando su inflamación.

Otras sustancias químicas que provocan adherencias peritoneales al tomar contacto con el peritoneo son las sulfamidas y antibióticos en forma de polvo que se depositan en forma pulverizada sobre él (83, 84). Si bien parece que el estímulo para la formación de las adherencias no se debe a la sustancia química en sí, es decir, al antibiótico, sino al efecto irritante que produce el polvo depositado sobre el peritoneo, ya que no se han visto los mismos efectos al depositar antibióticos diluidos, sino que más bien parece que impide la formación de estas adherencias (85)

- Cuerpos extraños -

Las sustancias extrañas que durante la intervención quirúrgica se ponen en contacto con la serosa peritoneal permaneciendo depositadas en ella, son capaces de producir una reacción de los tejidos, en torno a ellas, - que la engloba y aísla del contacto con la serosa. En primer lugar se produce una inflamación y posteriormente se desarrolla esta reacción de los tejidos que es el granuloma de cuerpo extraño. Este es uno de los fenómenos importantes en la génesis de las adherencias peritoneales postoperatorias.

La capacidad de los cuerpos extraños para producir adherencias depende de la cantidad y la composición - del cuerpo extraño, del tiempo de permanencia, de la intensidad de la reacción inflamatoria y de condiciones individuales del peritoneo.

Hay muchas sustancias capaces de determinar la formación de granulomas de cuerpo extraño y adherencias - peritoneales como consecuencia de los mismos. Se ha poddido demostrar en las siguientes:

- fragmentos de gasa, hilo de suturas y ligaduras groseras (86, 87)
- preparados hemostáticos resorbibles de espuma de fibrina (81, 82)
- Bario, que puede penetrar en la cavidad peritoneal a - través de una perforación del tubo digestivo durante - una exploración radiológica (88)
- sustancias oleosas que se han utilizado en la profilaxis

de las adherencias, que no sólo no las han impedido, — sino que las han provocado.

- talco, que llevan los guantes de goma del cirujano. Es el cuerpo extraño que con mayor frecuencia da lugar a la formación de granulomas y adherencias peritoneales postoperatorias (89, 90, 91)

Hasta tal punto está demostrado que el talco provoca la formación de adherencias peritoneales postoperatorias que existe un método en cirugía experimental para provocarlas en animales de experimentación, que consiste en depositar una pequeña cantidad de polvo de talco en la cavidad peritoneal. Es el método de Eissman, Seelig y Womack (92)

Además de los agentes etiológicos, ya señalados, responsables de la formación de las adherencias peritoneales, para que éstas se produzcan deben existir otros factores que uniéndose o coadyuvando con estos agentes ponen en marcha el mecanismo patogenético de la formación de la adherencia peritoneal. Estos factores son:

Factores exógenos.- (93)

- obstrucción venosa
- isquemia tisular
- profundidad y extensión de la lesión en la serosa traumatizada
- naturaleza del agente
- tiempo de contacto entre las serosas traumatizadas
- duración del traumatismo y persistencia de fenómenos irritativos

Factores endógenos.-

- edad. A medida que aumenta la edad la fibroplasia es menor
- constitución (tendencia queloidea de Gustavsson)
- cantidad de mastocitos del peritoneo de cada especie animal y de cada individuo (94, 95)

Patogenia.-

La patogenia o mecanismo de producción de las adherencias peritoneales postoperatorias, a pesar de las muchas investigaciones realizadas por numerosos autores, aún no es bien conocido.

Haciendo un extracto de los resultados de estas investigaciones expondremos lo que se admite como más -- acertado en este mecanismo de producción. Cualquiera que sea el traumatismo recibido por la serosa peritoneal durante el acto quirúrgico se acepta que el sustrato inicial de la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, radica en el exudado fibrinoso producido a consecuencia de la vasodilatación y del aumento de permeabilidad capilar, fenómenos, todos ellos, típicos de la reacción inflamatoria. Durante cierto tiempo la histamina fue considerada como la única responsable de estos fenómenos; posteriormente se han reconocido otras sustancias como -- factores de permeabilidad que tienen su misma acción (96); son sustancias biologicamente activas, la mayoría de las cuales intervienen en el desarrollo de la inflamación. - Estas sustancias provocan un aumento de la permeabilidad capilar y como consecuencia un exudado fibrinoso protéico. Este aumento de proteínas intersticiales estimula la proliferación fibroblástica.

Ante una agresión peritoneal los mastocitos se hinchan y dejan en libertad el contenido de sus gránulos, el cual actuaría sobre los capilares sanguíneos provocando los fenómenos iniciales del proceso inflamatorio. Además de ésta, el mastocito parece tener otra función. Riley (97) establece una relación entre su ruptura y el proceso de fibroplasia; para este autor la fagocitosis por los fibroblastos, de los granulos liberados, precede y rige la formación de tejido fibroso a través de un ciclo, histamina-célula cebada, iniciada con la ruptura de los mastocitos. La histamina liberada provoca un aumento de la permeabilidad capilar y como consecuencia un exudado fibrinoso protéico. Este aumento de proteínas intersticiales estimula la proliferación fibroblastica y posteriormente de nuevos mastocitos.

Se acepta generalmente que cuando el peritoneo es sometido a una acción traumática, sufre un proceso inflamatorio agudo caracterizado por congestión vascular, aumento de la permeabilidad, edema, exudación plasmática e infiltración leucocitaria. El primer fenómeno tras el trauma inferido al peritoneo es el aumento de la permeabilidad vascular, fenómeno que conlleva una gran salida al espacio extracelular de proteínas plasmáticas y células. De estas proteínas la más importante es el fibrinógeno.

El fibroblasto que es una célula que aparece en los tejidos inflamados, por medio del factor tisular es capaz de activar la vía extrínseca de la coagulación, formando un complejo con el factor VII y activando el factor X, que provoca la formación de trombina, y ésta a su vez transforma el fibrinógeno en fibrina. Seguidamente hay -

una adhesión del fibroblasto a esta fibrina ya formada y una estabilización de ésta por parte del fibroblasto. Esta acción va encaminada a la reparación del daño tisular ocasionado. Esto es lo que en términos generales se denomina inflamación fibrinosa y es típico de la irritación de las serosas, adoptando las masas de fibrina depositadas la forma de pseudomembranas.

Según Richardson (93) en el transcurso de los diez primeros minutos se constituye un exudado fibrinoso, cuyo fibrinógeno es rápidamente transformado en fibrina, que a las tres horas, aglutina entre sí a las estructuras intraperitoneales próximas al área lesionada (98)

Si el traumatismo fue leve, superficial y no coadyuvan ninguno de los factores exógenos o endógenos anteriormente citados, el exudado inflamatorio sero-fibrinoso constituye la única respuesta del peritoneo ante la agresión. Las primitivas adherencias fibrinosas se resuelven por fagocitosis, por la supuesta actividad fibrinolítica de las células mesoteliales (99), por la acción enzimática de la leucoproteasa (100) y por los movimientos peristálticos de las asas intestinales (101)

Si por el contrario el traumatismo fue más intenso, con afectación del tejido conectivo subseroso y coexisten algunos de los factores endógenos señalados, a esta primera fase aguda y exudativa de la inflamación, sucede una segunda etapa caracterizada por la cronicidad y la proliferación conjuntiva.

Las primitivas bridas son invadidas rápidamente, hacia el tercer día, (102) por brotes angioblásticos proce-

dentes de la subserosa y del epíplon, con gran proliferación fibroblástica y van a convertir en definitivas estas uniones primitivas, es decir, en bridas de tejido conjuntivo organizado.

No hay unanimidad de criterios a la hora de considerar cuando están completamente organizadas las adherencias, ni cuando pueden considerarse como definitivas. Algunos autores dicen que hacia el tercer día (102), otros - que hacia el noveno o decimo día (92) y otros que hacia - la segunda o cuarta semana (103)

Hay autores que afirman que la formación de adherencias depende de la integridad del peritoneo y que re-
presentan como la cicatriz conjuntiva que se constituye - sobre la serosa traumatizada (104). Esta afirmación resulta rebatida por otros que demuestran que amplios defectos peritoneales pueden cicatrizar sin que se formen adherencias (105, 106).

Existe igualmente la hipótesis de que el factor primordial en la formación de adherencias postoperatorias no es la desperitonización, sino la isquemia tisular. Las adherencias no representarían un tejido de cicatrización, sino pedículos vasculares, que procedentes de las estructuras indemnes de la proximidad tratan de revascularizar la zona afecta (107)

Esta teoría también ha sido discutida al demostrarse que después de haber sometido a observación microscópica el material de investigación, gran número de adherencias son completamente avasculares. Aunque parezcan - contrarias, ambas afirmaciones pueden ser compatibles ya -

que los vasos lesionados durante la agresión peritoneal - pueden llegar a recanalizarse, en cuyo momento, la circulación supletoria establecida a través de las adherencias - desaparecería al dejar de ser necesaria.

Siguiendo con la teoría vascular, hay autores - que afirman que lo fundamental para la formación de adherencias peritoneales es el daño vascular, tanto venoso como arterial. La oclusión venosa produce un exudado abundante, fibrinoso, que se encuentra con un defecto fibrinolítico de las células mesoteliales del peritoneo, ocasionado por la isquemia de la serosa, a consecuencia de la oclusión arterial. En esta circunstancia se organiza la fibrina, organizándose la adherencia (77)

Sin embargo, se ha comprobado que en algunos - casos de agresiones violentas con daño vascular importante no se han llegado a producir adherencias, lo que ha llevado a elaborar una teoría en la que se propone la existencia de un factor defensivo de carácter local en el que - aparte de la actividad fibrinolítica de las células mesoteliales de la serosa peritoneal, interviene la capacidad de estas células de neoformarse rápidamente y extenderse a modo de manto sobre cualquier defecto o solución de continuidad del peritoneo. Si las células mesoteliales regeneradas cubren el área traumatizada antes de que se desarrolle el proceso de fibroplasia, las adherencias fibro-sas no llegarán a constituirse.(75)

En cuanto a la patogenia desencadenada por factores etiológicos irritantes, como el talco, existen también diversas teorías. Una de ellas afirma que el talco -

irrita químicamente y a la vez erosiona mecánicamente al mesotelio peritoneal. Ambos fenómenos, irritación y erosión, inician un proceso inflamatorio agudo, precursor de las adherencias (108)

Otra teoría postula que los cristales de talco provocan la degeneración de las células mesoteliales, dejando la subserosa al descubierto (84)

Desde otro punto de vista se afirma que el mecanismo de actuación del talco viene dado por su capacidad para romper los mastocitos del peritoneo que liberan la histamina y sustancias vasoactivas de sus gránulos, responsables del proceso inflamatorio (109)

Por último, los cuerpos extraños, en cuanto a factores etiológicos de las adherencias peritoneales postoperatorias, desencadenan un mecanismo de producción que consiste en ocasionar una reacción del tejido en la que aparecen células gigantes, histiocitos, linfocitos, fibroblastos y fibras de colágena, dando lugar a un granuloma. El granuloma produce una constante irritación de los tejidos, por lo que son responsables de la formación y persistencia de la adherencia peritoneal.

Se ha demostrado (84) que el cuerpo extraño en el peritoneo, independientemente de su composición, interfiere la resorción de las primitivas adherencias fibrinosas, aumenta la cantidad de adherencias permanentes y da lugar a la formación de granulomas.

MAGNETOTERAPIA

Concepto.-

La Magnetoterapia es la aplicación de campos — magnéticos con fines curativos.

Asistimos durante los últimos años a un interés creciente por la aplicación de los agentes físicos en Medicina, interés que deriva de varias circunstancias. Por una parte que la mayoría de los agentes físicos actúan — mejorando la resistencia del organismo a la agresión, y — por otra que normalizan la función del organismo que sufre una disfunción. Además la consideración actual de los evi dentes efectos secundarios de muchos fármacos, tanto inme diatos como a distancia (iatrogenia) vuelven a poner en — el primer plano de la actualidad las técnicas de Fisiote- rapia que, en suma, proporcionan al organismo una energía localizada en la zona corporal afecta.

En una Medicina como la actual, quizá sobrecar- gada de potentes fármacos, la aplicación terapéutica de — los campos magnéticos aparece como una sugestiva posibili- dad, sobre todo por su carácter indoloro y por su comple- ta inocuidad, ya que se trabaja siempre con campos de in- tensidad muy inferior al nivel de comienzo de efectos se- cundarios indeseables, de forma que sólo pueden presentar contraindicaciones en enfermos con marcapasos cardiaco — implantado, con diabetes o en estado de gravidez.

Por el momento hay dos rangos de aplicación te- rapéutica de los campos magnéticos: como magnetoterapia y como estimulación de la osteogénesis en procesos de repa- ración ósea. Se vislumbra también su utilidad en aplicación

diagnóstica mediante la detección de los campos magnéticos endógenos que son generados por las corrientes eléctricas que tienen lugar en el interior de nuestro cuerpo; así — puede pensarse, por ejemplo, en sustituir un electroencefalograma por un magnetoencefalograma, un electrocardiograma por un magnetocardiograma, etc. Esta última vertiente de los campos magnéticos será, sin duda, el próximo — brillante paso de la electromedicina.

Historia.-

La antigüedad del conocimiento de los efectos magnéticos es notoria, hay referencias históricas de 800 años a.C., en los escritos griegos donde se menciona la magnetita (óxido de hierro), procedente de Magnesia, en Tesalia, y su propiedad de atraer el hierro. Pero no ya el conocimiento de su existencia y sus propiedades físicas, sino que su utilización con fines terapéuticos es también muy antigua, encontrándose referencias históricas de sus efectos curativos antes de la era cristiana, así — que probablemente la terapéutica con campos magnéticos sea uno de los métodos más antiguos de terapéutica física (100)

En el siglo I de nuestra era ciertos autores clásicos trataron de sistematizar todo el saber conocido. — Dos de ellos expusieron hipótesis distintas sobre el magnetismo. Lucrecio, que escribió una enciclopedia llamada "De rerum natura" dice que el nombre de magnetismo deriva del nombre de la ciudad de Magnesia. Por otro lado, Plinio el Viejo deriva el nombre de un pastor llamado Magnes que tenía un bastón con una contera de hierro que se veía atraída por ciertos minerales, descubriendo así esta propiedad física.

Por otra parte, en China se conocieron desde antiguo las propiedades magnéticas, que se usaron fabricando unas pequeñas varillas que siempre señalaban una dirección el norte magnético. Esta varilla fué la brújula, tan útil para la navegación.

La primera referencia europea del magnetismo — data del 1.217, se debe a un monje llamado Alexander Neckman que escribe ya sobre este fenómeno.

En 1.269 Petrus Peregrinus, monje medieval, hizo experimentos que pusieron de manifiesto las líneas de fuerza, experimentos hechos con una esfera y limaduras de hierro que se iban colocando según las líneas de los meridianos de la esfera.

En 1.600 William Gilbert, médico de la reina de Inglaterra, profundizó en los conocimientos que se tenían sobre el magnetismo. Partiendo de las observaciones hechas por Petrus Peregrinus, pensó que esta esfera era perfectamente comparable a la Tierra. De ésto dedujo que la Tierra podía compararse con un imán. Escribe un libro llamado "De magnete" en el que se dice que la Tierra tiene unas propiedades magnéticas que la hacen comportarse como un enorme imán. También descubrió una propiedad muy interesante y es que las sustancias magnéticas con el calor pierden la propiedad de imanación y que al enfriarse la recuperan.

En el siglo XVIII comienza la utilización de los imanes en Medicina. Uno de los que más lo aplicaron fue - Mesmer, médico vienés, que estudió Física y que decidió - que la Medicina ha de ser muy técnica y que hay que aplicar con rigor los conocimientos de la Física. Como se experimentaba con imanes, se hizo construir una instalación con grandes imanes, con los que trataba enfermedades aplicándolos localmente a zonas doloridas, consiguiendo importantes mejorías.

También intentó utilizar las propiedades electromagnéticas del eter, que se suponía era una sustancia muy vaga, de una densidad muy pequeña que había en el espacio. Intentó aplicar estas propiedades electromagnéticas del eter para tratar enfermedades, denominando su utilización "magnetismo animal". De modo que hizo una traslación del concepto de magnetismo diciendo que los seres vivos también tienen propiedades magnéticas. Esta teoría fue rechazada por unos autores y aceptada por otros, pero el "mesmerismo" se desvió del concepto físico de los campos magnéticos y se concretó en postular la existencia de un magnetismo animal que se comunicaba de persona a persona.

Desde el punto de vista físico, en 1.820 Oersted descubrió que las corrientes eléctricas tienen efectos magnéticos, desviando una aguja imantada a su paso. Oersted dedujo que si la aguja se movía al pasar la corriente eléctrica por un conductor próximo a ella, era porque este paso de corriente producía un campo magnético. Se comenzó a estudiar este fenómeno viéndose que la intensidad del campo magnético producido está en relación directa con la distancia al conductor por el que pasa la corriente. Tam-

bién se observó que la corriente eléctrica, además de producir un campo magnético, produce un campo eléctrico, atrayendo o alejando las cargas eléctricas (según el signo) - que haya en el campo. Como se observa que los campos magnéticos y eléctricos siempre aparecen unidos se comienza a postular que toda corriente eléctrica produce un campo -- electromagnético.

En 1.830 Faraday completa las observaciones de Oersted y enuncia las leyes de la función electromagnética. Gracias a él se conocen los fundamentos físicos de las observaciones de Oersted, se aplican los diversos tipos de conductores, lisos o solenoides, se comienzan a ver las leyes de la inducción eléctrica, se enuncian los principios básicos para los transformadores, etc.

Maxwell fue el físico teórico fundamental para la síntesis de lo que son campos eléctricos y magnéticos. Publicó en 1.873 un libro titulado "Tratado sobre electricidad y magnetismo" en el que demuestra que en Física no se puede hablar por separado de magnetismo y de electricidad, que todos son fenómenos electromagnéticos y campos electromagnéticos, aunque haya campos en los que predomina el efecto eléctrico y otros en los que predomina el efecto magnético.

Los primeros aparatos de Magnetoterapia aparecieron hacia 1.880, y aunque no eran apropiados para uso generalizado, proporcionaron resultados terapéuticos satisfactorios. Posteriormente el auge de la quimioterapia fue uno de los factores que retrasaron la mejora de los equipos, que por su poca manejabilidad se limitaron a indicaciones muy escasas.

En los inicios del siglo XX se introducen en Medicina las corrientes de alta frecuencia (D'Arsonval) - por su efecto térmico (diatermia). Progresivamente se aplican la diatermia y la onda corta. Hacia 1.945 se pasa a la aplicación de la corriente a la aplicación del campo electromagnético (radar, ondas decimétricas) aunque coexistiendo ambas técnicas.

Hacia la mitad de este siglo comienzan a aplicarse campos magnéticos de baja y de muy baja frecuencia. Se aprecia que en ellos predomina el componente magnético sobre el eléctrico. Se conocen empíricamente muchos de los efectos de los campos magnéticos de baja frecuencia: efecto trófico, efecto antiinflamatorio, actuación específica sobre el hueso. A partir de la década de los sesenta en que se hacen importantes investigaciones espaciales, - la utilización práctica de los campos magnéticos cobra un nuevo auge.

Desde la aparición de la vida en nuestro planeta, ésta ha estado sometida a la influencia de los campos eléctricos y magnéticos. Sin embargo, teníamos pocos datos científicos de cómo estos campos afectan al hombre y qué alteraciones sufriría el organismo humano cuando estos campos se debilitaran o suprimieran en función de los modernos factores ecológicos(112,113,114). Los viajes espaciales ponen de manifiesto la osteoporosis de los astronautas, que se comienza a relacionar con la disminución del campo magnético al salir de la influencia de la Tierra. Se demuestra así que los campos magnéticos tienen un papel de enorme importancia en el mantenimiento de la normal calcificación del hueso.

Hace pocos años se comienzan a estudiar los magnetóforos (todo elemento aplicador que lleva magnetismo): disco, placa, etc. y los fundamentos de la magnetoterapia puntual. Se prevén importantes nuevas vías de aplicación de la magnetoterapia: tratamientos de tumores, medicamentos magnetizados, vía de información del equilibrio y postura, entre otras. En los últimos años se establecen líneas de investigación que han permitido elaborar un cuerpo de conocimiento de los efectos biofísicos, del magnetismo, así como sobre sus aplicaciones terapéuticas (111).

En la actualidad, y quizá tras la expansión desmesurada de la quimioterapia, se está volviendo a dar la importancia que merece a los procedimientos de terapéutica física, entre los que se encuentra la magnetoterapia. Ultimamente ha crecido notoriamente el interés de numerosos investigadores en este tema, lo que está impulsando su desarrollo. La mejora de los equipos de tratamiento, — junto al mayor conocimiento de los efectos biológicos, — han permitido la difusión de este método terapéutico, de forma que se calculan en más de 100.000 los tratamientos con campos magnéticos que se administran diariamente en el mundo entero (114).

Física de los campos magnéticos.— (115, 116)

Campo magnético es aquel espacio donde se manifiestan los fenómenos magnéticos que se deben a una fuente.

El origen del campo magnético puede ser natural o artificial; el natural son todos los imanes y el artificial es fundamental y casi exclusivamente un conductor



eléctrico por el que pasa la corriente eléctrica.

Así como en los campos eléctricos existen cargas positivas y negativas, en los campos magnéticos existen polos norte y sur, que siempre están ligados, es decir, que en cada partícula hay siempre un polo norte y un polo sur. En todo campo magnético existe un flujo de líneas de fuerza que circulan desde el polo norte al polo sur.

En un principio se le llamó intensidad del campo magnético al efecto que éste producía sobre una sustancia, y se le designó con la letra "B".

Si tenemos un campo magnético y en él se colocan distintas sustancias, en ellas se observan diversos efectos del campo magnético, distinta atracción, repulsión, etc. Se comprobó que el efecto varía mucho según el medio donde se ejerce la acción magnética, es decir, el magnetismo dependía de alguna propiedad de la sustancia sobre la que se realiza el efecto magnético. Hay sustancias que son muy susceptibles al campo magnético y otras que lo repelen. Por ello se distinguió entre intensidad del campo magnético y susceptibilidad magnética.

Hay una intensidad de campo magnético, que es uniforme y que es la que producen los imanes, naturales o artificiales. A esta intensidad de campo magnético se le llama "H".

Pero con esta intensidad unas sustancias se comportan de un modo y otras se comportan de otro, lo que obliga a ampliar el concepto con la idea de susceptibilidad magnética o inducción magnética de la sustancia, de—

signándosele con la letra "B". Esta letra era con la que antes se designaba la intensidad magnética, erróneamente calificada porque lo que se observaba era el efecto del campo magnético en la sustancia y no la fuerza de éste, por eso se le sigue llamando "B" a este efecto.

Para relacionar físicamente la intensidad del campo magnético y la susceptibilidad o inducción magnética de una sustancia, se puso entre las dos una relación con un coeficiente y una constante:

$$B = K_m \cdot U_0 \cdot H$$

El efecto en la propia sustancia es la inducción magnética, que medicamente es lo que nos interesa, es decir, la acción que el magnetismo provoca en el propio sujeto.

Si la constante de la fórmula que relaciona los dos parámetros es igual a 1, la inducción magnética es igual que la intensidad; si la constante es mayor que 1, el efecto en el sujeto será mayor que la intensidad del campo y si la constante es menor que 1, el efecto en el sujeto será menor que la intensidad del campo magnético. Según esto comenzaron a clasificarse las sustancias según su comportamiento en el campo magnético.

Las unidades que se emplean son:

- Intensidad del campo magnético - "H" - Oersted
- Inducción magnética - - - - - "B" - Tesla

Una unidad que se emplea mucho en medicina es el Gauss, que es una unidad de inducción magnética, cuya equivalencia es: 1 Tesla = 10.000 Gauss

En resumen: un campo magnético tiene una determinada intensidad que se manifiesta en las distintas sustancias con unas actuaciones más o menos intensas.

Por ello hay dos parámetros distintos, uno es la intensidad del propio campo, que es uniforme, constante e igual para cada aparato, que designamos con la letra H y cuya unidad es el Oersted. El otro parámetro es la inducción magnética, que es la distinta fuerza que se experimenta en cada una de las sustancias sometidas a la influencia del campo magnético. La inducción magnética depende de las características de cada sustancia. La unidad de inducción magnética es el Tesla o el Gauss, y se designa con la letra B (cuando se habla de la intensidad de un aparato expresada en Gauss, en realidad de lo que se habla es de inducción magnética en el cuerpo humano y no de intensidad en el sentido físico).

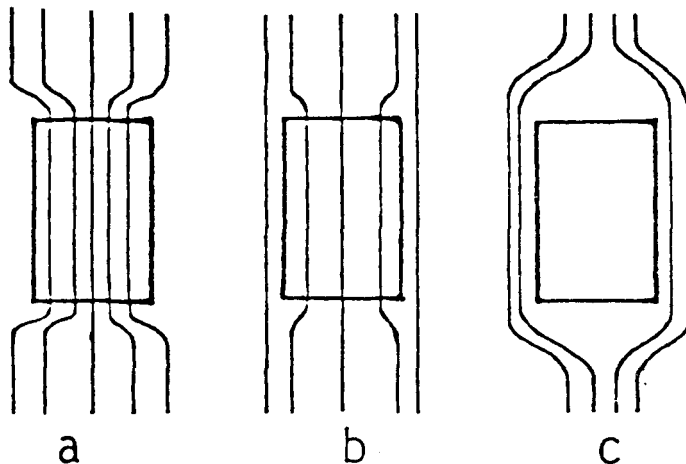
Comportamiento en el campo magnetico.-

Según el comportamiento de las distintas sustancias en el campo magnético, éstas se clasifican en tres tipos: diamagnéticas, paramagnéticas y ferromagnéticas.

- Diamagnéticas.- Son sustancias que no absorben el campo magnético, son refractarias a este campo. Estas sustancias rechazan por completo las líneas de fuerza. En estas sustancias el coeficiente K es inferior a la unidad
- Paramagnéticas.- Son sustancias normal o discretamente influenciadas por los campos magnéticos. Su coeficiente de inducción magnética está en torno a 1 o algo superior a 1 (en este caso pueden hacer como un pequeño acoparamiento de las líneas de fuerza). Si el coeficiente es igual a 1, estas sustancias son normalmente atravesadas por el campo magnético.
- Ferromagnéticas.- Son un caso especial, tanto, que su -

coeficiente puede llegar hasta 10.000, atrayendo con gran intensidad las líneas de fuerza del campo magnético.

El organismo humano se comporta como una sustancia paramagnética, pero tiene algunas estructuras que son diamagnéticas y otras que son ferromagnéticas. La membrana celular se comporta como diamagnética y rechaza las líneas de fuerza de los campos magnéticos (ésto no quiere decir que los campos magnéticos no actúen dentro de las células). Estructuras ferromagnéticas son ciertos pigmentos, enzimas y otras moléculas donde hay átomos de hierro en su composición.



Distribución de las líneas de campo magnético en sustancias: a) ferromagnéticas ; b) paramagnéticas y c) diamagnéticas

Generación de un campo magnético.-

Los campos magnéticos se pueden producir con imanes naturales y con corrientes eléctricas.

Oersted hizo un experimento que consistió en pasar la corriente por un conductor y comprobó que se creaba un campo magnético en torno a él. Las líneas de fuerza

de este campo son circulares y concéntricas, y en ellas, según a la distancia que estemos del centro, es decir, - del conductor, hay mayor o menor intensidad de campo magnético.

Con una corriente que circula por un conductor se consigue un campo magnético estable. Se consigue como un imán de funcionamiento eléctrico, con las características del imán, es decir, con su polo norte y su polo sur. Pero este campo magnético no nos interesa para nuestras aplicaciones terapéuticas.

Si hacemos que el conductor adopte una forma de espira, y con múltiples vueltas de espira formamos un cilindro (llamado solenoide) creamos en el interior de este cilindro un campo magnético estable, con sus dos polos - norte y sur, yendo sus líneas de fuerza de norte a sur - como en un imán normal. Al construir este tipo de imán - tenemos la posibilidad de tener un campo magnético de más o menos intensidad, según el número de espiras.

La fórmula fundamental de la intensidad magnética en el interior de un solenoide es:

$$H = \frac{n \cdot I}{l}$$

donde:

- H es la intensidad del campo magnético
- n es el número de espiras
- I es la intensidad de la corriente eléctrica
- l es la longitud del circuito

El solenoide, según la dirección de circulación de la corriente tendrá una parte norte y una parte sur.

Existe una regla, la regla de Maxwell o del sacacorchos, para conocer el sentido de las líneas de fuerza, teniendo en cuenta el sentido en el que avanza la corriente. Esta regla dice que el sentido de las líneas del campo magnético viene determinado por el movimiento de rotación de un sacacorchos que avanza en el sentido de la corriente.

Dentro del solenoide tenemos un campo magnético uniforme en dirección norte-sur. En el exterior, las líneas de fuerza se completan cerrando la órbita y en conjunto el espacio donde se experimenta el campo magnético describe una forma semejante a la del cacahuete.

En resumen: en toda bobina o solenoide hay una parte norte y una parte sur (si no es un campo alterno), una zona de intensidad constante en su interior y una zona de dispersión en sus extremos.

Métodos de medida de la intensidad de los campos magnéticos

Metodo de laboratorio.- Se realiza con una balanza llamada balanza de Gauss. La balanza lleva en lugar de un platillo un imán cuyo peso está equilibrado con unas pesas en el otro platillo. Si se coloca debajo del imán otro imán a una distancia determinada, va a experimentar una atracción que se puede ir compensando con pesas hasta que quede otra vez nivelado. El peso que hayamos tenido que añadir para nivelar la balanza es el que nos indica la intensidad del campo magnético.

Método del gausímetro.- Es un aparato que se introduce en el campo magnético y señala exactamente los Gauss de intensidad que presenta. Este aparato se basa en

el efecto Hall que se descubrió a finales del siglo pasado pero que no se empezó a utilizar hasta 1.923.

El gausimetro consiste fundamentalmente en una pequeña placa semiconductor (un semiconductor es una substancia que tiene sus electrones en relativa libertad, no es tan conductor como un metal ni tan aislante como la — porcelana, pero sin embargo sus electrones por el influjo de ciertas condiciones se pueden mover). Al poner el semiconductor bajo el influjo del campo magnético, sus cargas se dirigen, por el efecto de la energía absorbida por la sustancia semiconductor, las positivas hacia arriba y — las negativas hacia abajo. Esto hace que la placa que antes era neutra tenga ahora una diferencia de potencial de su superficie superior con la inferior. Esta diferencia — de potencial se puede medir y como está en relación con — la intensidad del campo magnético nos da la cifra directamente en Gauss.

Tipos de campo magnético.—

Un solenoide puede producir distintos tipos de campo magnético, según la modalidad o forma de la corriente que le introduzcamos. De los utilizados en terapéutica hay dos tipos: los llamados estacionarios o estáticos y — los variables.

Los estáticos o estacionarios son aquellos en — los que la inducción magnética siempre tiene el mismo valor y la misma dirección. Estos campos son constantes y — en ellos no se puede hablar de frecuencia. Se producen en los imanes naturales o cuando por el conductor circula —

una corriente continua. En terapéutica se aplican en magnetoterapia puntual. Uno de los campos magnéticos a los que estamos sometidos de modo continuo es el campo magnético terrestre, que tiene una intensidad media de 0,5 Gauss (con pequeñas variaciones según el lugar de la Tierra, o de la altura sobre el nivel del mar). La dirección que tiene este campo magnético es norte-sur y, por tanto pasa del Polo Norte al Polo Sur, en el sentido, con bastante aproximación, de los meridianos. Este campo magnético se cree que tiene una serie de acciones en el organismo, entre las que se encuentra la de la calcificación ósea.

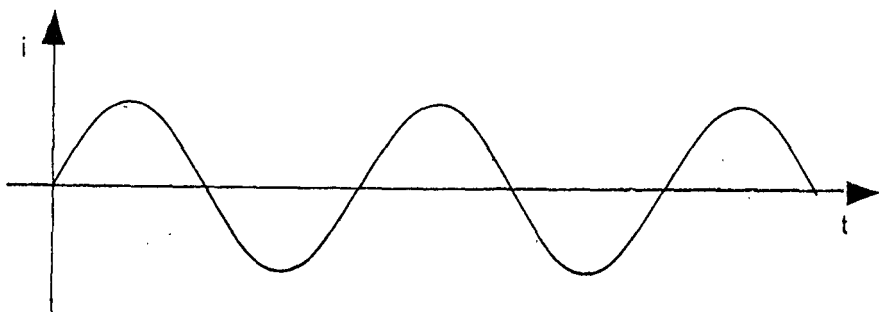
Los campos magnéticos variables son aquellos en los que la inducción magnética varía su intensidad o su sentido: norte-sur, sur-norte. Se consigue producir un campo magnético variable aplicando una corriente eléctrica variable. Se llama frecuencia el número de veces que varía en un segundo la intensidad o el sentido; se mide en Hz, que es un ciclo por segundo.

Dentro de los campos magnéticos variables distinguimos los no alternos de los alternos. El no alterno es un campo variable en cuanto a la intensidad de la inducción magnética, pero en el que no varía la polaridad; en ellos no hay inversión de polaridad. Los campos magnéticos alternos son los que tienen inversión de polaridad. Estos a su vez pueden ser simétricos o asimétricos.

En cuanto a la forma de la onda, las dos más habituales son las de impulsos cuadrangulares de campo magnético y las ondas senoidales de campo magnético.

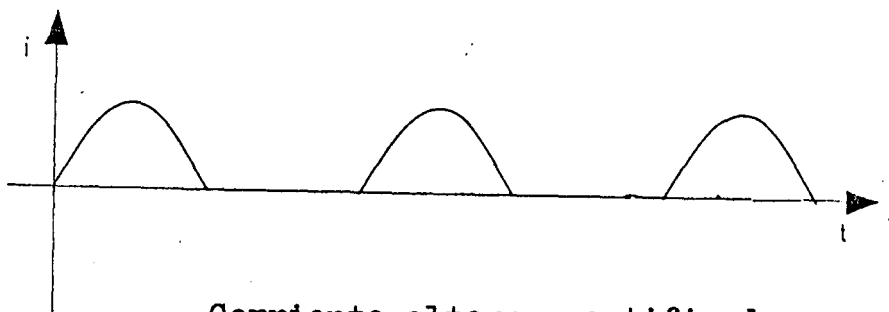
El tipo de campo magnético que más habitualmente

vamos a encontrar en los aparatos médicos son las ondas variables, y son las más habituales porque la corriente normal que llega de la red es una corriente alterna de 50 Hz de frecuencia. Si llevamos esta corriente, como nos llega de la red, a un solenoides, éste nos dará un campo magnético alterno, positivo y negativo, de frecuencia igual a la de la corriente.



Representación gráfica de la corriente alterna

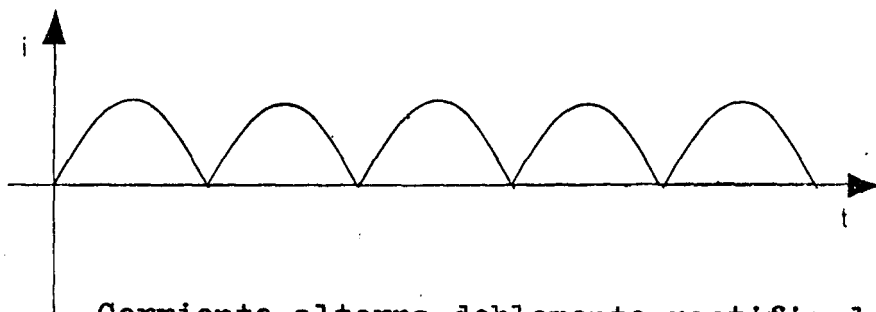
Si al llegar la corriente alterna al aparato se hace una rectificación simple y se pasa al solenoides, éste nos da un campo magnético variable, aunque no alterno, de 50 Hz de frecuencia.



Corriente alterna rectificada

Se puede hacer lo que se llama una doble rectificación, es también muy sencillo electrónicamente. Se hace con unos aparatos que invierten la parte negativa de la onda. Posteriormente sumando estas ondas negativas rectificadas a las positivas tendremos un campo magnético —

variable, aunque no alterno, de 100 Hz de frecuencia.



Corriente alterna doblemente rectificada

El que estos campos magnéticos sean los que con más frecuencia nos encontramos en los aparatos es más por facilidad técnica a la hora de construir el aparato y por su menor coste, que por que tengan unos efectos terapéuticos muy determinados y mejores que otros tipos.

Frecuencia base y armónicos.-

Si la onda del campo magnético es perfectamente senoidal su energía se debe a esa sola frecuencia.

Pero si no es perfectamente senoidal, según la teoría de Fourier, se puede construir mediante la suma de una serie de ondas senoidales de frecuencias distintas a las de partida. En ese caso la energía se debe a la resultante de la suma de esas ondas.

Poniendo un ejemplo físico de ésto, podemos decir que la luz blanca, en cuanto a una longitud de onda determinada que la defina, no existe, lo que existe es la suma de las distintas ondas que definen respectivamente cada uno de los colores de la luz del espectro solar, es decir, la suma de la onda de la luz roja, con la de la —

luz anaranjada, con la amarilla, etc, dan como resultado la luz blanca. De la misma forma cuando una onda es puramente senoidal, la energía se debe a ella sola, como por ejemplo en el color rojo puro, pero si no corresponde a la fórmula senoidal pura sino que es asimétrica y variable, lo que sale del aparato es una componente de una suma de ondas, como la luz blanca es la componente de las siete ondas del espectro.

En el lenguaje habitual cuando se habla, por ejemplo, de un aparato de 50 Hz de frecuencia, de lo que se habla en realidad es de una onda compuesta en la que la frecuencia base o dominante es 50 Hz, acompañada de una serie de armónicos de los que hay una gama de frecuencia que pueden llegar hasta 50 Hz.

Se llaman armónicos porque a semejanza de lo que pasa en un piano cuando se toca una nota, la misma nota en diversas escalas resuena, de modo que el sonido total es el del predominante que damos, sumado al de las distintas resonancias a diversos niveles. De la misma forma, aquí aunque demos 50 Hz, los armónicos o la resonancia que tiene pueden hacer subir hasta frecuencias muy elevadas

Efectos físicos del campo magnético en los tejidos.- (117)

La energía del campo magnético "H", que según el tipo de tejido absorbente va a ser la inducción magnética "B", va a manifestarse por alguno de estos efectos:

1.- Por efectos mecánicos. Estos efectos tienen el nombre general de la magnetoestricción. Por este efecto todo ob-

jeto cambia de volumen al estar sometido al campo magnético. En el organismo humano este cambio de volumen se va a manifestar sobre todo en dos estructuras, en el hueso y en el colágeno. Las demás estructuras también cambian de volumen pero menos que estas dos, y no tienen gran importancia.

2.- Otro de los efectos que tiene es que moviliza las cargas eléctricas. Al movilizar estas cargas nos va a producir corrientes inducidas. La membrana celular es una estructura diamagnética, es decir, que a ella no le afectan los campos magnéticos, esto quiere decir que los campos magnéticos movilizaran cargas por fuera de la membrana y por dentro de ésta, porque la atraviesan, pero a nivel de la membrana no produce nunca efectos. Se producen, pues, corrientes inducidas intracelulares y extracelulares (118).

3.- Efecto magnético de orientación de dipolos de los átomos. (Es el fundamento del método de diagnóstico clínico Resonancia Magnética Nuclear). Toda corriente que circula por un conductor produce un campo magnético. Los átomos tienen un núcleo y unos electrones que giran en torno a él, estos electrones que dan vueltas al núcleo son partículas negativas, y cuando giran en su recorrido producen una corriente eléctrica, de modo que cada electrón que — gira produce un campo magnético. Estos campos magnéticos provocados por la corriente eléctrica del electrón en movimiento están orientados al azar, pero en cada átomo hay un campo magnético resultante que es producto de la suma de todos los campos magnéticos creados por cada electrón. Cada átomo de una materia tiene el campo magnético orientado en un sentido.

En resumen, en el organismo nos encontramos un

conglomerado de átomos, cada átomo tiene un pequeño campo magnético resultante con una intensidad y una dirección distinta para cada uno de ellos.

La Resonancia Magnética Nuclear es un sistema diagnóstico que consta de dos pasos, un primer paso consiste en poner todos los átomos en la misma dirección, lo que se lleva a cabo sometiendo al organismo a la influencia de un campo magnético muy intenso. Los átomos que experimentan los efectos de este campo magnético se orientan en su mismo sentido. El segundo paso consiste en colocar otro campo magnético, más intenso que el anterior, orientado en sentido perpendicular a éste que funciona dando pulsos. Al dar el pulso todos los átomos orientados en la misma dirección, según la orientación del primer campo magnético, giran para situarse conforme al segundo campo magnético, mucho más intenso. Al cesar el pulso los átomos vuelven a la orientación del primer campo.

Cada átomo, según su composición, pierde más o menos energía magnética al volver a su posición primitiva tras el pulso del segundo campo, por ejemplo, el átomo de Hidrógeno pierde una energía determinada y distinta a la que pierde el Calcio, o a la que pierde el Fósforo, etc. Si se conoce de antemano cual es la pérdida concreta que experimenta el átomo de Hidrógeno al volver a su posición tras el pulso (pérdida que cuantificamos según la frecuencia de la onda magnética que emite el átomo), midiendo esta pérdida, podemos saber la composición en átomos de Hidrógeno de la zona sometida a estudio.

Si colocamos un receptor de modo que sintonice la energía que disminuye los átomos de Hidrógeno, o aju-

tamos con el sintonizador la pérdida de energía magnética de otros elementos, obtendremos una imagen llamada magnetografía que es un plano de la zona que hemos cortado con la distribución de los átomos en cuestión (Hidrógeno u otros).

Estos aparatos nos dan el espectro de átomos de Hidrógeno, y se han ajustado a átomos de Hidrógeno porque es el más abundante dentro de nuestro organismo, ya que está en la composición del agua. Lo que nos da es un plano de la composición del organismo en agua, es prácticamente un equivalente de la radiografía. Tiene algunas ventajas sobre ésta, como es la de poder separar muy bien distintos contenidos de agua. En una magnetografía se distinguen muy bien, por ejemplo, las estructuras del Sistema Nervioso Central.

Aparatos.-

Los aparatos de Magnetoterapia de tipo general que están comercializados, constan del cuerpo del aparato o unidad productora de corriente, donde está el tablero de mandos, y del aplicador, que puede ser de tipo solenoide o placas, entre otros. Relacionados ambos elementos con un sistema de cables (119).

Aplicador.-

El aplicador más generalizado es el solenoide, que puede ser de más o menos diámetro (desde 50 hasta 15 centímetros), en su interior están las espiras que crean el campo magnético y su exterior suele ser de plástico -

para poder aplicarlo y limpiarlo con facilidad. Pueden — estar montados sobre un soporte fijo o sobre un sistema de rieles sobre los que se desplaza haciendo un barrido; este sistema se aplica a los laterales de una camilla sobre la que descansa el cuerpo del paciente, de modo que el barrido se hace de cabeza a pies.

Hay aparatos que presentan una modalidad de tratamiento con dos solenoides. Con este tipo de aparatos hay dos tipos de utilización, en uno de ellos los dos solenoides están en serie, al funcionar los dos a la vez el campo magnético pasa de uno a otro. Esta modalidad de tratamiento ofrece la posibilidad de tratar a todo el sujeto de una vez sin necesidad de que el solenoide vaya haciendo un barrido de la cabeza a los pies, ya que hay circunstancias en las que no es conveniente el barrido porque aunque presentan más efecto de relajación general, en cambio presentan menos eficacia local. Este sistema de dos solenoides puede colocarse también en oposición en lugar de — en serie, es decir, el polo sur de uno de los campos enfrente al polo sur del otro. Sale un campo magnético de uno de los solenoides y sus líneas de fuerza chocan con las — líneas del otro campo magnético, consiguiéndose en el choque de los dos campos magnéticos una línea central con — una intensidad magnética muy elevada y además de sentido perpendicular. Según parece este campo magnético es extraordinario para las fracturas y los procesos óseos, porque el campo magnético para el tratamiento de las fracturas — no debe ser longitudinal sino perpendicular a la zona.

Los aplicadores en forma de placa constan de — una placa superior y otra inferior, de manera que entre — las dos se genera el campo magnético a establecer.

Hay otros aplicadores que son especiales, unos son como unas placas que se llaman de artesa y otros son aplicadores locoregionales, diseñados para fracturas y —afecciones óseas localizadas. Son de un diseño especial — que hay que introducir en el propio yeso.

Unidad productora.—

En ella hay una serie de mandos que nos permiten programar las aplicaciones del aparato.

Hay dos tipos generales de aplicaciones, la forma más sencilla es la que se llama continua, porque no se varía la intensidad durante el curso del tratamiento, ni tampoco se varía la frecuencia. Esta terapia continua, según parece, no tiene mucha utilidad en terapéutica. Sería como aplicar un imán grande sobre la zona a tratar.

El otro tipo de aplicación es a impulsos, utilizando la frecuencia. Esta forma es mucho más efectiva que la continua. Para este tipo de aplicación en el tablero — de mandos del aparato nos encontramos con tres mandos, — uno de frecuencia, otro de intensidad y otro de tiempo. — La frecuencia viene en Hz, la intensidad en Gauss y el — tiempo en minutos.

En el avance tecnológico de los aparatos se ha comprobado que hay otro tipo de terapia que es más efectivo y que consiste en un impulso fuerte y otro débil con — un tiempo intermedio de pausa, construyendo aparatos con estas características. Para ello presentan dos mandos de intensidad, uno que nos da la intensidad del primer impul

so y el otro la del segundo, estableciéndose igualmente - el tiempo de pausa. Estos aparatos tienen una ventaja por que se puede hacer el segundo impulso igual al primero y tenemos un aparato como el de las anteriores características.

Hay aparatos que tienen frecuencias de 1 a 100 Hz, pudiéndola modificar, y otras que tienen frecuencia fija de 50 Hz. Estos últimos son los más sencillos de fabricar ya que 50 Hz es la frecuencia a la que nos llega la corriente eléctrica de la red.

Parece que para cada enfermedad hay una frecuencia de tratamiento adecuada, pero el problema está en que se desconoce qué frecuencia es la adecuada para cada enfermedad o proceso. La investigación para esclarecer este extremo se ha fijado en el efecto de resonancia que tienen las células para ser afectadas por los campos magnéticos. El efecto de resonancia consiste en que las células según sus características (tamaño, forma, etc.) absorben la -- energía que se le suministra según una frecuencia determinada y no otra, acusando el efecto o resonando, si le llega su frecuencia específica.

Se ha estudiado cual es la característica celular que la hace resonar; se ha rechazado que sea su composición química, ya que se ha visto reaccionar de una forma semejante ante la magnetoterapia a células hepáticas, cerebrales o musculares. Hay otras características, aparte de su composición, que diferencian las células, una es su tamaño y otra es su forma. En cuanto al tamaño, y poniendo un ejemplo de resonancia física, tenemos que una copa de cristal, de un tamaño determinado, vibra con una nota

determinada de un violín, y no con otra. Esto quiere decir que hay una relación entre la frecuencia que se da y el tamaño de lo que vibra. Lo mismo ocurre en la Magnetoterapia, en ésta importa el tamaño de la célula para que vibre o resuene, según la frecuencia de impulsos del campo magnético. Hay una segunda característica que tiene importancia en cuanto a la resonancia de la célula, que es su forma. Se ha visto reaccionar de forma distinta ante una misma frecuencia a células redondeadas, fusiformes, etc.

De lo anterior se deduce que según el tamaño y la forma de la célula, hay una frecuencia propia de vibración. Pero si difícil es averiguar la frecuencia exacta de vibración o resonancia de las células normales, mas difícil es averiguarla en las células patológicas, ya que ésta varía de tamaño y forma, con frecuencia considerable, con respecto a la sana. Por ejemplo por un edema o por la mayor carga de grasa de un adipocito, es decir, que en estado patológico los factores de la célula para resonar, - que es el tamaño y la forma, varía con tal frecuencia que es imposible aplicarle la frecuencia adecuada en cada momento y para cada patología.

Esta imposibilidad de poseer una tabla que nos indique la frecuencia exacta para cada proceso, nos está llevando a una solución de compromiso. Si una célula resuena o toma energía, por ejemplo a 3.000 Hz, el darle energía de 500 la dejará indiferente, no la beneficiará - pero tampoco la modificará patologicamente, ya que no absorbe esta energía. La solución de compromiso a la que se ha llegado es la siguiente: si el aparato en vez de emitir una banda fija de frecuencias, lo que hace es dar todas las frecuencias a la vez, y al darlas todas, la célula lo

que hace es que capta aquella de la que está necesitada, según su tamaño y según su forma. Esta amplia gama de frecuencias se puede conseguir al dar una frecuencia base y un acompañamiento de armónicos a la onda que emite el aparato. La amplia gama de frecuencia la encontramos en todos los aparatos que no tengan una construcción de onda de tipo senoidal pura.

En cuanto a la forma de la onda hay aparatos — que la tienen senoidal, otras son rectificadas, simple o doblemente rectificadas, otras son cortadas, que producen por este corte una banda de armónicos. Esta última es — una de las ondas más utilizadas, tiene una onda con frecuencia base de 50 Hz y muchos armónicos que pueden llegar en su espectro hasta 5.000 Hz de frecuencia.

Efectos biológicos de los campos magnéticos.- (120)

Los campos magnéticos sobre el organismo humano tienen una serie de efectos que vamos a analizar seguidamente:

- Movilización de partículas con carga eléctrica.- Uno de los efectos que realizan los campos magnéticos en el organismo es el de movilizar las partículas que tienen carga eléctrica. Las cargas eléctricas en el organismo normalmente están en movimiento (circulación de líquidos extra e intracelulares, etc.), por lo que están creando un campo magnético con una polaridad norte-sur determinada, que al ser sometida al influjo de un campo magnético exterior, se orientan según éste, movilizando o desviando la trayectoria inicial. Todas las cargas eléctricas del organismo,

dotadas de algún movimiento, es decir, que no estén rigurosamente quietas, resultan movilizadas más aún por efecto del campo magnético. Esto tendrá consecuencias en el potencial de membrana.

- Aparición de corrientes eléctricas.- La movilización de cargas implica la producción de corrientes eléctricas. Estas corrientes eléctricas van a ser de dos tipos: unas son las que se producen dentro de la célula, microcorrientes intracelulares o corrientes inducidas, y otras son las que se producen fuera, corrientes extracelulares o generales en el organismo, separadas ambas por una estructura diamagnética que es la membrana celular.

- Efecto piezoeléctrico.- El efecto piezoeléctrico lo descubrió Pierre Curie en el cuarzo. Si tenemos una estructura cristalina anisótropa (que no tiene la misma disposición de átomos en un sentido que en otro) y la comprimimos, al comprimirla aparecen en sus caras cargas eléctricas de distinto signo. Al descomprimirla, las caras adoptan una carga eléctrica de sentido contrario a la que presentaban durante la compresión. Este fenómeno, por otra parte es reversible, es decir, que si en una placa de cuarzo se aplican cargas negativas a un lado y positivas a otro, se comprime, y si se colocan en sentido contrario, se expande. De modo que la aplicación de cargas eléctricas puede hacer variar el volumen de determinadas sustancias.

Una corriente eléctrica que cambie de polaridad con mucha rapidez, lo que se llama corriente alterna de alta frecuencia, da lugar a una variación mecánica de la misma frecuencia en una estructura que sea piezoeléctrica

El efecto piezoeléctrico lo puede provocar además de un campo eléctrico, un campo magnético, ya que éste también produce variaciones de carga.

En el organismo sólo hay dos estructuras que — sean anisótropas, una es el hueso y otra el colágeno. Si se coloca el organismo en un campo electromagnético alter^unante de alta frecuencia haremos que el hueso y el colágeno de la zona donde se ha aplicado tenga una vibración de tipo mecánico, es decir, que experimente el efecto — piezoeléctrico (121, 122, 123).

- Modificación de las propiedades del agua.- Aunque la moléc^ula de agua sea neutra, ya que tiene igual número de cargas positivas que negativas, se comporta como un dipolo porque sus cargas están distribuidas en dos zonas diferentes dentro de ella. Esta propiedad de la molécula del agua explica muchas de sus características, por ejemplo, el que enlace con otras moléculas de agua, ya que el positivo de una molécula de agua atrae al negativo de otra y así se van enlazando, de modo que la molécula de agua no es en realidad H_2O , sino $(H_2O)_n$, siendo "n" un factor que va de 12 a 20.

Cuando se disuelve, por ejemplo, cloruro sódico en agua el átomo de cloro se ve rodeado por moléculas de agua que enfrentan a él la parte positiva del dipolo, englobándolo y creando en torno a él una esfera que no lo deja reaccionar de nuevo con el sodio. A la inversa el — sodio se ve rodeado por moléculas de agua que enfrentan a él la parte negativa del dipolo, impidiendo igualmente su reaccionabilidad.

Esta propiedad de la solubilidad del agua se — puede modificar por diversos agentes, uno de ellos es el campo magnético. El campo magnético produce, y aun no se sabe bien como, un aumento de la solubilidad del agua, es decir, que el agua sometida a un campo magnético aumenta la capacidad de tener sustancias disueltas.

Nuestro organismo tiene de un 70% a un 80% de — agua. De toda el agua contenida en nuestro cuerpo la más importante en cuanto al efecto de aumentar su capacidad — de disolución por los campos magnéticos es el agua del — plasma, ya que es una gran transportadoras de sustancias disueltas. Cuando se aplica el campo magnético al hombre se comprueba que ciertas sustancias, sobre todo el oxígeno, aumenta mucho su poder de disolución en sangre.

- Producción de calor.- Este efecto se ha comprobado mediante mediciones hechas en zonas sin circulación, como — por ejemplo en el interior de una articulación. Estas mediciones manifiestan que la aplicación de un campo magnético produce elevación de la temperatura, pero en muy escasa cuantía, en décimas de grado ($0,2^{\circ}$ - $0,3^{\circ}$), mientras que cuando se aplica una corriente de alta frecuencia, tipo radar u onda corta hay elevaciones de hasta 2° ó 3° .

El campo magnético en nuestro organismo produce elevación de la temperatura, pero en una cuantía tan pequeña que es despreciable este efecto.

Consecuencia de los efectos de los campos magnéticos en el organismo humano.-

Las consecuencias en el organismo humano de los

efectos de los campos magnéticos que acabamos de exponer, se deben a diversas acciones: acción de magnetización, — acción piezoeléctrica y acción sobre las propiedades del agua.

I.- Por acción de magnetización:

1).- Normaliza el potencial de membrana

En el interior de la célula hay un predominio de iones negativos; ésto hace que el interior de la célula — se considere negativo con respecto al exterior, existiendo una diferencia de potencial a nivel de su membrana que en la célula normal es de -60 a -90mV. La célula conserva esta diferencia de potencial y lo hace a costa de un esfuerzo considerable, mediante la bomba de sodio y potasio. La energía necesaria para que esta bomba actúe la da el — ATP que es el material energético celular. (118).

Cuando hay alguna lesión celular, el sodio que — entra desde el exterior a la célula no es expulsado por — la bomba de sodio, acumulándose en su interior y produciendo por el aumento de cargas positivas, un cambio en el pe — tencial de membrana. Este cambio del potencial de membrana afecta las funciones celulares.

Una consecuencia de la entrada de sodio a la cé — lula es la entrada de agua que lo acompaña, pues como es sabido el sodio en disolución está rodeado de una capa de moléculas de agua que enlazan la parte negativa de su di — polo con el sodio que es positivo. Esta entrada de agua — edematiza la célula aumentando su volumen y produciendo — igualmente alteraciones funcionales.

Para restablecerse la normalidad en la célula, el sodio en exceso tiene que salir de su interior, y esto puede producirse normalmente en un periodo de tiempo más o menos largo de forma natural o con ayuda de algún agente externo. Los agentes externos que actúan sobre la bomba de sodio fundamentalmente son dos: el Laser y la Magnetoterapia. Tanto uno como otro producen cuando actúan sobre una zona una movilización de las cargas que se orientan hacia el poro de la membrana celular y lo atraviesan, es decir, van produciendo tal movilidad en las cargas que los iones de sodio que están cerca de los poros son empujados a salir al exterior.

Otro mecanismo de actuación de estos agentes es mediante su efecto trófico con mayor capacidad de producir ATP, que es el material energético que utiliza la bomba de sodio, ayudando a la extracción de este ión del interior de la célula.

Toda alteración dentro de un grupo celular supone alteración en el líquido extracelular; por ejemplo, si entra mucho sodio en las células, la cantidad de sodio — del líquido extracelular disminuye. Por otra parte si la bomba de potasio está alterada, éste no vuelve al interior de la célula como normalmente lo hace, acumulándose en el exterior. Y el potasio es un catabolito que produce alteraciones; por ejemplo, en caso de espasmos musculares el potasio que ha salido de la célula enferma es el catabolito que mantiene el dolor y la contracción muscular.

La Magnetoterapia actúa fundamentalmente en la célula volviendo a la normalidad el potencial de membrana

alterado, eliminando el sodio de su interior y consecuentemente el edema celular, volviendo el potasio externo al interior de la célula, y en suma restableciendo las condiciones de normalidad celular.

Lo importante de actuar sobre el núcleo de un órgano alterado o enfermo, es decir, sobre su célula, es que todo el órgano recupera su normalidad. Con esto no hay un efecto paliativo, sino realmente curativo.

2).- Favorece los procesos de transporte y enlace sobre la membrana celular

Para que se produzcan reacciones metabólicas, - en muchas ocasiones, han de pasar moléculas del exterior al interior de la célula y viceversa, a través de los poros iónicos que hay en la membrana. La mayoría de estas sustancias son paramagnéticas y esto significa que se orientan en dirección al campo, pero aparte de esto, cuando un campo magnético es alterno, las podemos movilizar, teniendo orientación por un lado y movilización por otro. Esto quiere decir que los campos magnéticos favorecen el flujo de diversas sustancias, el transporte, en suma, a través de los poros iónicos.

Por otra parte dentro de la membrana celular se realizan una serie de procesos de acoplamiento, hay receptores y moléculas específicas. Estas moléculas buscan su receptor específico y organizan su reacción de enganche a partir de la cual surgirá una acción específica. Por ejemplo las hormonas que no penetran en la célula tienen su receptor específico de superficie en la membrana celular. La molécula hormonal acude, se engancha a su receptor y se libera un mediador interno, el AMPc, que se encarga de

pasar el mensaje. Como éste hay muchos procesos de acoplamiento, de enganche al receptor y de realización de reacciones; la reacción fármaco-receptor es una de ellas. De la misma forma hay acoplamiento antígeno-anticuerpo, etc.

Los campos magnéticos facilitan el proceso de síntesis o acoplamiento entre dos moléculas porque las movilizan y hace mucho más fácil el encuentro de las que — tienen que acoplarse. En resumen, con lo anteriormente expuesto, se puede decir que la Magnetoterapia favorece el proceso de transporte y de enlaces específicos.

3).- Activa los sistemas redox

Los sistemas redox o sistemas de reducción-oxidación son los sistemas que actúan a nivel de los ribosomas fundamentalmente en la cadena metabólica relativa a la respiración celular (117).

Dentro del mecanismo específico de la respiración celular, la Magnetoterapia potencia la activación de estos sistemas de oxidación-reducción.

4).- Estimula el metabolismo

El estímulo metabólico general es evidenciable a nivel de tejidos y órganos, como se comprueba por el aumento de síntesis de ADN. Esto se ha demostrado por el aumento de timidina tritiada en la fase "S" (fase de síntesis) de división celular de fibroblastos sometidos a un campo magnético de baja frecuencia. (117).

5).- Aumenta el umbral del dolor de las terminaciones nerviosas

Hay efectos específicos sobre ciertas estructuras, por ejemplo, a nivel de las terminaciones nerviosas aumenta el umbral del dolor.

6).- Disminuye el tono del Sistema Nervioso Simpático

Sobre el Sistema Nervioso Simpático también actúa disminuyendo su tono, esto es importante porque esta disminución supone, entre otros, el efecto de vasodilatación a nivel de la microcirculación.

7).- Estimula la producción de endorfinas

Se ha comprobado también en localizaciones específicas del SNC que los campos magnéticos producen un estímulo en la producción de endorfinas. Este estímulo puede explicar alguna de las indicaciones que tiene la Magnetoterapia en Psiquiatría (sedación, efecto relajante, tranquilizante, casi hipnótico en algunas ocasiones). Se está empleando también en el tratamiento de drogadictos.

II.- Por acción piezoeléctrica:

La modificación del volumen de estructuras mediante los campos magnéticos, por su efecto piezoeléctrico, solo se manifiesta con importancia en el organismo a nivel del hueso y del colágeno.

1).- Produce cargas eléctricas en el hueso y una vibración en él

A través de una serie de experiencias se ha comprobado que mediante el efecto piezoeléctrico los campos magnéticos tienen dos propiedades en el hueso, la primera es la producción de cargas eléctricas, y la segunda es la aparición de una micromovilidad o vibración que actúa -- como un estímulo para que se forme el callo. Lo que se -- comprueba en clínica es que hay una polarización eléctrica del hueso y una orientación de sus trabéculas con una mejor formación del callo y con una aceleración de su -- formación.

2).- Estimula el fibroblasto para producir colágeno y modifica la estructura de éste

La otra estructura orgánica donde se manifiesta el efecto piezoeléctrico es el colágeno, que tiene gran importancia en el proceso de cicatrización de las heridas. También tiene importancia el colágeno en el proceso de envejecimiento. El colágeno está formado por una serie de moléculas muy complejas que con el tiempo, sin perder lo que es su estructura molecular, sufre una serie de deformaciones, disponiéndose las moléculas de diferente forma dándole propiedades distintas, entre ellas falta de resistencia y de elasticidad. Cuando se consigue recomponer lo que es la estructura originaria del colágeno se puede hacer que recupere propiedades originales.

Con el tratamiento de campos magnéticos lo que se produce en esta estructura es un estímulo del fibroblasto para producir colágeno, y por tanto el favorecimiento de la cicatrización y reparación de tejidos, por un lado, y por otro una modificación de estructura para su mejor funcionamiento.

III.- Por acción sobre las propiedades del agua

1).- Aumenta la presión parcial de oxígeno en el plasma

En cuanto al efecto de la modificación de las propiedades del agua, lo más importante es lo que se refiere al aumento específico de la presión parcial de oxígeno en el plasma, en el medio intercelular y en su aporte a la célula. Este dato se obtuvo de forma empírica al observar que personas tratadas con Magnetoterapia con motivo de patologías diversas, tenían un aumento de la presión parcial de oxígeno en su plasma hasta el orden de 1000% sobre la presión normal. La explicación que se da a este fenómeno es que se modifican las propiedades solventes del agua con la Magnetoterapia, disolviéndose el oxígeno en el agua del plasma. Como consecuencia la sangre transmite mucho más oxígeno al líquido intercelular de los tejidos y por tanto a las propias células.

Efectos terapéuticos de los campos magnéticos.-

De los efectos biológicos generales de los campos magnéticos y de sus consecuencias, ya expuestas, se deducen los siguientes efectos terapéuticos:

1).- Efecto vascular

Sobre el aparato circulatorio la Magnetoterapia tiene tres acciones: vasodilatación arteriolar, estimulación de la circulación capilar y enriquecimiento en oxígeno de la sangre (119).

La vasodilatación arteriolar se produce fundamen

talmente por bloqueo del Sistema Nervioso Simpático. La acción del Simpático normalmente es la de producir una vasoconstricción por contracción del músculo liso de la pared de la arteriola. La Magnetoterapia produce bloqueo — del Simpático con lo que se da lugar a la vasodilatación a nivel de las arteriolas.

En cuanto a la estimulación de la circulación capilar, ésta se produce porque cuando se hace un tratamiento con Magnetoterapia o Laser se origina un efecto — químico que está ligado fundamentalmente a la liberación de histamina y de otras sustancias. Estas sustancias actúan sobre el esfínter precapilar y lo paralizan, permaneciendo, por esta paralización, abierto el esfínter. Mientras dura el influjo de estos agentes los esfínteres de toda la zona permanecen abiertos. Esto supone que la zona donde se aplica Magnetoterapia tiene una irrigación capilar muy intensa y persistente.

La tercera acción de la Magnetoterapia en el sistema circulatorio es el enriquecimiento en oxígeno de la sangre. La sangre del sujeto sometido a Magnetoterapia — transporta mucho oxígeno debido a la modificación de las propiedades del agua (del plasma en este caso) en cuanto a su poder de disolución. Esta cantidad superior de oxígeno que llega hace que sea una sangre muy rica y con grandes propiedades nutricias, ya que el oxígeno es uno de los principales nutrientes de la célula.

De las tres acciones que realiza sobre el sistema circulatorio, la estimulación de la circulación capilar es común al Laser y a la Magnetoterapia, pero la vasodilatación arteriolar y el enriquecimiento en oxígeno de

la sangre es propio y exclusivo de la Magnetoterapia.

La vasodilatación arteriolar y la apertura de lechos capilares supone dos consecuencias. Por una parte una hipotensión que es beneficiosa cuando el paciente es hipertenso, pero que puede presentar algún problema en pacientes hipotensos. Uno de los efectos secundarios que hay que tener en cuenta a la hora de aplicar la Magnetoterapia es precisamente que el enfermo hipotenso sufra una lipotimia. La otra consecuencia es el aumento de la temperatura local por el estímulo de circulación al estar las arteriolas dilatadas y los capilares abiertos.

La mejoría de la circulación con la Magnetoterapia no sólo es de la circulación de aflujo, sino también de la de retorno. En muchos procesos en los que hay un encharcamiento, este efecto de estímulo de la circulación a nivel de vénulas y a nivel de linfáticos produce un efecto antiedematoso.

2).- Efecto trófico

A nivel de la célula se ha comprobado el efecto trófico directo de los campos magnéticos. Por ejemplo, en el estímulo de la síntesis de ATP, en el estímulo de la síntesis de ADN (lo que hará favorecer la multiplicación celular), en el estímulo de la síntesis proteica y en el estímulo de los procesos respiratorios a nivel celular.

Aparte de este estímulo directo, el aumento de la circulación, aumento de temperatura y aumento de oxígeno en una zona del organismo, producen un efecto trófico muy importante, debido a que la sangre llega en más canti

dad, transportando una mayor riqueza de nutrientes a la zona y sobre todo una mayor riqueza en oxígeno, alimentando mejor a las células y retirando de ellas más eficazmente los catabolitos.

Todo ésto hace que los campos magnéticos tengan un efecto trófico general, por lo que se emplea en aquellos procesos en los que hay que estimular el trofismo. Se ha comprobado ya en algunas localizaciones concretas, por ejemplo, se ha visto experimentalmente que estimula la síntesis del ácido hialurónico, lo cual favorece la proliferación de fibroblastos y favorece todos los procesos de cicatrización. También favorece la neoformación capilar. En piel, por esta acción, está indicado en reparación de úlceras tróficas y quemaduras. También está indicado en lesiones musculares, lesiones nerviosas y en especial en las lesiones de hueso y cartílago.

Sobre el hueso, la Magnetoterapia actúa mediante el efecto trófico y el efecto piezoeléctrico que estimulan muy específicamente el metabolismo óseo, por lo que se indica la Magnetoterapia en las fracturas para formar los callos, en los retrasos de consolidación y en osteoporosis generalizadas o localizadas, entre otras.

Sobre el cartílago la Magnetoterapia actúa también por su efecto trófico y además por su efecto antiinflamatorio. El efecto trófico aparece por la proximidad del cartílago al hueso, ampliándose hasta él los efectos positivos de la Magnetoterapia sobre la reparación ósea. En cuanto al efecto antiinflamatorio, se experimenta a nivel del cartílago actuando beneficiosamente sobre los procesos inflamatorios del mismo.

3).- Efecto antiinflamatorio

El estímulo de la circulación conduce a un mayor aporte de sangre y por consiguiente a un aumento de la temperatura local, a un mayor aporte de nutrientes y a un mayor aporte de sustancias antiinflamatorias, bien de tipo bioquímico o humoral, tales como anticuerpos y gamma globulinas, o de tipo forme como leucocitos, neutrófilos y macrófagos fundamentalmente. Todo ésto hace que haya un efecto antiinflamatorio importante por acción de la Magnetoterapia.(119)

Además de lo anterior, que coincide con el efecto de algunos otros agentes físicos, como los infrarrojos, la onda corta, etc., hay algo más específico de la Magnetoterapia, que es un estímulo de la inmunidad, bajo dos aspectos; el estímulo de la inmunidad general, lo que llamamos estímulo de las defensas orgánicas o aumento inespecífico de defensas; y el estímulo directo a nivel de los leucocitos. Los leucocitos mejoran su función fagocitaria, presentando mejores índices cuando están bajo el influjo de la Magnetoterapia, todo lo cual contribuye a mejorar el efecto antiinflamatorio.

En toda inflamación subaguda o crónica la Magnetoterapia va a estimular la respuesta antiinflamatoria. Si ésto se une a que hay un estímulo de la inmunidad, se puede decir que la Magnetoterapia tiene un notable efecto antiinflamatorio.

4).- Efecto antiespasmódico

La Magnetoterapia actua sobre la fibra muscular

tanto estriada como lisa. El efecto trófico se demuestra de modo evidente sobre el músculo, debido a su abundante red circulatoria que provee el oxígeno y nutrientes necesarios (sobre todo glucosa) que necesita el músculo durante su actividad y que multiplican por 20 ó 30 su consumo de oxígeno en condiciones basales. Esta abundante circulación le convierte en uno de los mejores aceptantes del efecto trófico de la Magnetoterapia. (119).

De este efecto sobre los músculos se derivan algunas aplicaciones, como su utilización en las parálisis musculares. En el músculo paralizado falla el mecanismo de bomba que ejercen sus contracciones para que le llegue con abundante aflujo la sangre que necesita para su nutrición y con ésta le llega al músculo la glucosa y el oxígeno necesarios para su contracción. Si el músculo está paralizado carece de esta capacidad de bomba y no se puede aportar a sí mismo, por este mecanismo, los nutrientes que necesita. La Magnetoterapia en el músculo paralizado, obligadamente abre los capilares y hace llegar la sangre. Por ésto se indica la Magnetoterapia en las parálisis cuya etiología no sea una lesión irreversible del Sistema Nervioso, como las parálisis faciales a frígore, etc. Por otra parte en el músculo no paralizado, sino inmovilizado por yesos, etc. está indicada la Magnetoterapia para evitar la atrofia muscular.

Sobre la fibra muscular lisa la Magnetoterapia produce su relajación, y por tanto presenta un efecto antiespasmódico. Por ello está indicada en patologías que producen espasmos de órganos huecos y de arterias, como en el angiospasma, enfermedad de Reinaud, jaquecas vasomotoras, etc.

5).- Efecto analgésico

El dolor se puede clasificar en dolor superficial dolor profundo y dolor visceral u orgánico.

El dolor superficial generalmente está producido por agentes que irritan las terminaciones nerviosas sensibles de la piel y mucosas tales como variaciones térmicas, presión, sustancias químicas, electricidad, etc. Estos — agentes producen localmente unas sustancias que estimulan las terminaciones nerviosas y a este nivel el estímulo se transforma en un impulso de tipo eléctrico que recorre el nervio para ser vehiculado hacia la médula. Para que se transforme en impulso eléctrico el estímulo tiene que tener una intensidad determinada que se llama umbral del dolor. A la entrada de la médula la sensación dolorosa se encuentra con un filtro en las astas posteriores que necesita atravesar para seguir progresando. Por la médula sigue su recorrido hacia el cerebro donde llega finalmente a percibirse a nivel de la corteza cerebral. Parte importante dentro del mecanismo cerebral lo tienen las sustancias vinculadas a la transmisión de la sensación dolorosa, como son las endorfinas.

Teniendo en cuenta este breve esquema del dolor los principales puntos de acción de la Magnetoterapia para ejercer su efecto analgésico serían: 1) a nivel local reduciendo la inflamación y normalizando la eliminación de sustancias algógenas, 2) elevando el umbral del dolor en las terminaciones nerviosas libres y en los receptores periféricos, 3) interfiriendo el mensaje eléctrico (de variaciones del potencial de membrana) de los nervios sensitivos, 4) produciendo un bloqueo en el filtro medular, y

5) estimulando la producción de endorfinas cerebrales, — sustancias vinculadas a la disminución de la sensación do lorosa.

El dolor que denominamos profundo afecta a músculos, tendones, articulaciones, fascias y nervios. entre sus mecanismos de producción hay que indicar: la liberación de sustancias endógenas productoras del dolor, la is quemia y la disminución del umbral del dolor, mecanismos todos que conducen a la triada contractura-isquemia-dolor. La contractura persistente reduce la vascularización con lo que hay menos aporte de oxígeno y menos eliminación de catabolitos, que a su vez incrementan el dolor. También — la contractura produce tensión sobre el periostio en la zona de inserción, aumentando por esta causa el dolor.

La Magnetoterapia tiene una acción antiálgica — en este tipo de dolor, que parece fundamentarse en su acción vascular. Al producir vasodilatación capilar y arteriolar y proporcionar una sangre más rica en oxígeno, mejora la irrigación, aporta más nutrientes y retira catabolitos, volviendo a la normalidad a la zona dolorosa. Por otra parte actúa sobre las terminaciones nerviosas aumentando el nivel del umbral del dolor. (124).

En el dolor de tipo visceral la Magnetoterapia actúa mediante su efecto de relajación de la fibra del — músculo liso, produciendo un efecto antiespasmódico con lo que rompe el ciclo contractura-isquemia-dolor. Además de por el efecto antiespasmódico, actúa como analgésico — del dolor visceral por su acción vascular, ya expuesta — anteriormente.

6).- Efecto específico sobre el Sistema Nervioso Central

De forma empírica se vió que desde las primeras sesiones de Magnetoterapia el enfermo se quedaba más tranquilo y más relajado. Se recogieron abundantes experiencias de este hecho, por ejemplo, pacientes que eran tratados con Magnetoterapia de afecciones óseas, articulares, de piel, etc. en la cabeza, y que concomitantemente eran enfermos con insomnio, irritables, ansiosos o con otras alteraciones psíquicas, al ser tratados de aquella afección orgánica mejoraban notablemente de su trastorno, desapareciendo el insomnio, la irritabilidad, etc. De estas experiencias se derivó la utilización específica para estos procesos. En Psiquiatría, se ha utilizado, entre otros, en el síndrome ansioso, para el síndrome depresivo, para el stress y para el insomnio. (119).

Para explicar este fenómeno hay dos hipótesis distintas, una es la de la acción directa sobre el SNC, según la cual la Magnetoterapia, que por sus características físicas es una onda con una frecuencia de 50 a 100 Hz, actúa como las corrientes que se usaron en electroterapia como hipnóticas, que presentan un ritmo muy parecido al de la Magnetoterapia. Es un ritmo monótono, continuado, sobre el cerebro, que puede de por sí implicar una hipnosis, un sueño, y por tanto un estado de relajación. La otra hipótesis, que parece la más acertada es que la Magnetoterapia excita la producción de ciertas sustancias, sobre todo de endorfinas. Esto tiene su importancia en cuanto a la utilidad de la Magnetoterapia para el tratamiento de estados de drogadicción. La última posibilidad de explicación es que la Magnetoterapia es un agente físico relajante muscular e hipotensor y por esta causa es un agente tranquilizante.

F A R M A C O S

A N T I I N F L A M A T O R I O S

Fármacos antiinflamatorios

Los fármacos antiinflamatorios son sustancias capaces de inhibir total o parcialmente los procesos inflamatorios experimentales agudos -eritema, edema, exudación- y crónicos -granulomas- en animales de experimentación (125, 126, 127).

En el hombre la acción antiinflamatoria se observa en cualquier proceso inflamatorio, pero especialmente en los procesos reumáticos crónicos de tipo inflamatorio como la artritis reumatoide, en la que no sólo disminuye el dolor, sino también la tumefacción y la rigidez articular.

Los fármacos antiinflamatorios pueden dividirse en dos grandes grupos, los esteroideos y los no esteroideos

- Antiinflamatorios esteroideos -

De la corteza suprarrenal se obtuvieron en 1927 extractos adrenocorticales activos de animales. De estos extractos de la corteza suprarrenal se han aislado una serie de principios activos que son los corticoides o corticoesteroides. Actualmente estos principios activos se obtienen por síntesis; pueden clasificarse en dos grupos principales, los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

Los mineralocorticoides actúan de forma preponderante sobre el metabolismo inorgánico, sobre todo del -

sodio, aunque no existe exclusividad pues algunos compuestos tienen actividad glucocorticoide. La hormona mineralocorticoide natural más potente es la aldosterona.

Los glucocorticoides poseen una acción preponderante reguladora del metabolismo orgánico, especialmente de los hidratos de carbono. Sin embargo actúan también sobre el metabolismo de las proteínas y lípidos y poseen una acción reguladora sobre el metabolismo de los electrolitos. También tienen una acción antiinflamatoria de mucha mayor importancia farmacológica y terapéutica; son esteroides antiinflamatorios. En la corteza suprarrenal se encuentran glucocorticoides como la corticosterona, que no se emplea en terapéutica, la cortisona y la hidrocortisona.

Con el fin de disminuir la actividad mineralocorticoide y aumentar la actividad antiinflamatoria se ha modificado la estructura química de la cortisona y de la hidrocortisona, lo que se ha conseguido por deshidrogenación, por metilación y por fluoración.

La deshidrogenación de la cortisona y de la hidrocortisona da lugar a los derivados respectivos prednisona y prednisolona.

La metilación de los compuestos anteriores aumenta la actividad glucocorticoide y antiinflamatoria y reduce considerablemente la actividad mineralocorticoide hasta desaparecer prácticamente. Con esta metilación se da lugar a las drogas meprednisolona y metilprednisolona derivados respectivos de la cortisona y de la hidrocortisona.

La fluoración aumenta considerablemente la actividad de los glucocorticoides. Si dicha fluoración se efectúa en la prednisolona no sólo aumenta la potencia glucocorticoide y antiinflamatoria sino que desaparece prácticamente la acción mineralocorticoide. Las drogas correspondientes son la fluprednisolona, la triamcinolona, la dexametasona y betametasona, compuestos a la vez metilados y fluorados que poseen una potencia muy superior a los anteriores.

La doble fluoración de la prednisolona aumenta considerablemente la acción antiinflamatoria dando lugar a preparados que sólo se usan para aplicación local.

Acción.-

Los glucocorticoides suprimen la respuesta inflamatoria de los tejidos, especialmente del tejido conectivo, ante los agentes irritantes, infecciosos y agresivos. Esta acción antiinflamatoria puede demostrarse en los animales de experimentación en los que son capaces de suprimir las inflamaciones agudas y crónicas. La vasodilatación o hiperemia, la exudación y la infiltración leucocitaria disminuyen de intensidad. Los corticoides inhiben la formación de fibroblastos (128), el tejido de granulación y el depósito de sustancia fundamental del tejido conectivo con preservación del tejido epitelial y del endotelio capilar, es decir, que se retrasa el proceso de cicatrización.

Los glucocorticoides son drogas antiinflamatorias muy potentes, inhiben todo tipo de inflamación, tanto las

deseables o útiles (mecanismo de defensa), como las indeseables o inútiles (129). Esta acción antiinflamatoria — puede ser beneficiosa en ciertos casos y no serlo en otros ya que impide la formación de la barrera fibroblástica, — línea natural de defensa contra la invasión de los tejidos adyacentes por el agente agresivo y que se opone a la generalización del proceso. Así, una úlcera gastroduodenal puede agravarse y aun perforarse, una tuberculosis agravarse o una queratitis herpética extenderse (130, 131). Dosis elevadas impiden la curación de las heridas.

Los glucocorticoides con mayor penetración local, aplicados sobre la piel producen vasoconstricción, — (132) que es en parte responsable de la acción antiinflamatoria.

En cuanto al modo de acción antiinflamatorio, — debe señalarse que se ejerce directamente sobre los tejidos y no sobre la causa de la inflamación (133). Se trata de una acción supresiva, y si se interrumpe el medicamento se produce una recaída de los síntomas y aún un "rebote", a menos que la enfermedad causal haya curado espontáneamente.

- Antiinflamatorios no esteroideos -

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos muy activos que inhiben total o parcialmente los procesos inflamatorios.

Es difícil hacer una clasificación de este grupo de medicamentos, porque son diversos los conceptos que pueden valorarse a la hora de realizarla. Basándonos en su estructura química los podríamos clasificar del siguiente modo:

- Acido acetil salicílico y derivados
- Pirazolónicos
 - . Dhipirona
 - . Fenilbutazona
 - . Aminopirina
- Derivados del para-amino-fenol
 - . Fenacetina
 - . Paracetamol
- Derivados indólicos
 - . Indometacina
 - . Bencidamina
- Derivados antranílicos
 - . Acido mefenámico
 - . Acido flufenámico
- Derivados fenilacéticos
 - . Alclofenaco
 - . Bufexamaco
 - . Diclofenaco
- Derivados del ácido fenilpropiónico
 - . Fenbufén
 - . Fenoprofén
 - . Flurbiprofén
 - . Ibufenac
 - . Ibuprofén
 - . Ketoprofén
 - . Naproxén

Los estudios cuantitativos experimentales en — los animales demuestran (134, 135, 136) que la potencia — antiinflamatoria relativa de las distintas drogas de este grupo varía con el método y la estructura implicada.

Característica común a todos los fármacos de — este grupo es la incidencia bastante frecuente de la aparición de efectos secundarios. Cuando se administran estos productos se debe estar atento a su toxicidad, sobre todo la gastrointestinal, la hepática, la neurológica, sobre la hematopoyesis y sobre el funcionalismo renal. Algunos antiinflamatorios pueden interactuar con otros fármacos — por desplazamiento de los puntos de fijación a las protei nas plasmáticas. Debido a su posible toxicidad sobre la — médula ósea las indicaciones de la fenilbutazona han sido limitadas a la gota y a la espondilitis anquilopoyética.

Acción.—

Recientemente se ha mostrado renovado interés — en la cuestión de como actúan las drogas antiinflamato-- rias no esteroideas. En 1960 se tenía el concepto de que los antiinflamatorios no esteroideos actuaban a través — del sistema del AMPcíclico, quizá por inhibición de la — fosfodiesterasa.

En 1971, Vane (137) enunció su hipótesis en la que decía que todos los antiinflamatorios no esteroideos eran potentes inhibidores de la producción de prostaglan-- dina. Basado en que la única acción que estos agentes te-- nían en común era la inhibición de la producción de pros-- taglandina, supuso que debía ser esta la responsable de —

sus propiedades antirreumáticas o antiinflamatorias.

El modelo propuesto y generalmente aceptado de la actuación de los antiinflamatorios no esteroideos en la artritis reumatoide es el que exponemos a continuación. En este modelo la clave fisiopatológica es la acumulación de linfocitos en el líquido sinovial en respuesta a un estímulo aún desconocido y a una predisposición genética. Grandes cantidades de factor reumatoide entre otras inmunoglobulinas son producidas por esos linfocitos, conduciendo a la formación local de inmunocomplejos. A su vez, esto causa la activación del complemento produciéndose la migración de células inflamatorias hacia el foco. Estas células inflamatorias, monocitos y leucocitos polimorfonucleares, producen una variedad de enzimas degradativas, así como también aniones superóxidos, lo que conduce a la destrucción de los tejidos. Además, las células inflamatorias producen prostaglandinas, las que según la hipótesis de Vane son las responsables del dolor y la inflamación. Resumiendo, en la artritis reumatoide hay por una parte dolor e inflamación y por otra destrucción de los tejidos.

Si los antiinflamatorios no esteroideos actúan inhibiendo la producción de prostaglandina (al interferir la actuación de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico), ésta no actuará sobre la producción de enzimas degradativas como la colagenasa, elastasa, etc., ni sobre la producción de aniones superóxidos por parte de los monocitos y polimorfonucleares. De aquí se desprende la conclusión de que los antiinflamatorios no esteroideos son meramente paliativos, actuando sobre los síntomas de la artritis reumatoide, dolor e inflamación, pero no curativos ya que no actúan sobre el mecanismo fisiopatológico -

de la destrucción de los tejidos. Investigaciones posteriores, aunque no cambian la hipótesis de Vane, sugieren que las prostaglandinas, además de causar dolor e inflamación, están íntimamente relacionadas con el proceso de destrucción de los tejidos en varias de sus etapas.

La PGE tiene un efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica (138) y también inhibe la secreción de ácido clorhídrico (139). Según esto los antiinflamatorios no esteroideos son tóxicos para esta mucosa ya que actúan inhibiendo la producción de prostaglandina. De aquí se desprende otra conclusión, que la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos no puede ser separada de su eficacia, ya que toxicidad y eficacia dependen del mismo mecanismo de acción. Por ello, en la misma proporción en que un antiinflamatorio no esteroideo es eficaz, así es su toxicidad y viceversa.

En 1971 Zurier y Quagliata (140) opusieron objeciones a la hipótesis de Vane. Publicaron que la inyección de PGE reducía sustancialmente la inflamación en ratas con artritis reumatoide. Según otros estudios se postuló que el mayor metabolito proinflamatorio del ácido araquidónico no eran las prostaglandinas clásicas sino los compuestos intermedios inestables (141). Debido a la inestabilidad de los compuestos esta hipótesis es imposible de probar.

El mayor afianzamiento de la hipótesis de Vane es que cada nuevo antiinflamatorio no esteroideo descubierto realizaba el mismo efecto inhibiendo la ciclooxigenasa. Además el relativo orden de potencia en la inhibición de la ciclooxigenasa tenía relación paralela a la potencia -

antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroideos. La inhibición de la ciclooxigenasa no es la única acción de esas drogas, ya que todos los antiinflamatorios de esta clase inhiben la 15- y la 11-lipooxigenasa (142, 143), — dos vías metabólicas del ácido araquidónico descubiertas recientemente. La vía de las lipooxigenasas produce leuco trienos. Muchas propiedades antirreumáticas de los antiin~~flamatorios~~ no esteroideos pueden ser secundarias a la in~~flamatorios~~ hibición de la 11- o 15-lipooxigenasa. Además de la inhi~~flamatorios~~ bición de estas enzimas los antiinflamatorios no esteroi~~flamatorios~~ deos pueden tener otras propiedades. La indometacina es — un potente inhibidor del AMPcíclico dependiente de pro~~flamatorios~~ teinquinasa.

Hay trabajos de investigación que sugieren que las prostaglandinas juegan un papel central en la desrregulación inmunológica existente en la artritis reumatoide. Parece probarse que varias acciones de la prostaglandina pueden jugar un papel no sólo en la aparición de dolor e inflamación, sino también en la destrucción de los tejidos en la artritis reumatoide. La liberación de colagenasa de los monocitos es estimulada por PGE (144). Además la PGE es necesaria a la colagenasa para causar reabsorción ósea (145), siendo esta acción similar a la del factor de acti~~flamatorios~~ vidad osteoclástica (146). Además de actuar en la libera~~flamatorios~~ ción y acción de enzimas degradativas, la PGE estimula a los linfocitos a producir factor reumatoide. En estudios in vitro se ha demostrado que cuatro antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, carprofen, piroxicam e ibuprofén) inhiben la producción del factor reumatoide IgM (147). La prostaglandina produce en los cultivos de linfocitos — estímulo para la producción de factor reumatoide, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos por desplazamien~~flamatorios~~

to de la prostaglandina E del sistema, inhiben la producción de este factor.

Otros estudios experimentales realizados muestran que la PGE estimula la producción del factor reumatoide IgM por inhibición selectiva de las células T-supresoras. Las células B fabrican factor reumatoide y las células T-helper las asisten en este trabajo. Las células T-supresoras normalmente interfieren a las células T-helper resultando la no producción de autoanticuerpos. La PGE producida por los monócitos en el cultivo inhibe la actividad de las células T-supresoras que dejan de impedir la producción de autoanticuerpos, formándose éstos. Los inmunocomplejos formados cuando los factores reumatoides se combinan con IgG estimulan los monocitos para producir más PGE. Cuando se añade al sistema un antiinflamatorio no esteroideo, se interfiere la producción de PGE, permitiendo a las células T-supresoras desarrollar su actividad e interferir la función de las células T-helper resultando una disminución en la producción del factor reumatoide.

Esta hipótesis fue probada mediante un estudio realizado con 20 pacientes aquejados de artritis reumatoide a los que se administró un antiinflamatorio no esteroideo antes de empezar el estudio. Durante el mismo se retiraron los antiinflamatorios no esteroideos y los sujetos tomaron placebo durante dos semanas. En todos los casos el nivel de factor reumatoide en suero se incrementó. Cuando los antiinflamatorios no esteroideos eran restituidos en esos pacientes el nivel de factor reumatoide decrecía a línea base (148, 149). En resumen podemos decir que los antiinflamatorios no esteroideos por bloqueo de la produc

ción de PGE, puede parcialmente corregir un disturbio inmunológico básico en pacientes con artritis reumatoide.

Además de lo anteriormente expuesto se han realizado estudios de investigación que demuestran que las drogas antiinflamatorias no esteroideas por descenso del nivel de PG en el foco de inflamación, interfieren en varios y diferentes pasos en la patogénesis de la artritis reumatoide. Por ejemplo se han hecho estudios sobre los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos en la migración de las células inflamatorias. Dawson (150) publicó que el benoxiprofén y el ibuprofén inhibían la quimiotaxis de los monocitos in vitro, así como la indometacina y el naproxén y los salicilatos no lo hacen. También estableció las diferencias de los efectos de varios antiinflamatorios no esteroideos en la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares, demostrando que varios antiinflamatorios no esteroideos producen una inhibición significativa pero la indometacina no lo hace. Muchos estudios muestran que algunos antiinflamatorios no esteroideos a concentraciones terapéuticas inhiben la migración de leucocitos — polimorfonucleares o monocitos, o ambos, tanto in vitro — como in vivo. Ford-Hulchinson (151) mostró que la administración de uno de cada tres antiinflamatorios no esteroideos a la rata decrecía la migración de los leucocitos — hacia el foco inflamatorio.

Además de la inhibición de la migración de las células, los antiinflamatorios no esteroideos afectan la función de las células inflamatorias, por ejemplo, inhiben la producción de colagenasa de los monocitos por la disminución de PGE (152) que producen. Smith (153, 154) — publicó que algunos, aunque no todos, los antiinflamato—

rios no esteroideos inhiben las enzimas lisosomiales liberadas de neutrofilos de conejo estimulados con zymosan in vitro. Otros investigadores publicaron conclusiones similares (155, 156). Mc Gregor (157) demostró que la administración de antiinflamatorios no esteroideos a sujetos normales produce, en presencia de una temperatura estable, macromoléculas en plasma que inhiben la adhesión de granulocitos.

Flurbiprofén.-

Flurbiprofén es un compuesto químico que posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. No posee propiedades glucocorticoides. Es incoloro, cristalino y soluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

Se han realizado diversos estudios sobre algunas de las propiedades farmacológicas del ibufenac (158), ibuprofén (159) y de otros ácidos derivados del ácido fenilpropiónico (160), todos los cuales son agentes antiinflamatorios no esteroideos con probada actividad antirreumática. La valoración de un gran número de compuestos de esta serie química mostró que el más efectivo era el flurbiprofén (161). Estos estudios de investigación se han realizado con el objeto de conocer las propiedades farmacológicas de este compuesto en cuanto a sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

En relación a los primeros se han hecho estudios tales como la evaluación de: 1) el eritema provocado con rayos ultravioletas en cobayas tratados previamente con flurbiprofén (162); 2) el edema inducido por carragenina -

en la pata de la rata (163); 3) la permeabilidad capilar - en el peritoneo del ratón (164) y la artritis provocada - en la rata (165).

Con los anteriores estudios se ha demostrado, en el caso del eritema por ultravioletas que la curva de dosis-respuesta para el flurbiprofén es claramente distinta a la del ácido acetil salicílico, droga utilizada para - comparación, y también distinta a la del ibufenac e ibuprofén. Los valores obtenidos fueron 21, 0,4 y 0,21 mg/K para ibufenac, ibuprofén y flurbiprofén respectivamente, y 59 mg/K para el ácido acetil salicílico (165).

En la valoración del edema inducido con carragenina el efecto de flurbiprofén está por debajo del efecto del ácido acetil salicílico, pero hay que hacer notar que en comparación con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos es algo más elevado. El ácido acetil salicílico en este modelo de inflamación produce una reducción de la inflamación del 70%, otros agentes antiinflamatorios - no llegan más que hasta el 50%, mientras que flurbiprofen consigue una reducción del 52% (163).

En la evaluación del aumento de la permeabilidad capilar en el peritoneo del ratón, realizada con una técnica descrita por Whittle (164), se ha visto que el flurbiprofén es un potente inhibidor de esta reacción. Una vez más la diferencia a su favor en la curva de dosis-respuesta comparada con ácido acetil salicílico es muy marcada, siendo necesaria para reducir esta reacción en un 25% una dosis de 0,6mg/K de flurbiprofén, frente a una dosis de 150 mg/K de ácido acetil salicílico (165).

En la artritis provocada en la rata los efectos de flurbiprofén, comparándolos con los de la fenilbutazona e indometacina son diferentes según se trate de una artritis en desarrollo o una artritis establecida. El flurbiprofén en la artritis en desarrollo es menos efectivo que los otros dos antiinflamatorios, mientras que en la establecida es más potente (165).

En relación a los efectos analgésicos se han hecho estudios en los que se ha evaluado el dolor en: 1) sufrimiento algico en ratones, inducido con acetil-colina, (159); 2) umbral del dolor en la pata de la rata normal e inflamada (166) y 3) dolor por agresión térmica en el ratón (159).

Con estos estudios se ha demostrado en el caso del sufrimiento inducido con acetil-colina que el flurbiprofén produce una inhibición significativa de la respuesta algica a dosis extremadamente bajas, de 0,04 mg/K (159)

En el caso del umbral del dolor en la pata normal e inflamada se evidencia una respuesta muy suave para el flurbiprofén en la pata inflamada y un efecto analgésico significativo sobre la pata normal. Estos efectos diferentes en la pata normal e inflamada son típicos de analgésicos periféricos, e indica que el flurbiprofén es un analgésico de acción periférica (159).

El dolor provocado por agresión térmica es un método de diferenciación entre analgésicos periféricos y centrales. En el caso de analgésicos de acción central se evidencia una marcada actividad analgésica, mientras que

los analgésicos de acción periférica son solamente de efecto leve. Los resultados de los experimentos con flurbiprofén y codeína reafirman que el flurbiprofén es analgésico periférico ya que su respuesta es muy leve al compararla con la codeína. En experimentos hechos con otro método en el que no se diferencia entre la actividad periférica y central, el flurbiprofén es al menos 20 veces más potente que la codeína.

En cuanto al efecto antipirético, se demostró mediante un método que producía hipertermia por la inyección de una suspensión de levadura. Se determinaron las temperaturas 17 horas más tarde; los antiinflamatorios se administraron entonces por vía oral y las temperaturas registradas de nuevo 1, 2 y 4 horas después. La reducción de la temperatura demostró que el flurbiprofén es un antipirético muy potente. En experimento paralelo se administró a ratas sin fiebre dosis muy altas de flurbiprofén no registrándose en ningún caso hipotermia (158).

Un modelo para estudiar la acción antiinflamatoria de drogas en la rata ha sido desarrollado utilizando implantación subcutánea de cubos de poliuretano impregnados con un irritante (159). La ventaja particular de este modelo es que el fluido y las fases celulares de la inflamación pueden ser analizados separadamente. El resultado de estos estudios sobre la inflamación aguda, una vez revisados los efectos de numerosas drogas antirreumáticas, es que el flurbiprofén es extremadamente efectivo en la supresión tanto de fluidos como de la fase celular de la inflamación. En este modelo fue comparable con la prednisolona (159).

PLANTEAMIENTO

DEL PROBLEMA

Las adherencias peritoneales postoperatorias - han constituido, desde que se comenzaron a realizar laparotomías, la gran complicación postquirúrgica con la que se han encontrado los cirujanos, complicación de carácter grave, porque aunque no en todos los casos, sí en algunos ha producido síndromes de obstrucción intestinal que han obligado a la reintervención, llegando en ocasiones la gravedad a producir la muerte del paciente. En otros casos las adherencias peritoneales postoperatorias pueden pasar inadvertidas clínicamente a lo largo de la vida del portador, pero los síndromes dolorosos y pseudooclusivos son consecuencias frecuentes.

Haciendo el estudio patogénico hemos visto que el sustrato inicial de la formación de adherencias peritoneales postoperatorias es la reacción inflamatoria, por los fenómenos que lleva consigo, como es la exudación fibrinosa producida a consecuencia del aumento de permeabilidad capilar, el retardo o éstasis del riego sanguíneo por la vasodilatación de arteriolas y capilares, con el consiguiente menor aporte de oxígeno a los tejidos (circunstancia importante para impedir la fibrinolisis), y la infiltración leucocitaria y participación celular extraleucocitaria, como es el fibroblasto que aparece en los tejidos inflamados y que por medio del factor tisular es capaz de activar la vía extrínseca de la coagulación, transformando el fibrinógeno en fibrina y estabilizándola por su adhesión a ella.

Por otra parte, la magnetoterapia es un procedi

miento terapéutico que se está utilizando cada vez con — mayor frecuencia en los últimos años, ya que cada día se ponen de manifiesto con mayor evidencia lo beneficioso de sus resultados en un gran número de procesos patológicos, en especial de tipo inflamatorio. A esta eficacia terapéutica sobre muy diversas patologías se une su carácter indoloro y su completa inocuidad, ya que se trabaja siempre con campos magnéticos de intensidad muy inferior al nivel de efectos secundarios indeseables, de forma que solo pueden presentar contraindicaciones en enfermos con marcapasos cardiacos implantados, con diabetes o en estado de — gravidez.

Teniendo como base todo lo anterior, es decir, que el sustrato inicial de la formación de la adherencia peritoneal postoperatoria es la reacción inflamatoria y — que por otra parte la Magnetoterapia tiene un efecto anti inflamatorio importante, es por lo que hemos tratado de — aunar ambas circunstancias en el presente trabajo, empleando la Magnetoterapia como procedimiento profiláctico — para la prevención de la formación de estas adherencias — en el postoperatorio de los pacientes laparotomizados. — Igualmente hemos hecho un estudio sobre los efectos de un antiinflamatorio no esteroideo, el Flurbiprofén, en esta profilaxis.

A continuación expondremos un trabajo de investigación animal, realizado con ratas Wistar en las que a través del método de Thomas se ha inducido la formación — de adherencias peritoneales postoperatorias. Las ratas se han sometido a continuación a la acción del fármaco antiinflamatorio Flurbiprofén y a la acción de la Magnetoterapia. Se plantearon diversos grupos, en el caso del antiin

flamatorio, con la misma dosis en cada uno de ellos, pero con diversos tiempos de supervivencia tras la intervención y la administración del fármaco, y en el caso de la Magnetoterapia con distintos tiempos de irradiación y de supervivencia tras la intervención quirúrgica. Finalmente se sacrificaron para comprobar en la necropsia el resultado de estos procedimientos terapéuticos en la prevención de la formación de las adherencias peritoneales, comprobación realizada mediante observación macroscópica y microscópica; la macroscópica valorada según la clasificación de Knightly y la microscópica según técnicas histológicas.

Como punto final del presente trabajo, estableceremos las conclusiones principales que se desprenden de nuestro estudio y que tienden a destacar el papel de esta terapéutica como tratamiento profiláctico para evitar esta importante complicación de las laparotomias, de enorme interés tanto para los pacientes que han de ser sometidos a cirugía abdominal como para el cirujano que realice la intervención.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Material.-

En el presente estudio experimental hemos utilizado una serie de elementos materiales propios, además de la colaboración del Servicio de Animales que nos ha cedido sus quirófanos experimentales para que pudiéramos realizar allí nuestro trabajo, y del Departamento de Anatomía Patológica en el que se ha hecho el estudio microscópico en orden a valorar la intensidad de la inflamación provocada, sustrato de las adherencias (Servicio y Departamento, ambos de la Facultad de Medicina de Sevilla)

Los elementos materiales a los que nos hemos referido son los siguientes:

- Animales de experimentación.-

Los animales utilizados en nuestro estudio han sido ratas de raza Wistar, hembras, de tres meses de edad aproximadamente y de 200 a 250 gr de peso, alimentadas — con pienso especial y aisladas en jaulas metálicas en grupos de seis ratas.

- Aparato de Magnetoterapia.-

El estudio se ha realizado con un aparato de — Magnetoterapia "Biotesta 50", de fabricación española que consta de un generador y un aplicador en forma de sole--noide.

El generador posee un gabinete de aluminio con unas dimensiones de 250 mm de ancho, 360 mm de largo y —

160 mm de alto, y un peso aproximado de siete kilos. Tiene en su frontal tres mandos, uno que es el conmutador de potencias, con selección de 38, 45 y 52 Gauss, otro mando que es el selector de tiempo, con tres alternativas, 10, 20 y 30 minutos, y otro que es el pulsador de paro y marcha

Está alimentado con corriente alterna de 220 v, aislado de la red mediante un transformador y protegido por un fusible.

El aparato posee un temporizador que corta la emisión al cumplirse el tiempo de terapia previamente seleccionado.

El solenoide tiene un diametro interior de 350 mm y un largo de 260 mm con un acabado de metacrilato opaco en su exterior. La onda que emite es de forma sinusoidal de 50 Hz de frecuencia base acompañada de armónicos.

- Fármaco antiinflamatorio.-

El fármaco utilizado es el Flurbiprofén, agente antiinflamatorio no esteroideo. Se acepta de forma general que los fenómenos típicos de la inflamación están relacionados con la presencia de Prostaglandinas, las cuales actúan tanto directamente como sensibilizando los tejidos para la acción de otros mediadores bioquímicos.

El Flurbiprofén es un potente inhibidor de la prostaglandín-sintetasa y por ello, al actuar previniendo la formación de Prostaglandinas, reduce o anula los fenómenos inflamatorios.

- Anestesia Ketolar (Clorhidrato de Ketamina).-

Anestésico general de acción rápida con anestesia profunda y conservación del reflejo faríngeo-laríngeo y estímulo cardiorrespiratorio.

Produce una anestesia disociada interrumpiendo selectivamente las vías de asociación cerebral antes de provocar bloqueo sensorial. Deprime selectivamente el sistema talamocortical antes de bloquear los centros cerebrales y el sistema activador reticular y límbico.

Su forma de presentación es en viales de 10 cc de solución, lo que permitía dosificar con facilidad la cantidad de anestésico según el peso de la rata.

- Material quirúrgico.-

Bisturí, tijeras, pinzas, porta, agujas, sedas de sutura, gasa y demás material quirúrgico necesario para realizar una laparotomía en la rata. Destacando como fundamental para seguir el método, que exponaremos, para provocar la adherencia peritoneal, la pinza de Kelly.

- Caja para contener las ratas durante la radiación.-

Caja rectangular de plástico de consistencia rígida y resisténte, de dimensiones apropiadas para que cupiera en el espacio interior del solenóide, donde se introducirían seis ratas simultaneamente para poderlas así someter al tratamiento con Magnetoterapia de forma conjunta a todas las de un determinado grupo.

Método.-

- Técnica quirúrgica.-

Como método para provocar una inflamación aguda controlable e inducir la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, se utilizó el método de Thomas, - que consiste en la realización de una laparotomía, mediante incisión media abdominal abriendo piel y peritoneo, - tracción del paquete intestinal, localización del ciego y frotamiento del mismo con gasa esteril (traumatismo mecánico) hasta dejar una superficie deslustrada y un punteado equimótico, a lo que se añade pinzamiento durante un minuto con pinza de Kelly para provocar una isquemia que aumenta las condiciones inflamatorias y que favorece la formación de la adherencia. Posteriormente se vuelve a introducir el paquete intestinal y se cierra la incisión operatoria en dos planos, primero peritoneo y después músculo y piel.

La intervención en el animal se realizaba en ambiente quirúrgico y bajo anestesia general, con Ketolar. Este anestésico se administró mediante inyección intramuscular en la pata trasera del animal; siendo la dosis aplicada la equivalente a 80 mg/Kg. Al tener la rata un peso de 250 gr, se administraban 20 mg (0,2 cc de una solución que contenía 100 mg/ml) utilizándose jeringuillas de insulina para inyectarla.

- Establecimiento de grupos.-

El presente trabajo fue llevado a cabo empleando

un total de 150 ratas Wistar adultas.

El lote de 150 ratas fue dividido en cinco grupos, cuatro de 36 ratas y otro de 6, designando este último como grupo 0.

Los grupos de 36 ratas se designaron como T, M A y AM, según fueran:

T - testigo

M - tratado con Magnetoterapia

A - tratado con fármaco antiinflamatorio

AM - tratado con ambos métodos

Estos grupos fueron a su vez divididos en seis subgrupos de 6 ratas cada uno dándoseles el subfijo 3, 5, 7, 10, 14 y 21, según fueran a ser sacrificados a los 3, 5, 7, 10 ó 21 días después de la intervención. De tal forma que:

Grupo T.-

Subgrupo T₃.- Animales a los que se les realizó una laparotomía, se les provocó la adherencia peritoneal, no se le trató con ningún método antiinflamatorio y se les sacrificó a los 3 días después de la intervención.

Subgrupos T₅, T₇, T₁₀, T₁₄ y T₂₁.- Igual que el subgrupo anterior pero no sacrificándoseles hasta los 5, 7, 10, 14 ó 21 días, respectivamente después de la intervención.

Grupo M.-

Subgrupo M₃.- A estos animales se les realizó -

la intervención quirúrgica, se les provocó las adherencias peritoneales y se les sometió a irradiación con Magnetoterapia como procedimiento antiinflamatorio durante tres días, sacrificándoseles a los 3 días de la intervención.

Subgrupos M₅, M₇, M₁₀, M₁₄ y M₂₁.- Igual que el subgrupo anterior, con la diferencia de que se les dejó vivir hasta los 5, 7, 10, 14 ó 21 días, respectivamente, después de la intervención.

Grupo A.-

Subgrupo A₃.- Integrado por 6 animales, como to dos los subgrupos, a los que se les realizó la laparotomía se les provocó la adherencia peritoneal y se les administró un fármaco antiinflamatorio, en una sola dosis, después de la intervención, sacrificándoseles a los 3 días de la intervención.

Subgrupos A₅, A₇, A₁₀, A₁₄ y A₂₁.- Igual que el subgrupo anterior, pero no sacrificandolos hasta los 5, 7, 10, 14 ó 21 días, respectivamente, después de la intervención.

Grupo AM.-

Subgrupo AM₃.- A los animales de este subgrupo se les intervino quirúrgicamente, se les manipuló el intestino para provocar las adherencias peritoneales, se les sometió a irradiación con Magnetoterapia durante tres días, además de administrar el mismo día de la intervención una dosis del fármaco antiinflamatorio empleado en -

nuestro estudio, dejándolos vivir durante 3 días, al cabo de los cuales se sacrificaron.

Subgrupos AM₅, AM₇, AM₁₀, AM₁₄ y AM₂₁.- Igual - que los subgrupos anteriores pero dejándolos vivir hasta los 5, 7, 10, 14 ó 21 días de la intervención.

Grupo 0.-

Animales sometidos a intervención quirúrgica en las mismas condiciones que los demás grupos estudiados, - en cuanto a anestesia aplicada, ambiente quirúrgico, etc. pero realizándoseles una laparotomía blanca, es decir, - abriéndoles el abdomen y sin manipularles el intestino - volverlos a cerrar. A este grupo se les dejó vivir 21 días

Técnica de tratamiento con Magnetoterapia.-

La técnica que se ha seguido para administrar - la radiación magnética a los animales de nuestro estudio es la siguiente:

Una vez intervenido el animal y en el postoperatorio inmediato, se depositaba en una caja de plástico, - junto con las restantes ratas de su subgrupo, es decir, - en total seis ratas. Esta caja tenía unas dimensiones apropiadas para dar cabida holgadamente a los seis animales y para entrar ajustadamente en el espacio interior del sole noide. El plástico es un material paramagnético, esto -- quiere decir que es una sustancia que se deja atravesar - normalmente por el campo magnético, sin acaparar o rechazar las líneas de fuerza de este campo. Esta circunstan-

cia nos permitió utilizar el plástico como habitáculo para contener los animales durante su tratamiento.

La dosis de Magnetoterapia aplicada ha sido de 52 Gauss durante 30 minutos, administrándose a los animales una sesión en el postoperatorio inmediato, otra a las 24 horas de la intervención y otra a las 48 horas; en total tres sesiones.

Una vez terminada la sesión las ratas eran devueltas a sus jaulas sin presentar ninguna alteración en su comportamiento.

- Técnica del tratamiento con el fármaco antiinflamatorio.-

El antiinflamatorio utilizado ha sido el Flurbiprofén, administrado por vía parenteral mediante inyección intramuscular en la pata trasera izquierda del animal.

La dosis aplicada era la equivalente a 1,2 mg/Kg. Al tener el animal un peso de 250 gr se administraban 0,3 mg de Flurbiprofén en solución de suero fisiológico, siendo el volumen de la inyección de 0,5 cc. Esta dosis se administraba de una sola vez y como dosis única del tratamiento en el postoperatorio, una vez que el animal se había recuperado de la anestesia.

Después de administrado el fármaco se depositaba el animal en su jaula junto a los otros animales de su subgrupo hasta cumplirse el tiempo de supervivencia previsto para ellos

- Técnica de examen y obtención de muestras.-

Al cumplirse el tiempo de supervivencia previsto en cada subgrupo tras la intervención quirúrgica, los animales se sacrificaban por denervación medular a nivel de la articulación occipito-atloidea.

Posteriormente se realizaba la necropsia abriendo ampliamente la cavidad abdominal mediante dos incisiones en los flancos y otra en la base del abdomen, levantando el delantal en que había quedado convertida la pared abdominal con gran cuidado para no romper las posibles adherencias que se hubiesen producido entre las vísceras y la línea de sutura.

Una vez abierta la cavidad abdominal se procedía al examen de su interior observando sistemáticamente si existían adherencias, bien entre la pared abdominal y las vísceras o de éstas entre sí. Después de la observación se pasaba a traccionar de ellas para comprobar el grado de firmeza de las adherencias, para, según éste, poder posteriormente clasificarlas en la clasificación de Knightly.

Una vez hecha la observación descrita se procedía a la toma de muestras extrayendo la brida adherencial con los fragmentos de la zona donde se implantaban o bien, en su caso, amplios fragmentos de las asas intestinales o de las vísceras abdominales adheridas. La muestra extraída se lavaba, especialmente si era una sección de intestino, en este caso se abría previamente por la zona donde no hubiera adherencia y se limpiaba de su contenido. Posteriormente se sumergía en formol al 10% para su conservación y fijación, para más tarde poder estudiarlas histológicamente



Foto 1.- Frotamiento con gasa de la superficie del ciego

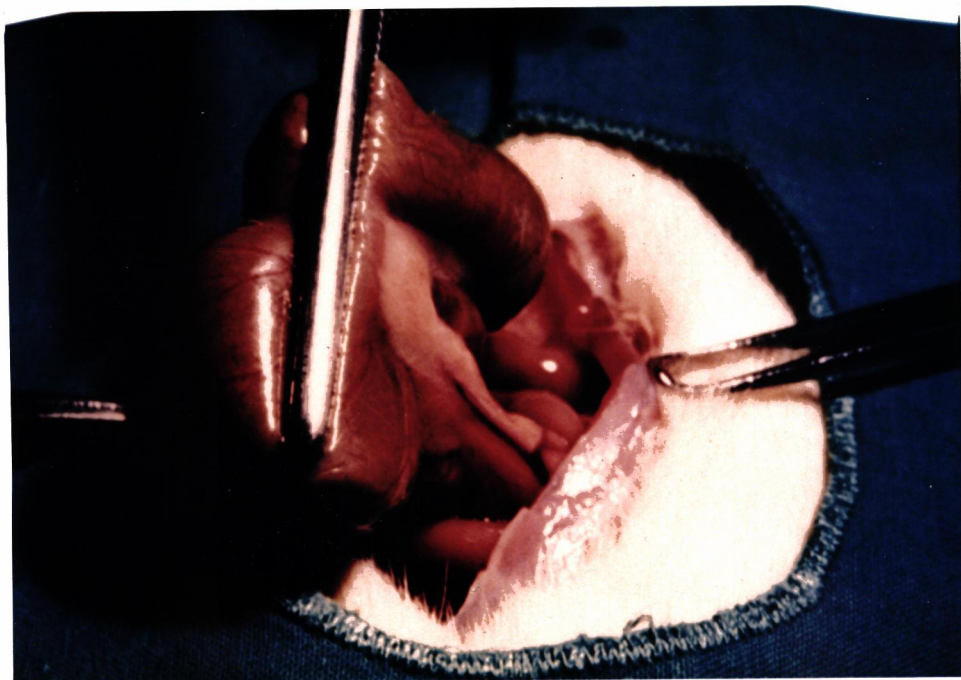


Foto 2.- Pinza de Kelly cerrada sobre el ciego

R E S U L T A D O S

En este capítulo exponemos, en primer lugar, los resultados obtenidos de las observaciones macroscópicas; luego, los derivados de los distintos aspectos histopatológicos relacionados con la inflamación y que se han tabulado según la intensidad de su manifestación en cada momento estudiado.

Valoración macroscópica

La valoración macroscópica del grado de adherencias encontradas se han hecho según la clasificación - de Knightly (167)

Grado 0.- Ausencia total de adherencias

Grado I.- Una sola adherencia, generalmente de epiplon, muy tenue y fácilmente separable.

Grado II.- Adherencias algo más numerosas: dos o tres adherencias de epiplon o entre las asas intestinales, sin extenderse al peritoneo parietal y que oponen cierta resistencia a dejarse separar.

Grado III.- Adherencias más amplias y numerosas, con extensión a epiplon, intestino y/o mesentérico. Al tratar de separarlas se rompen o arrancan las serosas en que se implantan dejando la subserosa al descubierto.

Grado IV.- Adherencias densas, homogéneas, de aspecto fibroso, afectando a epiplon, mesenterio, intestino y peritoneo parietal. Imposibles de separar por la simple tracción, pudiendo incluso - suspender a la rata por ellas sin que lleguen a romperse.

Observaciones macroscópicas

Se han recogido en tablas las adherencias --
aparecidas en cada grupo, que se han valorado según la -
clasificación de Knightly (ver tablas en páginas siguien
tes)

Grupo 0

Animales no tratados con antiinflamatorio ni
con magnetoterapia

Los animales de este grupo se intervinieron rea
lizándoseles una laparotomía blanca.

Se sacrificaron a los 21 días de la interven--
ción, y al estudiarlos en la necropsia no se encontró nin
gún grado de adherencia, ni alteración alguna intrabdomi-
nal, tanto en la observación macroscópica como microscó-
pica.

Grupo Testigo

Grado de las adherencias presentadas por cada animal en el momento del sacrificio. (T, grupo Testigo; - cifra siguiente, día del sacrificio a partir de la intervención).

Subgrupo T₃

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " II
" " 3 - " II
" " 4 - " 0
" " 5 - " I
" " 6 - " I

Subgrupo T₅

rata nº 1 - grado III
" " 2 - " I
" " 3 - " II
" " 4 - " II
" " 5 - " 0
" " 6 - " I

Subgrupo T₇

rata nº 1 - Grado IV
" " 2 - " I
" " 3 - " II
" " 4 - " III
" " 5 - " I
" " 6 - " II

Subgrupo T₁₀

rata nº 1 - grado III
" " 2 - " II
" " 3 - " II
" " 4 - " II
" " 5 - " III
" " 6 - " II

Subgrupo T₁₄

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " III
" " 3 - " 0
" " 4 - " II
" " 5 - " III
" " 6 - " III

Subgrupo T₂₁

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " II
" " 3 - " II
" " 4 - " III
" " 5 - " IV
" " 6 - " IV

Grupo tratado con Magnetoterapia

Grado de las adherencias presentadas por cada animal en el momento del sacrificio. (M, grupo Magnetoterapia; cifra siguiente, día del sacrificio a partir de la intervención)

Subgrupo M₃

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " I
" " 3 - " II
" " 4 - " II
" " 5 - " II
" " 6 - " 0

Subgrupo M₅

rata nº 1 - grado I
" " 2 - " II
" " 3 - " II
" " 4 - " III
" " 5 - " III
" " 6 - " I

Subgrupo M₇

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " II
" " 3 - " 0
" " 4 - " II
" " 5 - " II
" " 6 - " II

Subgrupo M₁₀

rata nº 1 - grado I
" " 2 - " III
" " 3 - " II
" " 4 - " III
" " 5 - " II
" " 6 - " 0

Subgrupo M₁₄

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " II
" " 3 - " II
" " 4 - " III
" " 5 - " I
" " 6 - " II

Subgrupo M₂₁

rata nº 1 - grado 0
" " 2 - " III
" " 3 - " I
" " 4 - " III
" " 5 - " I
" " 6 - " II

Grupo tratado con antiinflamatorio

Grado de las adherencias presentadas por cada animal en el momento del sacrificio. (A, grupo antiinflamatorio; cifra siguiente, día del sacrificio a partir de la intervención)

Subgrupo A₃

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " II
" " 3 - " 0
" " 4 - " I
" " 5 - " 0
" " 6 - " I

Subgrupo A₅

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " II
" " 3 - " I
" " 4 - " II
" " 5 - " II
" " 6 - " 0

Subgrupo A₇

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " III
" " 3 - " I
" " 4 - " III
" " 5 - " I
" " 6 - " I

Subgrupo A₁₀

rata nº 1 - grado 0
" " 2 - " I
" " 3 - " 0
" " 4 - " I
" " 5 - " 0
" " 6 - " 0

Subgrupo A₁₄

rata nº 1 - grado 0
" " 2 - " I
" " 3 - " II
" " 4 - " 0
" " 5 - " I
" " 6 - " II

Subgrupo A₂₁

rata nº 1 - grado I
" " 2 - " I
" " 3 - " 0
" " 4 - " II
" " 5 - " 0
" " 6 - " I

Grupo tratado con Antiinflamatorio y Magnetoterapia

Grado de las adherencias presentadas por cada animal en el momento del sacrificio. (AM, grupo Antiinflamatorio más Magnetoterapia; cifra siguiente, día del sacrificio a partir de la intervención)

Subgrupo AM₃

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " I
" " 3 - " 0
" " 4 - " 0
" " 5 - " 0
" " 6 - " 0

Subgrupo AM₅

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " 0
" " 3 - " II
" " 4 - " 0
" " 5 - " 0
" " 6 - " II

Subgrupo AM₇

rata nº 1 - grado 0
" " 2 - " I
" " 3 - " I
" " 4 - " 0
" " 5 - " II
" " 6 - " II

Subgrupo AM₁₀

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " I
" " 3 - " 0
" " 4 - " 0
" " 5 - " II
" " 6 - " II

Subgrupo AM₁₄

rata nº 1 - grado II
" " 2 - " I
" " 3 - " 0
" " 4 - " 0
" " 5 - " I
" " 6 - " I

Subgrupo AM₂₁

rata nº 1 - grado I
" " 2 - " I
" " 3 - " I
" " 4 - " I
" " 5 - " 0
" " 6 - " I



Foto 3.- Adherencia peritoneal grado I



Foto 4.- Adherencia peritoneal grado IV

Valoración microscópica

Los cortes histológicos tomados durante la necropsia del animal fueron teñidos por hematoxilina-eosina y preparados para ser estudiados al microscopio óptico, - atendiendo a los siguientes signos histológicos, propios del proceso inflamatorio, para su valoración:

- 1º.- Congestión vascular
- 2º.- Edema
- 3º.- Exudación fibrinosa
- 4º.- Infiltración leucocitaria
- 5º.- Eosinofilia
- 6º.- Hiperplasia fibroblástica
- 7º.- Hiperplasia fibrilar
- 8º.- Células gigantes de cuerpo extraño

La valoración de intensidad de los fenómenos expuestos ha sido de: -, ausencia del signo indicado; +-, grado muy inicial de manifestación, y +, ++ y +++, grados de intensidad creciente hasta el máximo alcanzable.

Observaciones microscópicas

Presentamos cuatro tablas, correspondientes a los grupos Testigo, Magnetoterapia, Antiinflamatorio y - Antiinflamatorio más Magnetoterapia, donde para cada día del sacrificio (a los 3, 5, 7, 10, 14 y 21 de la intervención) y para cada animal de cada grupo se indican las diversas intensidades de los factores histopatológicos relacionados con la inflamación que se han estudiado.

Grupo tratado con magnetoterapia

		Congestión vascular	Edema	Exudación fibrinosa	Infiltración leucocitaria	Eosinofilia	Hiperplasia fibroblástica	Hiperplasia fibrilar	Células gigantes
M ₃	1	+	-	-	+	-	-	-	-
	2	-	-	-	+	-	-	-	-
	3	-	-	-	++	-	+	+	-
	4	-	-	-	+	-	+	+	-
	5	-	-	-	++	++	+	+	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-
M ₅	1	-	+	-	+	-	+ -	-	+ -
	2	-	+ -	-	+	+	-	-	+
	3	+	+	-	+	+ -	-	-	-
	4	-	-	-	+	-	+	+ -	++
	5	-	+	-	+	-	+	+	+
	6	+	-	-	+	-	-	-	-
M ₇	1	+	+	+	+	-	++	++	-
	2	-	-	-	+	-	++	++	++
	3	+	+	-	-	-	+	+	-
	4	-	-	-	++	-	++	-	++
	5	+	-	-	-	-	+	+	++
	6	+	-	-	-	-	+	-	++
M ₁₀	1	+	-	-	-	-	+	-	++
	2	+	-	-	-	-	+	+	++
	3	-	-	-	-	-	+	++	++
	4	+	-	-	+	-	+	-	++
	5	+	-	-	-	-	+	-	++
	6	++	-	-	-	-	-	-	+
M ₁₄	1	+	-	-	+	-	+	+	++
	2	+	-	-	-	-	+	++	+
	3	++	-	-	+	-	+	++	
	4	+	-	-	-	-	+	+	+++
	5	+	-	-	-	-	+	+	+
	6	+	-	-	+	-	+	+	+
M ₂₁	1	-	-	-	-	-	+ -	+ -	+
	2	+	+	-	+	-	-	-	++
	3	-	+	-	+	-	-	-	-
	4	+	-	-	-	-	+	+	+ -
	5	-	+ -	-	-	-	+	+	+ -
	6	-	-	-	+	-	+	+	+

Grupo tratado con antiinflamatorio

		Congestión vascular	Edema	Exudación fibrinosa	Infiltración leucocitaria	Eosinofilia	Hiperplasia fibroblástica	Hiperplasia fibrilar	Células gigantes
A ₃	1	+	-	-	+	-	+	+	-
	2	-	+	-	+	-	+	+	-
	3	+	-	-	+	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	+	+	-
	5	+	-	-	+	-	-	-	-
	6	+	+	-	+	-	-	-	-
A ₅	1	-	-	+	+	-	-	-	-
	2	+	-	-	-	-	+	+	-
	3	+	+	-	-	-	-	-	-
	4	+	+	-	-	-	+	+	-
	5	+	++	-	+	-	+	+	+
	6	-	-	-	+	-	-	-	-
A ₇	1	-	+	-	-	-	+	+	+
	2	++	+	-	+	-	+	+	-
	3	+	-	-	+	-	+	+	-
	4	+	-	-	-	-	+	++	++
	5	-	-	-	+	-	+	-	-
	6	+	-	-	+	-	+	-	+
A ₁₀	1	+	-	-	-	-	-	-	+
	2	-	-	-	-	-	+	+	+
	3	+	-	-	-	-	+	+	-
	4	+	+	-	+-	-	+	+	+
	5	-	-	-	-	-	+-	-	-
	6	+	+-	-	+-	-	+-	+	+
A ₁₄	1	+-	-	-	-	-	-	-	+
	2	+-	-	-	-	-	-	-	+++
	3	+	+	-	+-	-	+	+	-
	4	-	+-	-	+-	-	-	-	++
	5	+	+-	-	+-	-	-	-	++
	6	-	+-	-	+-	-	+	++	+
A ₂₁	1	-	-	-	-	+	-	+	++
	2	++	+	-	-	-	+	+	+++
	3	+	-	-	-	-	+	+	-
	4	+	+	-	-	+	+	+	+++
	5	-	-	-	-	-	+-	+-	+++
	6	++	+	-	-	+	+-	+-	++

Grupo tratado con antiinflamatorio y magnetoterapia

		Congestión vascular	Edema	Exudación fibrinosa	Infiltración leucocitaria	Eosinofilia	Hiperplasia fibroblástica	Hiperplasia fibrilar	Células gigantes
AM ₃	1	-	+	-	+++	-	+	+	+
	2	-	+	-	-	-	+-	+-	-
	3	++	+	-	-	-	-	-	-
	4	-	+	-	-	-	-	-	+
	5	++	+	-	-	-	-	-	-
	6	+	+	-	-	-	-	-	-
AM ₅	1	-	-	-	++	-	+	+-	+
	2	+	-	-	+	-	+-	+-	-
	3	+	+	-	-	-	+	+	-
	4	+	+	-	-	-	+-	+-	+
	5	-	-	-	+	-	-	-	+
	6	-	-	-	+	-	+	+	+
AM ₇	1	+	-	-	-	-	-	-	+
	2	+	+	-	-	-	+	+	+
	3	+-	-	-	-	-	+	+	+
	4	+	-	-	-	-	+	-	+
	5	+	+-	-	-	-	+	+	++
	6	+	+	-	-	-	+	+	++
AM ₁₀	1	+	+-	-	-	-	+	++	++
	2	+	+	-	-	-	-	-	++
	3	+	-	-	-	-	+-	+-	+
	4	++	+	-	-	-	-	-	+
	5	++	+	-	-	-	+	+	++
	6	++	+	-	-	-	+-	+-	++
AM ₁₄	1	+-	+-	-	-	-	+	++	++
	2	+-	+-	-	-	-	+	+	+
	3	+	-	-	-	-	+-	+-	-
	4	+	-	-	-	-	-	-	+
	5	+	-	-	-	-	+-	+-	+
	6	+	+	-	-	-	+-	+-	+
AM ₂₁	1	+	+	-	-	-	+-	+-	+
	2	+	+	-	-	-	-	-	+
	3	+	+	-	-	-	-	-	++
	4	+	+	-	-	-	-	-	+
	5	+	+	-	-	-	-	-	+
	6	-	+	-	-	+	+	-	+

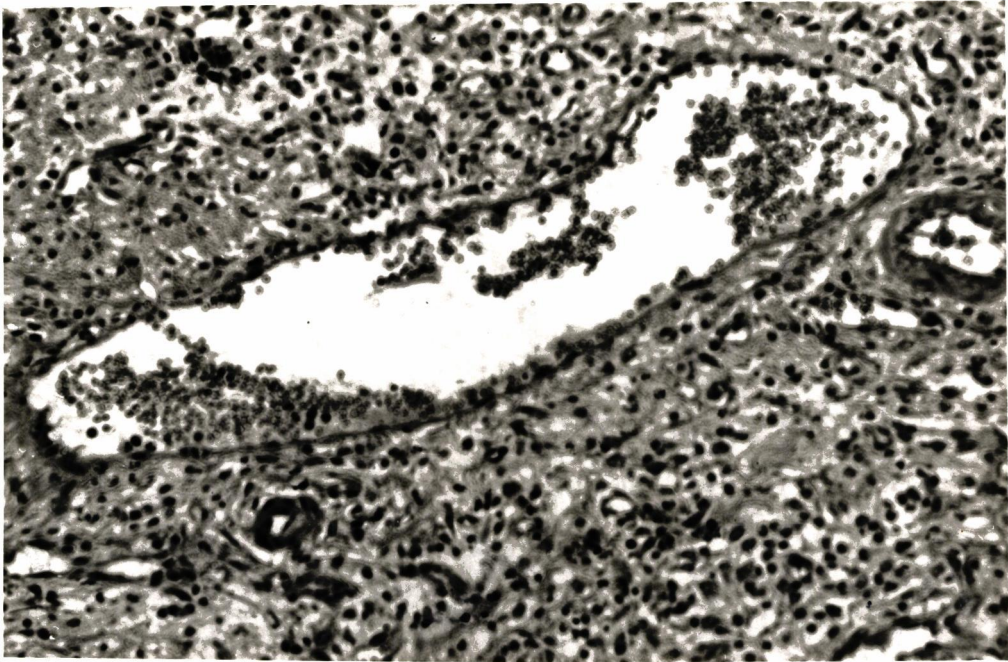


Foto 5.- ($T_3, 1$). Vaso de la submucosa que muestra intensa congestión y se acompaña de exudado leucocitario.

H.E. - 160x



Foto 6.- ($T_3, 3$). Edema de la submucosa. (Adviertase - porciones de mucosa con muscularis, parte izquierda, y de muscular, parte derecha. H.E. - 160x

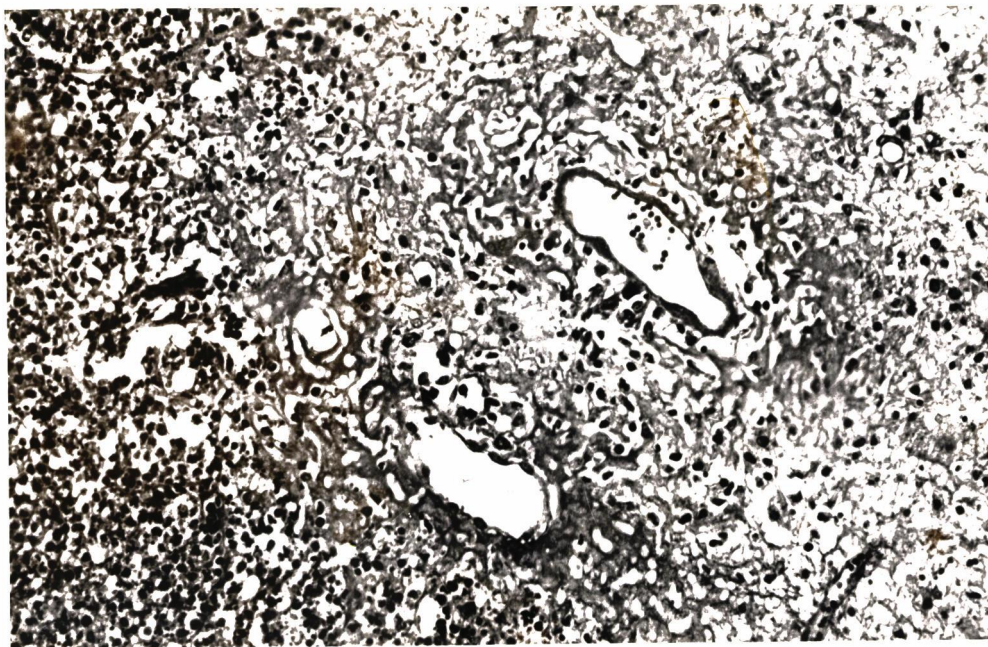


Foto 7.- (A₅, 1). Exudación fibrinosa perivascular e -
infiltración leucocitaria. H.E. - 160x

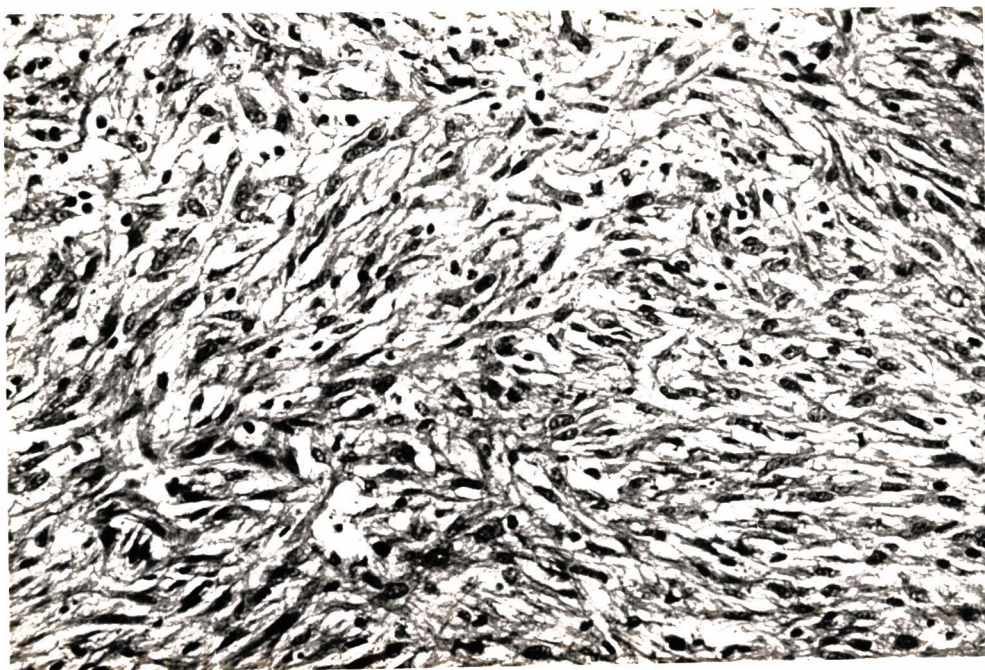


Foto 8.- (T₅, 1). Detalle de la adventicia mostrando -
hiperplasia fibroblástica y fibrilar. H.E. 160x

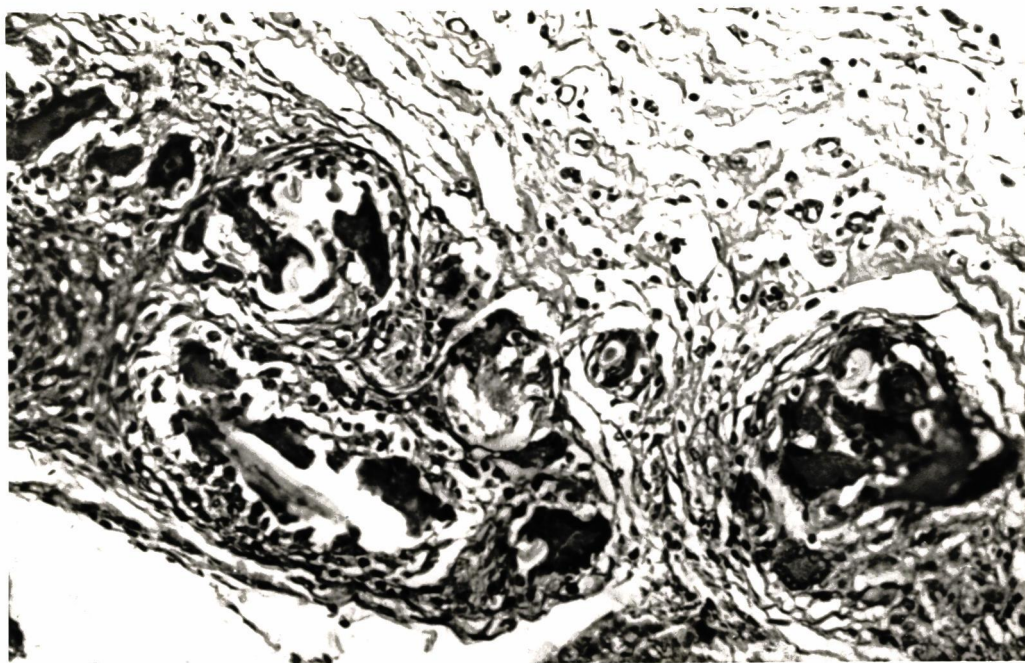


Foto 9.- (T₇, 1). Granulomas de cuerpo extraño en la -
adventicia, observándose células gigantes. H.E. 160x



Foto 10.- (A₃, 4). Adherencia de asas, una de las cua-
les presenta necrosis de la mucosa y cambios inflama--
torios subyacentes. H.E. 25x

VALORACION DE LOS RESULTADOS

Para mejor objetivar los resultados obtenidos hemos procedido a valorar los diversos grados de afectación, tanto macroscópica como microscópica, a fin de poder realizar comparaciones respecto a la evolución de los diversos grupos.

Valoración de los resultados

macroscópicos

En las tablas siguientes hemos agrupado según el día del sacrificio, los animales correspondientes a cada grupo (Testigo, Magnetoterapia, Antiinflamatorio y Antiinflamatorio más Magnetoterapia) valcrando, para los 6 animales integrantes de cada grupo, el número de ellos que presenta adherencias según la clasificación de Knightly.

Para cada grupo hemos multiplicado el número de animales correspondientes a cada grado de la escala de Knightly por el valor numérico de este mismo grado, sumando el total de los puntos obtenidos. Así, para los sacrificados a los 3 días de la intervención, del grupo T, el valor numérico será de $(0 \times 1 + 1 \times 2 + 2 \times 3 + 3 \times 0 + 4 \times 0) = 8$.

Para disponer de un índice de correlación se ha planteado que el máximo valor posible presente en cualquier grupo sería el de 6 animales con el grado máximo de adherencias, el IV, lo que supondría un valor numérico de 24. Calculando el porcentaje que supone cada valor numérico hallado respecto al valor 24, presentamos la expresión en porcentaje del valor total hallado respecto al máximo posible de formación de adherencias, que correspondería al 100%.

Animales sacrificados
a los 3 días de la intervención

Intensidad Grupo	0	I	II	III	IV	Valor total	Valor total en %
T	1	2	3	0	0	8	33,33
M	1	1	4	0	0	9	37,50
A	2	2	2	0	0	6	25,00
AM	4	1	1	0	0	3	12,50

Animales sacrificados
a los 5 días de la intervención

Intensidad Grupo	0	I	II	III	IV	Valor total	Valor total en %
T	1	2	2	1	0	9	37,50
M	0	2	2	2	0	12	50,00
A	1	1	4	0	0	9	37,50
AM	3	0	3	0	0	6	25,00

Animales sacrificados
a los 7 días de la intervención

Intensidad Grupo	0	I	II	III	IV	Valor total	Valor total en %
T	0	2	2	1	1	13	54,17
M	1	0	5	0	0	10	41,67
A	0	3	1	2	0	11	45,83
AM	2	2	2	0	0	6	25,00

Animales sacrificados
a los 10 días de la intervención

Intensidad Grupo	0	I	II	III	IV	Valor total	Valor total en %
T	0	0	4	2	0	14	58,33
M	1	1	2	2	0	11	45,83
A	4	2	0	0	0	2	8,33
AM	2	1	3	0	0	7	29,17

Animales sacrificados
a los 14 días de la intervención

Intensidad Grupo	0	I	II	III	IV	Valor total	Valor total en %
T	1	0	2	3	0	13	54,17
M	0	1	4	1	0	12	50,00
A	2	2	2	0	0	6	25,00
AM	2	3	1	0	0	5	20,83

Animales sacrificados
a los 21 días de la intervención

Intensidad Grupo	0	I	II	III	IV	Valor total	Valor total en %
T	0	0	3	1	2	17	70,83
M	1	2	1	2	0	10	41,67
A	2	3	1	0	0	5	20,83
AM	1	5	0	0	0	5	20,83

Tabla resumen I

Valores absolutos de producción de adherencias peritoneales para cada grupo, a los distintos días de observación. Valor máximo posible, 24 (el total de animales del grupo, 6, por el grado máximo de adherencia, IV)

Días Grupo	3	5	7	10	14	21
Testigo	8	9	13	14	13	17
Magnetoterapia	9	12	10	11	12	10
Antiinflamatorio	6	9	11	2	6	5
Antiinflamatorio y Magnetoterapia	3	6	6	7	5	5

Puntuación

Valores absolutos de aparición de adherencias peritoneales para cada grupo

T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - -

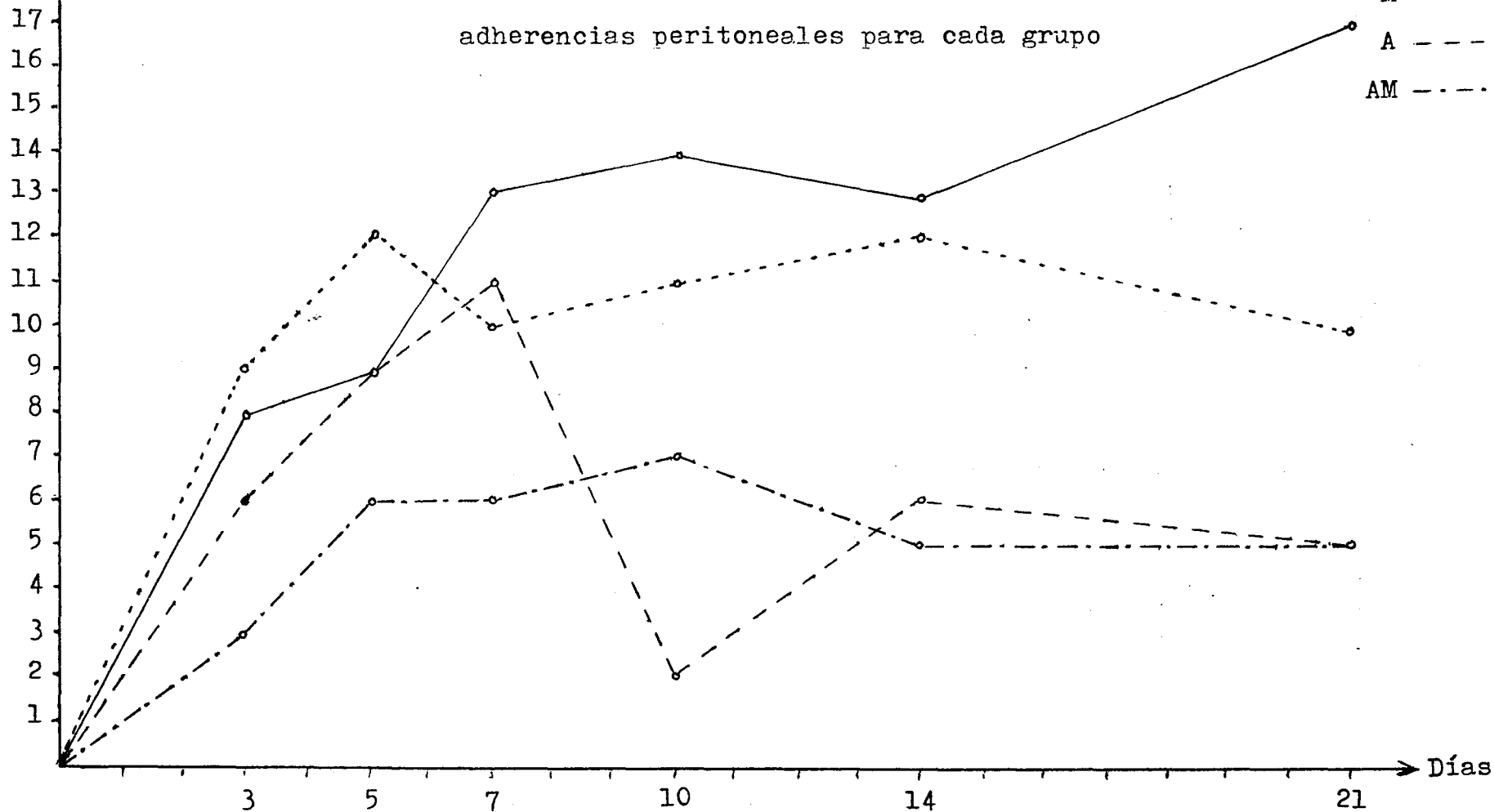


Tabla resumen II

Valoración porcentual de la formación de adherencias respecto al máximo posible (24=100%), para cada grupo, a los distintos días de observación.

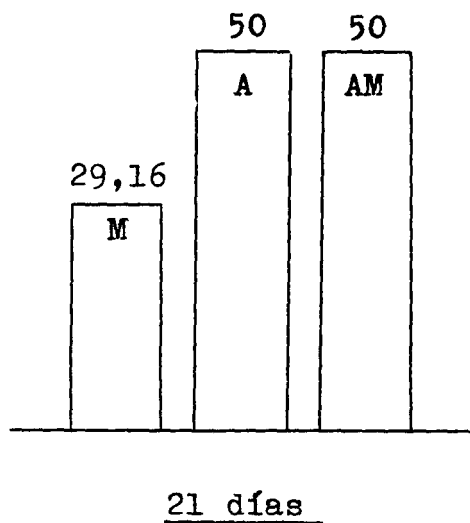
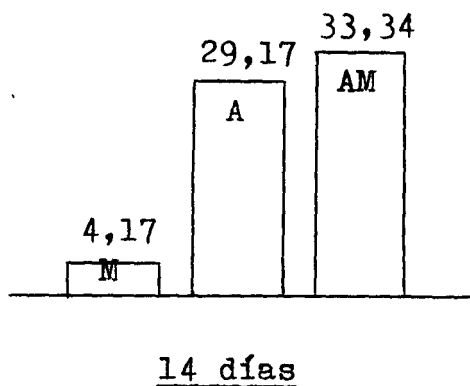
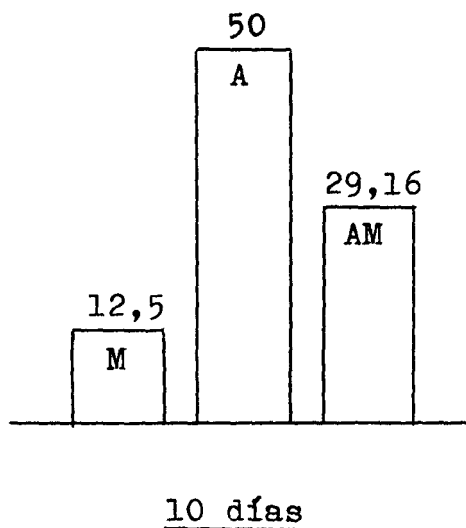
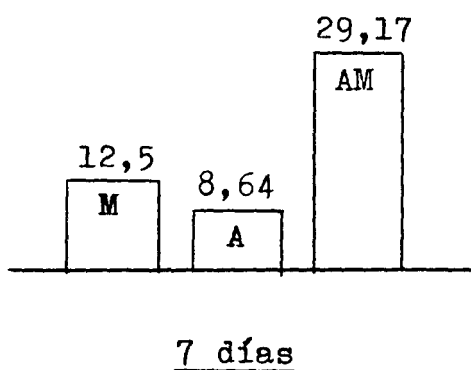
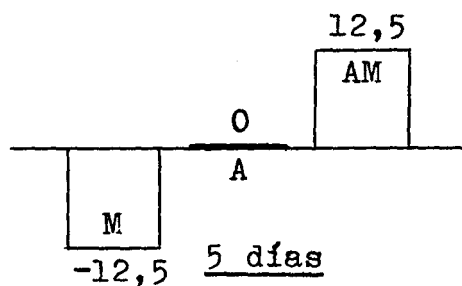
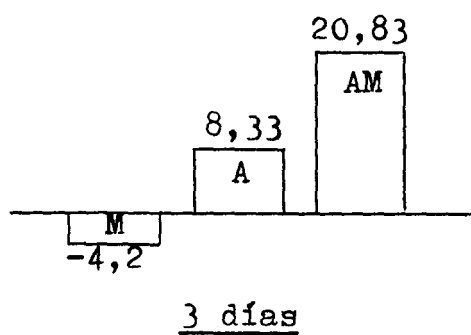
Dias / Grupo	3	5	7	10	14	21
Testigo	33,33	37,50	54,17	58,33	54,17	70,83
Magnetoterapia	37,50	50,00	41,67	45,83	50,00	41,67
Antiinflamatorio	25,00	37,50	45,83	8,33	25,00	20,83
Antiinflamatorio y Magnetoterapia	12,50	25,00	25,00	29,17	20,83	20,83

Tabla resumen III

Diferencias entre la valoración porcentual del grupo Testigo y los restantes grupos, a los distintos días de observación.

Dias Grupo	3	5	7	10	14	21
Magnetoterapia	-4,2	-12,5	12,5	12,5	4,17	29,16
Antiinflamatorio	8,33	0	8,64	50	29,17	50
Antiinflamatorio y Magnetoterapia	20,83	12,5	29,17	29,16	33,34	50

Representación de la valoración porcentual del efecto protector de formación de adherencias de los distintos agentes respecto al grupo testigo



Comentarios a las tablas

resumen I, II y III

Indicando sólo los resultados obtenidos -ya que su análisis más detenido se hará en la discusión- podemos comprobar, a la vista de las tablas expuestas, los siguientes datos:

Estudiando los resultados correspondientes al efecto protector de los diversos agentes empleados sobre todo tipo de adherencias (grados I a IV en la escala de Knightly) podemos afirmar que:

1.- El grupo testigo, base de comparación, muestra una importante formación de adherencias que aumentan hasta el día 7º, se estabilizan hasta el 14 y muestran un importante incremento el día 21.

2.- La aplicación de la magnetoterapia muestra durante los días 3 y 5 un importante incremento de la producción de adherencias, tema que debe discutirse con propiedad; a partir del día 7º ya muestra un efecto protector sobre su aparición, pero inferior al logrado con los otros agentes empleados.

3.- La aplicación del antiinflamatorio muestra desde los primeros días un efecto protector que, si inicialmente es de grado discreto, se va incrementando hacia los días 10, 14 y 21, manteniéndose siempre superior al logrado con la magnetoterapia.

4.- Por último, el grupo antiinflamatorio más magnetoterapia es el que muestra mayor efecto protector en todos los casos, si bien el último día de la observación coincide con el efecto del antiinflamatorio utilizado solo.

Tabla resumen IV

Adherencias grado III y IV de Knightly para cada grupo y día de observación.

a) adherencias grados III y IV (^{III}/_{IV})

Dias Grupo	3	5	7	10	14	21
T	0/0	1/0	1/1	2/0	3/0	1/2
M	0/0	2/0	0/0	2/0	1/0	2/0
A	0/0	0/0	2/0	0/0	0/0	0/0
AM	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

b) suma de adherencias grados III y IV

Dias Grupo	3	5	7	10	14	21
T	0	1	2	2	3	3
M	0	2	0	2	1	2
A	0	0	2	0	0	0
AM	0	0	0	0	0	0

Comentarios a la tabla

resumen IV

Dado que es muy distinta la importancia clínica de las pequeñas y de las grandes adherencias, diferenciando claramente los grados I-II y III-IV de la escala de Knightly, hemos hecho una segunda valoración incluyendo solamente este último tipo adherencial.

Como resultado del mismo (tabla resumen IV) podemos comprobar que en el grupo testigo hay un aumento progresivo en su aparición a lo largo de los diversos días de examen (ninguno el día 3; 1 el día 5; 2 los días 7 y 10 3 los días 14 y 21). La magnetoterapia presenta una cifra superior al valor testigo el día 5 (2 frente a 1), coincidiendo con lo expresado antes para las adherencias en general respecto al posible papel favorecedor de la magnetoterapia durante los días iniciales; pero luego muestra cifras inferiores (o en todo caso iguales, como el día 10) a las del grupo testigo.

Los grupos antiinflamatorio y antiinflamatorio asociado a magnetoterapia muestran un papel protector muy potente respecto a la aparición de adherencias importantes; el grupo antiinflamatorio solo iguala al testigo el día 7 siendo cero en todas las restantes observaciones, y el grupo antiinflamatorio más magnetoterapia es el más eficaz al no presentar ninguna adherencia importante en ninguno de los días de observación

Valoración de los resultados

microscópicos

A continuación hacemos un análisis de los signos histológicos hallados en el estudio microscópico de las muestras obtenidas de cada uno de los animales de los diversos grupos; recogido en las tablas que exponemos en las páginas siguientes.

Los puntos para construir la tabla de puntuación se han obtenido valorando como 0,5 el resultado + -, como 1 punto el resultado +, como 2 puntos el resultado ++ y como 3 puntos el resultado + + +, y sumando los de cada uno de los animales del grupo en cuanto a un signo histológico concreto.

La segunda tabla recoge los valores de puntuación anteriores en porcentajes del máximo alcanzable que sería de 18 (valor 3 para los 6 animales del grupo).

Las gráficas que completan este análisis se han construido según la tabla de puntuación de cada uno de los grupos para los diversos signos histológicos observados.

Valoración de la
Congestión vascular

Tabla de puntuación

Dia Grupo	3	5	7	10	14	21
T	9	0,5	6	4	5	4
M	1	2	4	6	7	2
A	4	4	5	4	3	6
AM	5	3	5,5	9	5	5

Tabla de porcentajes

Dia Grupo	3	5	7	10	14	21
T	50,00	2,78	33,30	22,20	27,75	22,20
M	5,55	11,10	22,20	33,20	38,85	11,10
A	22,20	22,20	27,75	22,20	16,65	33,30
AM	27,75	16,65	30,53	50,00	27,75	27,75

Valoración del

Edema

Tabla de puntuación

Grupo \ Dia	3	5	7	10	14	21
T	6	0	5	3	5	1
M	0	3,5	2	0	0	2,5
A	2	4	2	1,5	2,5	3
AM	6	2	2,5	4,5	2	6

Tabla de porcentajes

Grupo \ Dia	3	5	7	10	14	21
T	33,20	0	27,75	16,65	27,75	5,55
M	0	19,43	11,10	0	0	13,88
A	11,10	22,20	11,10	8,33	13,88	16,65
AM	33,20	11,10	13,88	24,98	11,10	33,20

Valoración de la
Exudación fibrinosa

Tabla de puntuación

Grupo \ Día	3	5	7	10	14	21
T	4	0	0	0	0	0
M	0	0	1	0	0	0
A	0	1	0	0	0	0
AM	0	0	0	0	0	0

Tabla de porcentajes

Grupo \ Día	3	5	7	10	14	21
T	22,20	0	0	0	0	0
M	0	0	5,55	0	0	0
A	0	5,55	0	0	0	0
AM	0	0	0	0	0	0

Valoración del
Infiltrado leucocitario

Tabla de puntuación

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	10	6,5	1	4	3	4
M	7	6	4	1	3	3
A	5	3	4	1	2	0
AM	3	5	0	0	0	0

Tabla de porcentajes

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	55,50	35,98	5,55	22,20	16,65	22,20
M	38,85	33,20	22,20	5,55	16,65	16,65
A	27,75	16,65	22,20	5,55	11,10	0
AM	16,65	27,75	0	0	0	0

Valoración de la
Eosinofilia

Tabla de puntuación

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	4	2,5	0	1	0	0
M	2	1,5	0	0	0	0
A	0	0	0	0	0	3
AM	0	0	0	0	0	1

Tabla de porcentajes

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	22,20	13,88	0	5,55	0	0
M	11,10	8,33	0	0	0	0
A	0	0	0	0	0	16,65
AM	0	0	0	0	0	5,55

Valoración de la
Hiperplasia fibroblástica

Tabla de puntuación

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	1	5	3	2	4	6
M	3	2,5	9	5	6	3,5
A	3	3	6	4	2	4
AM	1,5	4	5	3	3,5	1,5

Tabla de porcentajes

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	5,55	27,75	16,65	11,10	22,20	33,20
M	16,65	13,88	50,00	27,75	33,20	19,43
A	16,65	16,65	33,20	22,20	11,10	22,20
AM	8,33	22,20	27,75	16,65	19,43	8,33

Valoración de la
Hiperplasia fibrilar

Tabla de puntuación

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	0	4	0	1	3	7
M	3	1,5	6	3	8	3,5
A	3	3	5	4	3	5
AM	1,5	3,5	4	4	4,5	0,5

Tabla de porcentajes

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	0	22,20	0	5,55	16,65	38,85
M	16,65	8,33	33,20	16,65	44,40	19,43
A	16,65	16,65	27,75	22,20	16,65	27,75
AM	8,33	19,43	22,20	22,20	24,98	2,78

Valoración de las
Células gigantes

Tabla de puntuación

Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	0	8	12	6	8	8
M	0	4,5	8	11	8	5
A	0	1	4	4	9	13
AM	2	4	8	10	6	7

Tabla de porcentajes

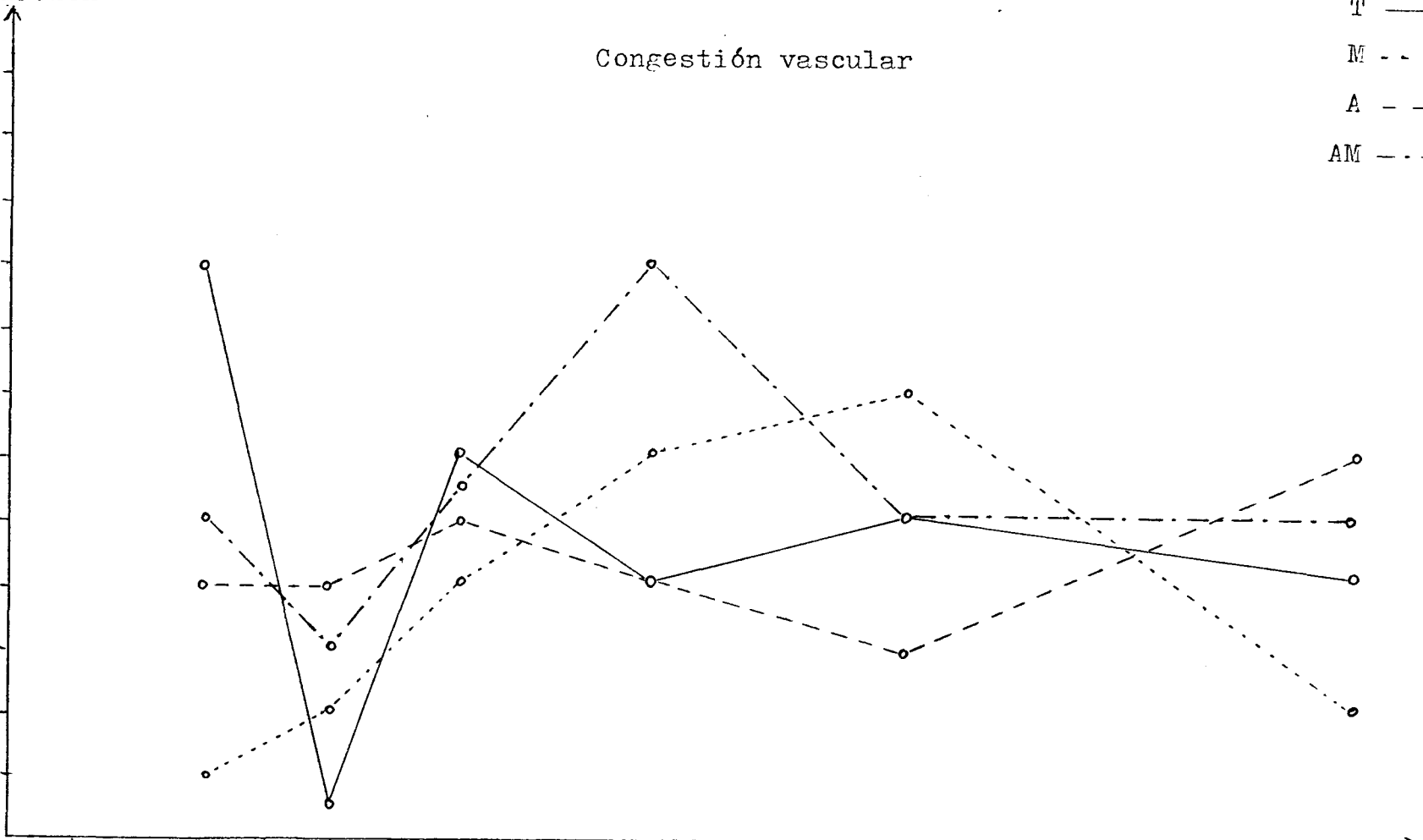
Día Grupo	3	5	7	10	14	21
T	0	44,40	66,60	33,30	44,40	44,40
M	0	24,98	44,40	61,05	44,40	27,75
A	0	5,55	22,20	22,20	50,00	72,15
AM	11,10	22,20	44,40	55,50	33,30	38,85

Puntuación

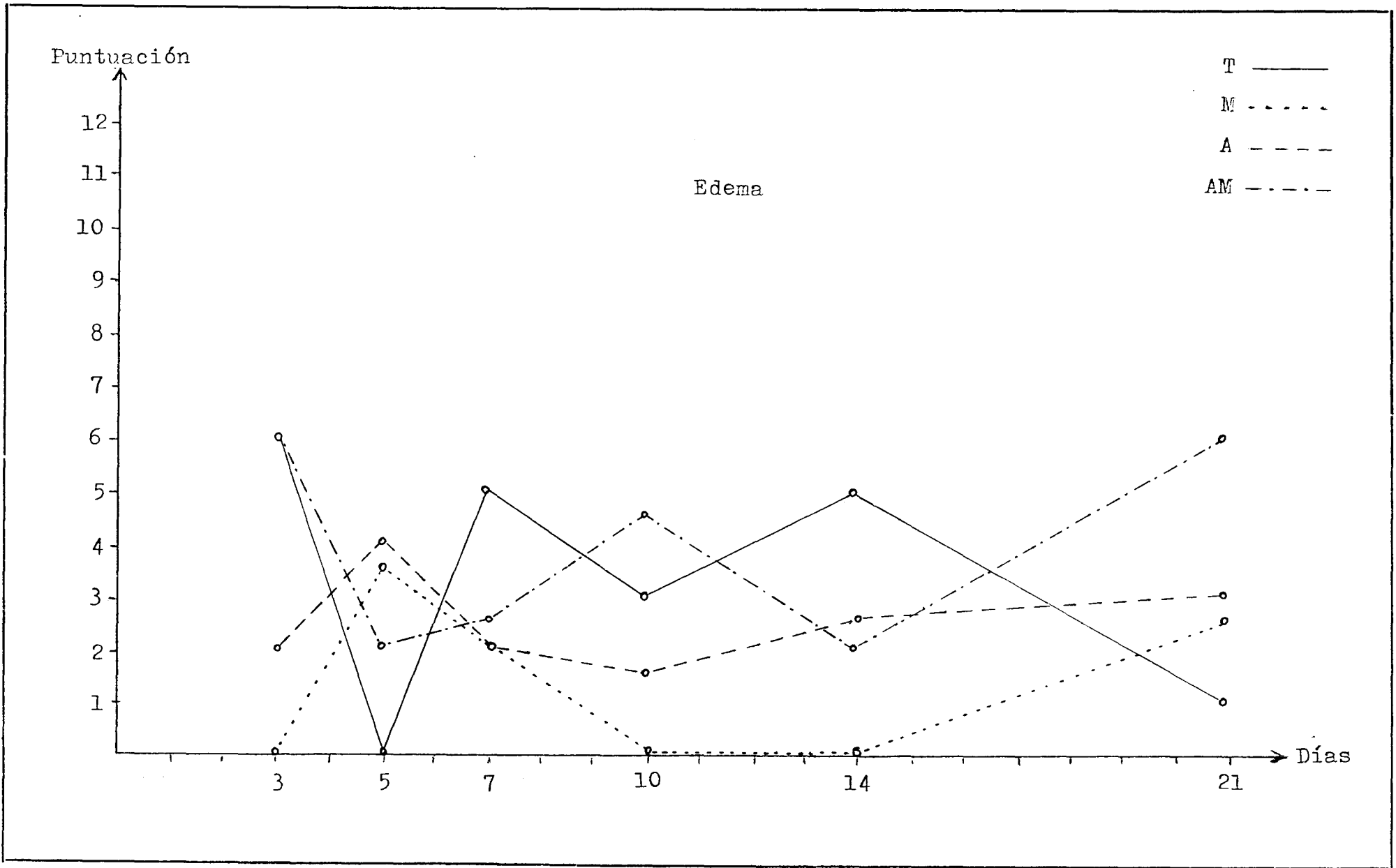
Congestión vascular

T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - . -

12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1



Días



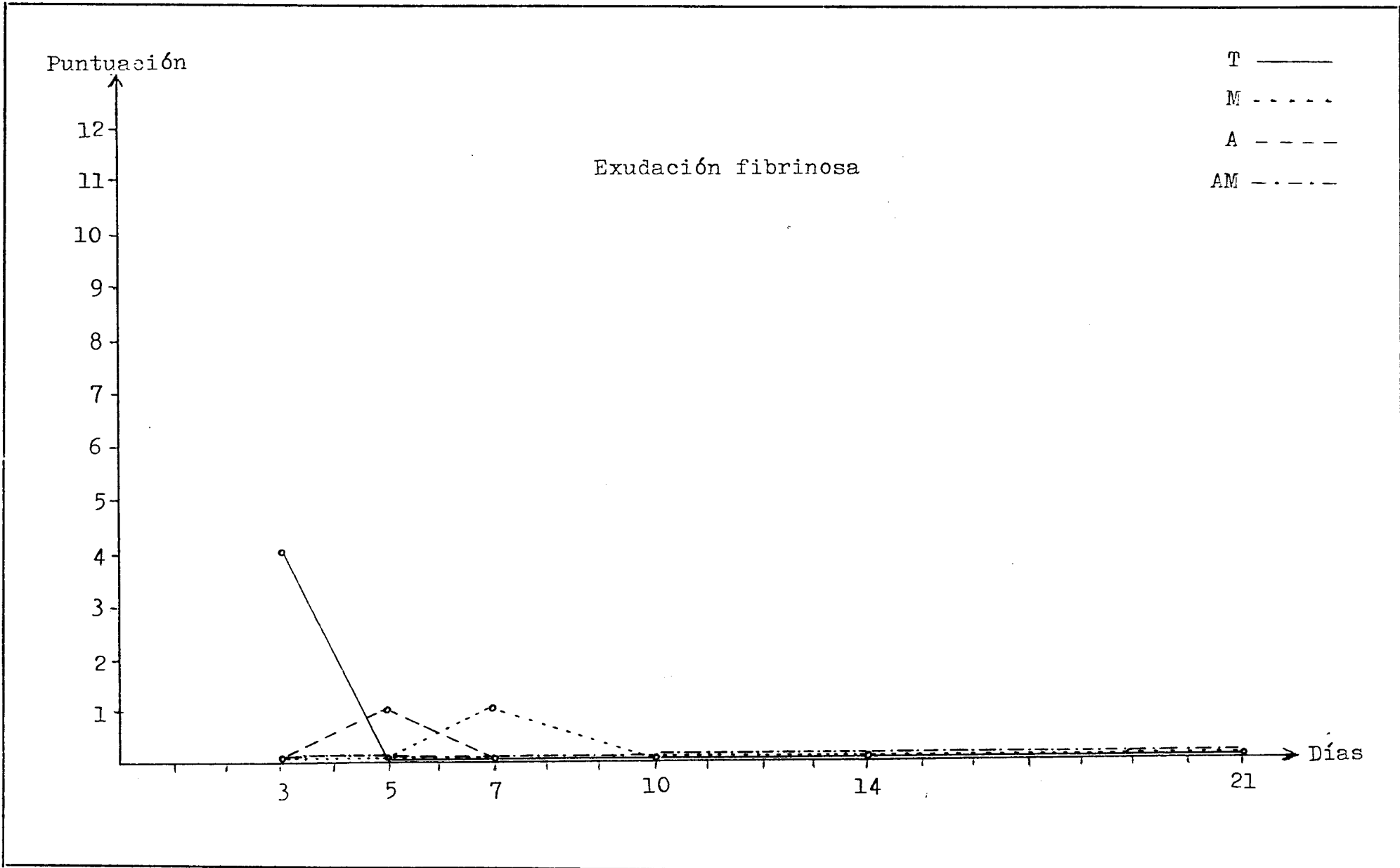
Puntuación

12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

Exudación fibrinosa

T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - -

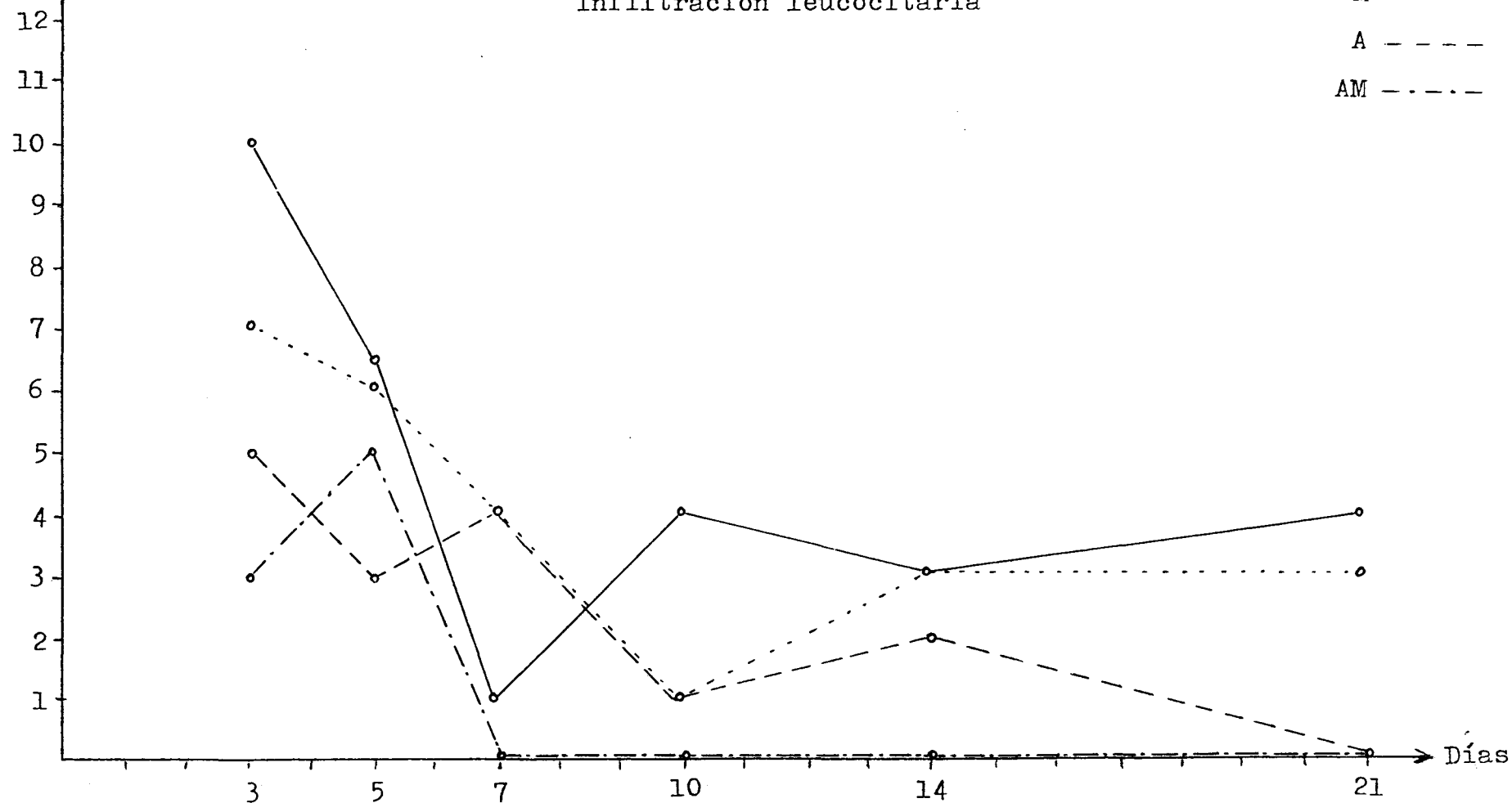
3 5 7 10 14 21 Días



Puntuación

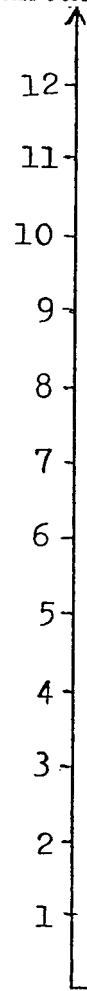
Infiltración leucocitaria

T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - -



Eosinofilia

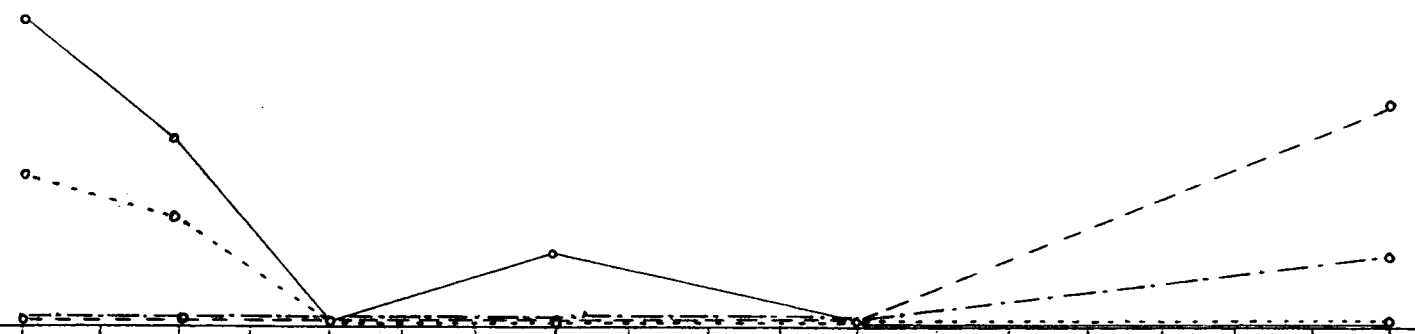
Puntuación



T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - -

3 5 7 10 14 21

Días



Puntuación

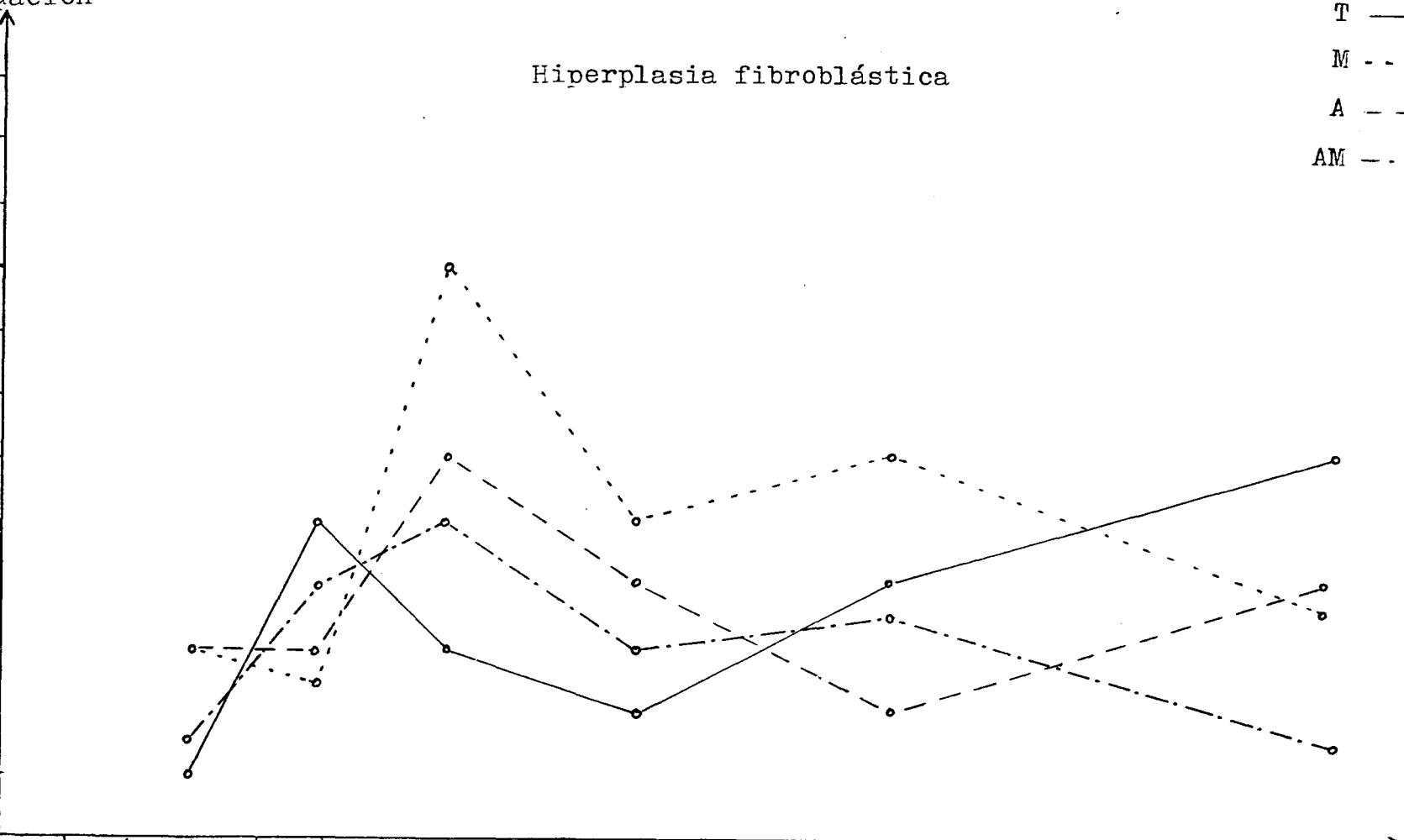
Hiperplasia fibroblástica

T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - -

12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

3 5 7 10 14 21

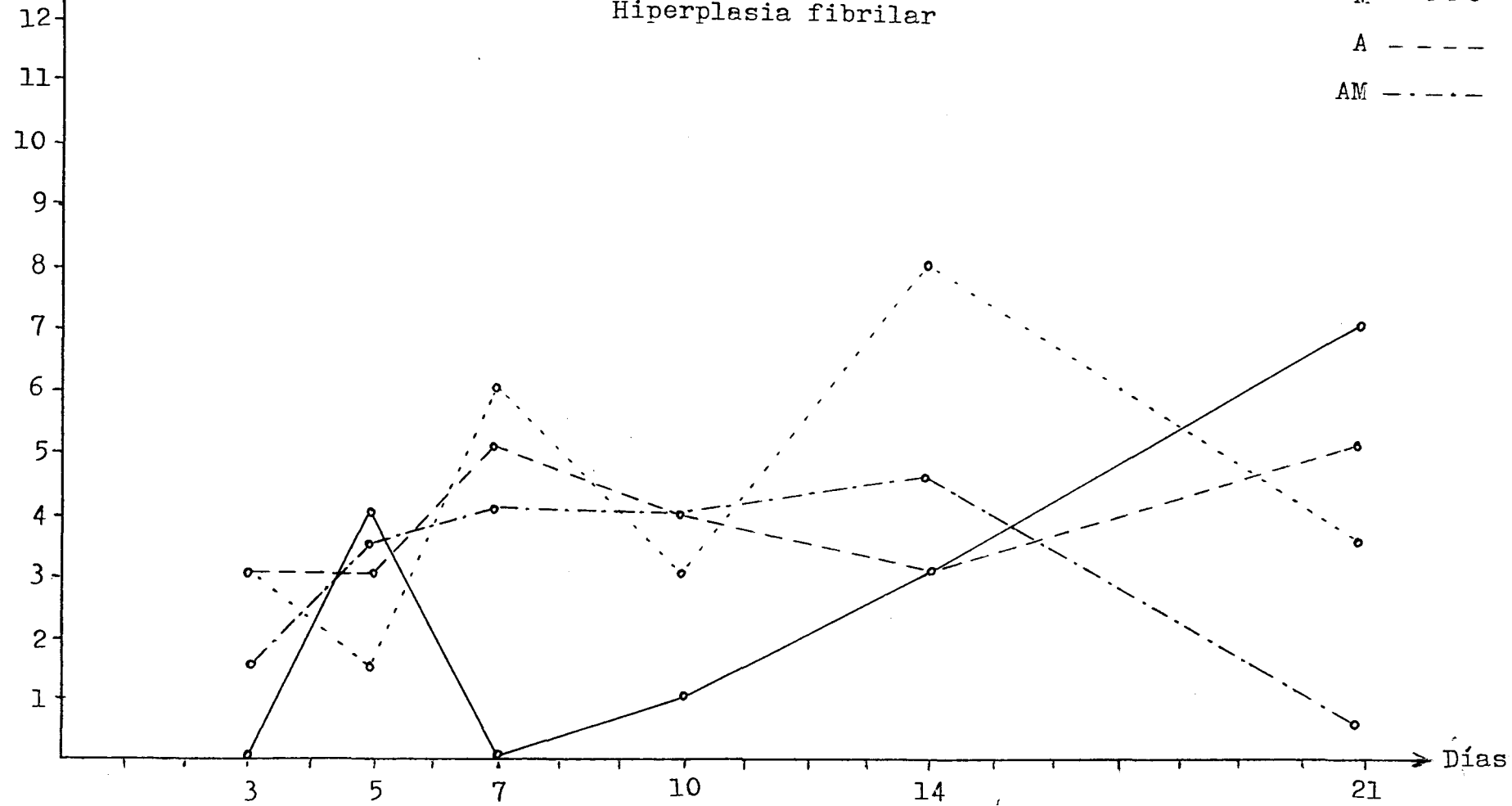
→ Días

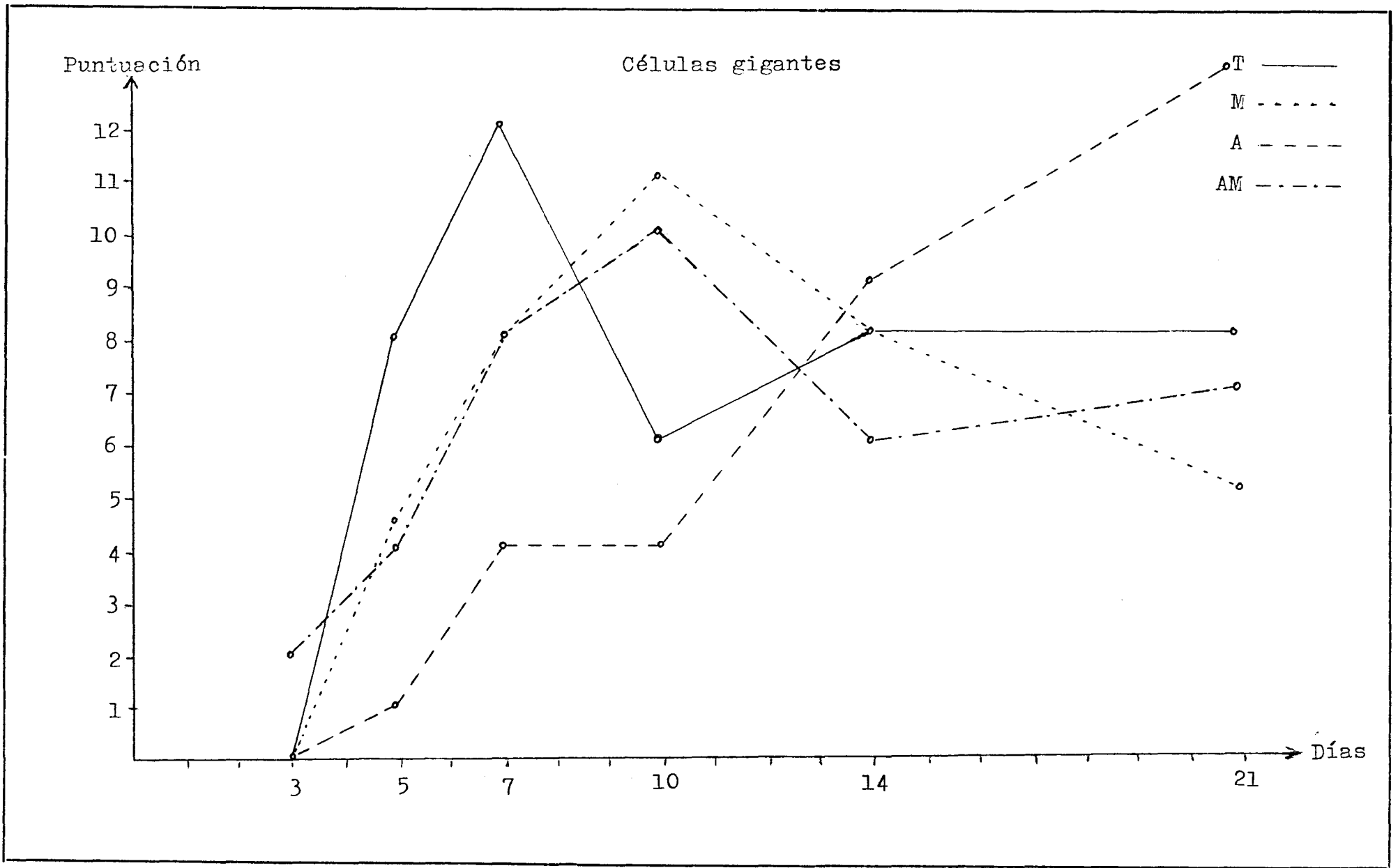


Puntuación

Hiperplasia fibrilar

T ———
M - - - -
A - - - -
AM - - - -





Comentarios a las tablas y gráficas
del estudio microscópico

Las tablas que presentamos recogen la valoración de los diversos fenómenos que intervienen en las fases iniciales y tardías de la inflamación. Observando su desarrollo temporal podemos indicar que:

1.- La congestión vascular presenta, en el grupo testigo, una curva difásica, con un valor inicial intenso (a los 3 días), descenso rápido y nuevo máximo a los 7 días, con descenso progresivo y estabilización en meseta.

Con los distintos agentes aplicados se observan menores valores iniciales absolutos de la intensidad de la congestión vascular, con ascenso de intensidad en días posteriores (con valores absolutos variables según el agente de que se trate) y valores finales similares.

2.- La aparición de edema va muy ligada a la congestión vascular existente. En el testigo, por ello, tiene valores semejantes a la curva anterior: máximo inicial, descenso, nuevo incremento con estabilización y lento decaimiento hasta el final de la observación, los 21 días.

La Magnetoterapia y el antiinflamatorio presentan menores valores iniciales (3º día) con subida al 5º día y lento descenso posterior.

El grupo antiinflamatorio+magnetoterapia presenta una evolución temporal parecida aunque retrasada respecto al grupo testigo, con valores finales superiores.

3.- La exudación fibrinosa se presenta inicialmente muy intensa en el grupo testigo aunque pronto cese. Se presenta algo retrasada, aunque muy poco intensa, en los grupos magnetoterapia y antiinflamatorio, cesando también pronto en su manifestación, y es siempre de valor nulo, incluso en su inicio, en el grupo antiinflamatorio + magnetoterapia.

4.- La infiltración leucocitaria presenta en el grupo testigo un valor inicial importante con rápido crecimiento, y una segunda onda que se establece en meseta y que se inicia a partir del 7º día.

Los demás grupos muestran valores iniciales de menor intensidad, que disminuyen los días inmediatos y — que en los grupos magnetoterapia y antiinflamatorio toman una configuración difásica mientras que en el grupo antiinflamatorio + magnetoterapia reduce su intensidad a cero a partir del 7º día.

5.- La eosinofilia presenta en el grupo testigo valores más elevados que en ningún otro, reduciéndose a — cero al 7º día, y persistiendo así (excepto una pequeña elevación para el día 10º) hasta el final del estudio.

Los demás grupos, con valores inferiores de eosinofilia (grupo magnetoterapia) o incluso nulos (antiinflamatorio, antiinflamatorio + magnetoterapia) muestran — una discreta intensidad de aparición del fenómeno hacia — el día 21.

6.- En cuanto a la hiperplasia fibroblástica el grupo testigo muestra en su intensidad una curva difásica cuya primera onda tiene un máximo hacia el día 5, y la —

segunda onda, partiendo de un mínimo para el día 10º, alcanza el máximo al final de la observación, el día 21.

Los demás grupos muestran una curva de tipo similar pero con un máximo el día 7º (de valores más elevados para la magnetoterapia) y un decaimiento inmediato, - con aparición posterior de una segunda fase.

7.- La hiperplasia fibrilar presenta, para el grupo testigo, también una manifestación difásica, con un máximo para el 5º día, una anulación el día 7º, y un lento y progresivo ascenso hasta el final de la observación, el día 21.

Los agentes empleados muestran todos ellos un máximo inicial retrasado respecto al grupo testigo (el día 7º en lugar del 5º) que luego decrece (con un ascenso importante para la magnetoterapia el día 14) y que el día 21 muestra valores en todos los casos inferiores a los del grupo testigo.

8.- La aparición de células gigantes sigue una configuración similar: muy intensa para el grupo testigo, con un máximo para el 7º día, una disminución inmediata y una presentación en meseta ya a partir del día 14 y que - persiste así el día 21.

Los grupos magnetoterapia y antiinflamatorio + magnetoterapia siguen una configuración similar, pero con el máximo retrasado respecto al grupo testigo (día 10 en lugar del 7º) y menores valores absolutos.

El antiinflamatorio solo presenta una conducta especial: valores inferiores a los otros grupos en los días iniciales, con ascenso progresivo y continuado hasta el final de la observación, día 21, donde alcanza los mayores valores de todos los grupos, incluso a los del gr. testigo.

D I S C U S I O N

El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar la acción antiinflamatoria de la magnetoterapia, un antiinflamatorio no esteroideo (flurbiprofén) y la aplicación combinada de ambos sobre un modelo experimental: la producción de adherencias peritoneales en la rata.

El valor de este modelo experimental ha quedado confirmado desde los trabajos de Thomas, introductor del método, y especialmente desde la clasificación de Knightly que permite objetivar los resultados en cuatro grados permitiendo así establecer comparaciones entre distintas series.

Por otra parte, este modelo experimental es de interés por su aproximación a la clínica, ya que la producción de adherencias en cirugía responde a los mismos estímulos aquí sistematizados: irritación mecánica y zonas — isquémicas, añadiendo en todo caso, la acción química de los polvos de talco vehiculados por el cirujano, acción — que parece muy poco importante en relación a los factores mecánicos.

En la experimentación se tuvo en cuenta la realización de la operación en condiciones de anestesia y asepsia quirúrgica propias de un quirófano experimental.

La valoración de los resultados se realizó atendiendo a parámetros macroscópicos y microscópicos.

En realidad a los parámetros macroscópicos globales hay que tener en cuenta que responden desde una ad-

herencia mínima hasta la existencia de grandes bloques de adherencias que engloban casi todo el contenido de la cavidad peritoneal y la unen a las paredes. De ahí que se haya aplicado la clasificación de Knightly a cada grupo, sumando los valores correspondientes a cada uno de los animales que lo integran y considerando el baremo total el valor correspondiente a dicho grupo.

La simple comparación de los valores absolutos de cada grupo ya nos permite apreciar que la aplicación de la magnetoterapia da, durante los primeros días (3 y 5) un aumento de la producción de adherencias, explicable por la exitación de los fenómenos inflamatorios lo que atribuimos a su actuación directa sobre el aparato circulatorio, aumentando la hiperemia de la zona.

Con esta única excepción, todos los agentes empleados tienen efecto protector en la producción de adherencias peritoneales postoperatorias, pero en orden creciente de actividad protectora de su formación indicariamos la magnetoterapia, el antiinflamatorio no esteroideo empleado y la aplicación conjunta de ambos.

Para valorar más finamente la actuación de los diversos agentes hemos calculado el máximo de adherencias teóricamente posibles en cada grupo (6 de grado IV, valor = 24) y hemos presentado los valores hallados en porcentajes de este valor máximo (tabla resumen II). La diferencia entre el valor testigo y el porcentual de cada grupo (tabla resumen III) nos da en porcentaje el valor protector de cada agente.



De esta forma podemos ver que, si consideramos la evolución temporal de la formación de adherencias, en la fase más inicial (días 3 y 5) la magnetoterapia, como hemos indicado, no solo no protege, sino que excita el proceso; siendo el mayor valor protector el de magnetoterapia y antiinflamatorio conjunto. Ya indicamos que la magnetoterapia sola puede excitar, por su efecto vascular, los fenómenos inflamatorios. La explicación de que su acción conjunta con un antiinflamatorio tenga efectos incluso superiores a los del antiinflamatorio solo creemos se debe a que esta actuación vascular permite la difusión del fármaco en zonas más amplias a las que éste alcanzaría en administración aislada, invirtiéndose en este caso el efecto perjudicial de la magnetoterapia al emplearse para permitir la penetración del fármaco más allá de la zona de actuación sin este apoyo.

Si seguimos el orden cronológico de los sucesos veremos que entre los días 7 y 14 se aprecia el efecto protector, ya positivo, de la magnetoterapia; el efecto protector, generalmente mayor, del antiinflamatorio, y el efecto protector superior de la combinación magnetoterapia + antiinflamatorio. Creemos que son válidas las razones expuestas en el apartado anterior, si bien aquí, al estar ya la inflamación en fase subaguda, la magnetoterapia puede ejercer efectos antiinflamatorios, al igual que ocurre en la clínica humana.

Finalmente, y considerando los resultados al final de la observación, día 21, establecido así porque la adherencia ya se encuentra bien establecida, vemos que es en este momento cuando tenemos en todos los grupos el máximo efecto protector, que con magnetoterapia solo alcanza

el 29% y con antiinflamatorio o antiinflamatorio + magnetoterapia presenta, en ambos casos, valores de protección que llegan al 50%.

El hecho de que el día 21 los valores protectores del antiinflamatorio y de antiinflamatorio más magnetoterapia sean similares los interpretamos en el sentido de que el efecto de la magnetoterapia, que es fundamentalmente de tipo vascular, ayuda a la actuación del antiinflamatorio en las primeras fases de la inflamación, pero no en momentos tan avanzados como el día 21 de la misma.

Muy demostrativo resulta, sin embargo, el estudio del comportamiento de los diversos agentes empleados sobre la prevención de adherencias intensas, grados III y IV, pues aquí sí que se comprueba claramente como la magnetoterapia ejerce un efecto protector discreto, el antiinflamatorio solo un efecto protector mayor, pero sobre todo la unión antiinflamatorio + magnetoterapia es la combinación terapéutica que más actúa, tanto en las fases iniciales como en las más avanzadas del proceso inflamatorio.

Por otra parte el estudio del comportamiento individualizado de los fenómenos inflamatorios permite apreciar como en casi todos ellos su aparición se encuentra, en los grupos con tratamiento, retrasada en su aparición respecto a los grupos testigo, y por lo general (con las excepciones que se indican) de menor intensidad. Todo ello coincide con lo estudiado macroscópicamente en orden a la eficacia de los agentes empleados en la prevención de la formación de adherencias.

Hay que tener en cuenta que, para comprobar que la aparición de adherencias se debe a la irritación e isquemia del peritoneo, se ha establecido un grupo 0, en el que sólo se realizó a los animales una laparotomía blanca sin irritación ni isquemia posterior. Este grupo sacrificado y estudiado a los 21 días, no mostró ninguna formación adherencial, ni aún de grado mínimo, ni signos microscópicos inflamatorios en este momento.

Creemos, finalmente, que la experiencia presentada —que nos hace concluir que la mejor prevención de la formación de adherencias peritoneales postoperatorias se consigue con el empleo conjunto de magnetoterapia y antiinflamatorio— puede estudiarse con más profundidad ya que, si bien en el antiinflamatorio están perfectamente estudiadas las dosis y pautas de administración a las que es más útil, con la magnetoterapia nos encontramos en fases aún muy iniciales de aplicación clínica y no conocemos en profundidad las pautas, en relación a la forma de la onda, frecuencia, intensidad y regimen de aplicación, que puedan ser más útiles en el tratamiento de la inflamación.

C O N C L U S I O N E S

1.- Para estudiar el efecto de la magnetoterapia sola o asociada a antiinflamatorios no esteroideos en comparación con la actuación de los antiinflamatorios solos en relación a la prevención de la formación de adherencias peritoneales postoperatorias en la rata Wistar, hemos realizado un trabajo experimental tomando como modelo las adherencias producidas en la rata mediante el método de Thomas con aplicación de dichos agentes y la comparación con grupos testigo.

2.- Nuestro material ha consistido en 4 grupos de 36 ratas cada uno, en los que se han provocado adherencias peritoneales con el método de Thomas (laparotomía, frotamiento del ciego con gasa esteril y pinzamiento con pinza de -- Kelly durante un minuto), y un grupo de 6 ratas a las que se les realizó una laparotomía blanca, sin irritación peritoneal.

3.- Dejando uno de los grupos de 36 animales sin aplicación de tratamiento, el grupo testigo (T), otro grupo (M) fue tratado con magnetoterapia, otro con antiinflamatorio no esteroideo (A) y otro con ambos agentes (AM). Al grupo al que se le realizó laparotomía blanca (O) no se le aplicó ningún tipo de tratamiento.

4.- Los animales de cada grupo se sacrificaron, en grupos de 6, a los 3, 5, 7, 10, 14 y 21 días, a fin de observar las fases precoces y tardías de la formación de las adherencias. El grupo O se sacrificó a los 21 días. En todos los casos se realizó el estudio necrópsico, clasificando las adherencias observadas según su intensidad en la esca

la de Knightly. También en todos los casos se realizó el estudio microscópico de las lesiones, clasificando los principales signos histológicos en grados de intensidad de 0 a +++.

5.- Para la valoración de las adherencias de cada grupo se asignó un valor de 0 puntos a las de grado 0, 1 a las de grado I, 2 a las de grado II, 3 a las de grado III y 4 a las de grado IV. Se sumaron los valores correspondientes a cada grado y se refirieron porcentualmente a la totalidad de la posible puntuación máxima.

6.- Comparando los resultados obtenidos vemos que a los tres días se aprecia una notable prevención de la formación de adherencias en el grupo AM (12,50%), siguiendo en efecto preventivo el grupo A (25%). El valor del grupo testigo se sitúa en 33,33%, y el grupo M presenta un aumento del valor de producción de adherencias que se situa en 37,50%.

7.- En el grupo sacrificado a los cinco días apreciamos una distribución similar al anterior: máxima protección en el grupo AM (25%), siguiendo el A que se encuentra igualado con el testigo (37,50%), siendo mayores los valores correspondientes a la magnetoterapia sola (50%).

8.- Sin embargo, a los siete días, aun destacándose la mayor protección del grupo AM (25%), la magnetoterapia presenta valores (M (41,67%) mejores que el grupo A (45,83%) y ambos mejores que el correspondiente al grupo testigo (T, 54,17%).

9.- A los diez días seguimos encontrando un buen efecto protector en el grupo AM (29,17%), pero superado por el grupo A solo (8,33%). También tiene efecto protector la magnetoterapia sola (M, 45, 83%), que tiene valores de adherencias inferiores a los del grupo testigo.

10.- En el grupo valorado a los 14 días el grupo AM presenta el máximo efecto protector (20,83%), muy cercano al grupo A solo (25%); y distanciado de la magnetoterapia (M, 50,00%).

11.- Finalmente, en los animales sacrificados a los 21 días vemos que en el grupo O (laparotomía blanca) no hubo ningún caso de formación de adherencias. En los restantes se aprecian valores de 70,83% en el grupo T, seguimos encontrando como máximo valor protector los correspondientes a los grupos A y AM, igualados en 20,83%, mientras que el grupo M tiene un efecto notable, pero menor al de los grupos indicados, de 41,67%.

12.- Teniendo en cuenta que la importancia clínica de las adherencias peritoneales se refiere sobre todo a las de grado III y IV, que son las que pueden producir patología hemos valorado el efecto protector de los agentes citados sobre la producción de adherencias de esta intensidad.

Comparando las adherencias grados III y IV aparecidas en el grupo testigo y en los grupos con tratamiento, vemos que tanto el grupo tratado con antiinflamatorio como el tratado con antiinflamatorio más magnetoterapia no presentan ninguna adherencia de este grado en ninguno de los días, (a excepción de 2 de grado III el grupo A el

día 7º) mientras que el grupo tratado con magnetoterapia presenta aparición de algunas adherencias de esta intensidad aunque inferiores al grupo testigo, siempre que se consideren las observaciones de los últimos días (14 y 21).

Deducimos por ello que tanto el antiinflamatorio como el antiinflamatorio más magnetoterapia son los mejores agentes protectores de formación de adherencias grados III y IV.

13.- Por todo ello deducimos que el máximo efecto protector en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias lo presenta la aplicación conjunta de antiinflamatorio con magnetoterapia, siguiendole el empleo del antiinflamatorio solo, y por último, el de la magnetoterapia, pero no en la fase inmediata a la intervención (días 3 y 5) en la que incluso puede agravar el proceso.

R E S U M E N

Las adherencias peritoneales postoperatorias han constituido, desde que se comenzaron a realizar laparotomías, la gran complicación postquirúrgica con la que se han encontrado los cirujanos, complicación de carácter grave, porque aunque no en todos los casos, sí en algunos ha producido síndromes de obstrucción intestinal que han obligado a la reintervención, llegando en ocasiones la gravedad a producir la muerte del paciente. En otros casos las adherencias peritoneales postoperatorias pueden pasar inadvertidas clínicamente a lo largo de la vida del portador, pero los síndromes dolorosos y pseudooclusivos son consecuencias frecuentes.

Se admite como mecanismo de producción de estas adherencias, fundamentalmente, la irritación mecánica que se produce sobre el peritoneo en el transcurso de las intervenciones quirúrgicas abdominales por la manipulación de las vísceras. También se admite que el talco, transportado por los guantes del cirujano, es otro factor productor de estas adherencias, si bien se cree que es a consecuencia de la irritación mecánica que ejercen los granos de talco al frotar la superficie peritoneal, más que por irritación química de este mineral sobre el peritoneo. Como tercer factor se admite que los cuerpos extraños también son causa de la formación de adherencias, por el mismo mecanismo de los granos de talco.

Cualquiera que sea el traumatismo recibido por la serosa peritoneal durante la intervención, se acepta que el sustrato inicial de la formación de adherencias peritoneales es la reacción inflamatoria por los fenómenos

que lleva consigo, como es la exudación fibrinosa producida a consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar y el retardo o éstasis del riego sanguíneo por la vasodilatación con el consiguiente menor aporte de oxígeno a los tejidos (lo que impide la fibrinolisis). Como consecuencia de la vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar hay una sucesión de hechos como son: aumento de las proteínas intersticiales, entre ellas el fibrinógeno; proliferación fibroblástica estimulada por el fibrinógeno; el fibroblasto activa la vía extrínseca de la coagulación transformando el fibrinógeno en fibrina; la fibrina se estabiliza por acción del fibroblasto (inflamación fibrinosa típica de la inflamación de las serosas) adoptando las masas de fibrina depositadas la forma de pseudomembranas que constituyen la adherencia.

Se ha intentado en múltiples investigaciones — llegar a resolver este problema. Nuestro trabajo intenta demostrar el efecto de la magnetoterapia y de un antiinflamatorio no esteroideo, el flurbiprofén, en la prevención de la formación de estas adherencias.

Los animales de experimentación fueron ratas - Wistar adultas, empleando un total de 150. El lote de 150 ratas fue dividido en cinco grupos, cuatro de 36 ratas y otro de 6, designando este último como grupo 0. Los grupos de 36 ratas se designaron como T, M, A y AM según fueran: T, testigo; M, tratado con magnetoterapia; A, tratado con fármaco antiinflamatorio y AM, tratado con ambos - agentes. Estos grupos fueron divididos a su vez en seis - subgrupos de 6 ratas cada uno que se fueron sacrificando a los 3, 5, 7, 10, 14 y 21 días después de la intervención.

El grupo 0 no fue tratado con ningún agente terapéutico y se sacrificó a los 21 días de la intervención.

Como método para provocar una inflamación aguda controlable e inducir la formación de adherencias peritoneales postoperatorias se utilizó el método de Thomas, que consiste en la realización de una laparotomía media abdominal, bajo anestesia general, tracción del paquete intestinal, frotamiento del ciego con gasa esteril y pinzamiento del mismo durante un minuto con pinza de Kelly, introducción del paquete intestinal y cierre de la incisión.

Tras la intervención quirúrgica las ratas se sometieron a la acción del fármaco antiinflamatorio y a la acción de la magnetoterapia. La dosis de magnetoterapia aplicada ha sido de 52 Gauss durante 30 minutos, administrándose a los animales una sesión en el postoperatorio inmediato, otra a las 24 horas de la intervención y otra a las 48 horas; en total 3 sesiones. El antiinflamatorio utilizado se ha administrado por vía parenteral mediante inyección intramuscular en la pata trasera de la rata. La dosis aplicada era de 1,2 mg/K administrada de una sola vez, como dosis única del tratamiento en el postoperatorio inmediato, al recuperarse de la anestesia.

Después de transcurridos los días de supervivencia previstos para cada subgrupo los animales se sacrificaron por denervación medular a nivel de la articulación occipito-atloidea. Posteriormente se realizó la necropsia para comprobar el resultado de estos procedimientos terapéuticos en la prevención de la formación de las adherencias peritoneales, comprobaciones realizadas mediante ob-

servaciones macroscópicas y microscópicas, la macroscópica valorada según la clasificación de Knightly y la microscópica según la distinta intensidad de los signos histológicos de inflamación. Tras abrir la cavidad abdominal se realizaba la observación macroscópica de las adherencias y se procedía a la toma de muestras para el estudio microscópico, extrayendo la brida adherencial con los fragmentos de la zona donde se implantaban, se lavaban y se sumergían en formol al 10% para su conservación y fijación.

La clasificación de Knightly consta de 5 grados, desde el grado 0, ausencia total de adherencias, hasta el grado IV, adherencias densas, fibrosas y muy extensas, imposibles de separar por simple tracción; pasando por el grado I, una sola adherencia muy tenue, el grado II, dos o tres adherencias que oponen cierta resistencia a dejarse separar, y el grado III, adherencias numerosas extendiéndose a epiplon, intestino y mesenterio, que al tratar de separarlas rompen las serosas en que se implantan.

La valoración microscópica se ha hecho estudiando al microscopio óptico los cortes histológicos tomados en la necropsia del animal, previamente teñidos por hematoxilina-eosina y preparados según técnicas histológicas. En su estudio se atendió para su valoración a diversos signos histológicos, propios del proceso inflamatorio. Estos signos son: congestión vascular, edema, exudación fibrinosa, infiltración leucocitaria, eosinofilia, hiperplasia fibroblástica, hiperplasia fibrilar y células gigantes de cuerpo extraño. La valoración de intensidad de estos signos histológicos ha sido de: -, ausencia del signo indicado; +-, grado muy inicial de manifestación; y +, ++ y +++, grados de intensidad crecientes hasta el máximo alcanzable.

En cuanto al estudio y comparación de las observaciones macroscópicas de las adherencias de cada grupo - se asignó un valor de 0 puntos a las de grado 0, 1 a las de grado I, 2 a las de grado II, 3 a las de grado III y - 4 a las de grado IV. Se sumaron los valores correspondientes a cada grado y se refirieron porcentualmente a la totalidad de la posible puntuación máxima.

En los resultados obtenidos vemos que a los tres días se aprecia una notable prevención de la formación de adherencias en el grupo AM (12,50%), siguiendo en efecto preventivo el grupo A (25%). El valor del grupo testigo - se situa en 33,33%, y el grupo M presenta un aumento del valor de producción de adherencias que se situa en 37,50%.

En el grupo sacrificado a los 5 días apreciamos una distribución similar al anterior: máxima protección - del grupo AM (25%), siguiendo el A que se encuentra igualado con el testigo (37,50%), siendo mayores los valores correspondientes a la magnetoterapia sola (50%).

Sin embargo, a los 7 días, aun destacándose la mayor protección del grupo AM (25%), la magnetoterapia presenta valores (M, 41,67%) mejores que el grupo A (45,83%) y ambos mejores que el correspondiente al grupo T, 54,17%.

A los 10 días seguimos encontrando un buen efecto protector en el grupo AM (29,17%), pero superado por - el grupo A solo (8,33%). También tiene efecto protector la magnetoterapia sola (45,83%), que tiene valores inferiores a los del grupo testigo.

En el grupo valorado a los 14 días el grupo AM presenta el máximo efecto protector (20,83%), muy cercano al grupo A solo (25%), y distanciado de la magnetoterapia (M, 50%).

Finalmente, en los animales sacrificados a los

21 días vemos que el grupo O (laparotomía blanca) no hubo ningún caso de formación de adherencias. En los restantes se aprecian valores de 70,83% en el grupo T, seguimos encontrando como máximo valor protector los correspondientes al grupo A y AM, igualados en 20,83%, mientras que el grupo M tiene un efecto notable, pero menor al de los grupos indicados, de 41,67%.

Por todo lo anterior se llega a la conclusión final de que el máximo efecto protector en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias lo presenta la aplicación conjunta de antiinflamatorio con magnetoterapia, siguiéndole el empleo del antiinflamatorio solo, y por último el de la magnetoterapia, pero no en la fase inmediata a la intervención (días 3 y 5) en la que incluso puede agravar el proceso.

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Robins, S. L. : Patología estructural y funcional. Ed Interamericana. Editora importécnica, Madrid 1975, - 56-58.
- 2.- Majno, G.: Ultrastructure of the vascular membrane. In Handbook of Physiology. Vol 3, sect. 2. Ed. by J. Field Williams and Wilkins, Baltimore 1965, 2293
- 3.- Majno, G. , Palade, G.E.: Studies on inflammation: I. The effect of histamine and serotonin of vascular permeability. An electromicroscopy study. J. Biophys Biochem. Cytol. 11, 571, 1961
- 4.- Florey H.W.: Inflammation. In: General Pathology, 4 ed. H.W. Florey, Lloyd-Luke Ltd. London 1970, 40
- 5.- Sevitt, S.: Early and delayed edema: an increase in - capillary permeability after burns of the skin. J. Path Bact. 75, 27, 1958
- 6.- Logan, G. , Wilhelm, D.L.: The inflammatory reaction in ultraviolet injury. Brit. J. Exp. Path. 47, 286, 1966
- 7.- Hesh, E.M., Bodey, G.P.: Leukocytic mechanisms in in- flammations. Ann. Rev. Med., 21: 105, 32, 1970
- 8.- Marchesi, V.T., Florey, H.W. : Electron microscopic - observations on the emigration of Leukocytes. Quart. j. Exp. Physiol., 45: 343, 1960

- 9.- Spector, W.G. et al.: A quantitative study of Leukocyte emigration in chronic inflammatory granulomata. J. Path. Bact., 93,101, 1967
- 10.- Zucker-Frankin, D. : Electron microscopic studies of human granulocytes: structural variations related to function. Seminars Hemat. 5: 109, 1968
- 11.- Hirsch, J.G.: Cinemicrophotographic observations on granule lysis in polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis. J. Exp. Med., 116: 827, 1962
- 12.- Cline, M.J., Lehrer, R.I. : Phagocytosis by human monocytes Blood, 32: 423, 1968
- 13.- Spector W.G., Willoughby, D.A.: Histamine and 5-hydroxytryptamine in experimental pleurisy. J. Path. Bact. 74 57, 1957
- 14.- Spector, W.G., Willoughby, D.A.: The Pharmacology of inflammation, The English Universities Press Ltd. - London, 1968
- 15.- Erspamer, U.: Pharmacology of indolealkylamines. Pharmacol. Rev. 6, 425, 1954
- 16.- Erdős, E.G., Sloane, E.M.: An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. Biochem. Pharmacol. 11, 585, 1962
- 17.- Yang H.Y.T., Erdős, E.G.: Second Kininase in human blood plasma. Nature 215, 1402, 1967

- 18.- Erdős E.G., Yang, H.Y.T.: Kininases. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXV, Ed. E.G. Erdős, Springer-Verlag, Berlin 1970, 298
- 19.- Greenbaum, L.M., Freer, R., Chang, J., Semente, G., - Yamafuji, K.: PMN Kinin and Kinin metabolizing enzymes in normal and malignant Leucocytes. Brit. J. Pharmacol. 36, 623, 1969
- 20.- Kurzrock, R., Lieb, C.C.: Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28, 268, 1930
- 21.- Von Euler, U.S.: On the specific vasodilating and - plain muscle stimulating substances from accessory - genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin) J. Phisiol. 88, 213, 1936
- 22.- Weeks, J.R.: Prostaglandins. Ann. Rev. Pharmacol. 12, 317, 1972
- 23.- Ramwell, P.W., Shaw, J.: Biological significance of the prostaglandin. In: Recent progress in Hormone Research, Vol. 26, Academic Press, New York - London, 1970, 37
- 24.- Robinson, D.R., Smith, H., Levine, L.: Prostaglandin synthesis by human synovial cultures and its stimulation by colchicine. Arthritis Rheum. 16, 129, 1973
- 25.- Kaley, G., Weiner, R.: Effect of prostaglandin E₁ on Leucocyte migration. Nature (New-Biol.) 234,114, 1971

- 26.- Higgs, G.A., Youlten, L.J.F.: Prostaglandin production by rabbit peritoneal polymorphonuclear Leukocytes in vitro. Brit. J. Pharmacol. 44, 330, 1972
- 27.- Willoughby, D.A., Giroud, J.P.: Progres dans L'inflammation applicable à la polyarthrite chronique évolutive Brux. Med. 54, 135, 1974
- 28.- Willoughby, D.A.: Effects of prostaglandins, PGF₂ and PGE₁, on vascular permeability. J. Path. Bact. 96, - 381, 1968
- 29.- Willoughby, D.A., Giroud, J.P., Di Rosa, M., Velo, G.P.: The control of the inflammatory response with special reference to the prostaglandins. In: Prostaglandins and Cyclic AMP: Biological Actions and Clinical Applications. Ed. by R.H. Kahn, W.E.M. Lands, Academic - Press, New York- London, 1973, 187
- 30.- Velo, G.P.: Co-chairman's introductory remarks. In: Future Trends in inflammation I, Ed. by G.P. Velo, D.A. Willoughby, J.P. Giroud, Piccin Medical Books, Padua-London, 1974, 3
- 31.- Juhlin, S., Michaelson, C.: Cutaneous vascular reactions in healthy subjects and patients with urticaria and atopic dermatitis. Acta Derm. Vener. 49, 251, 1969
- 32.- Douglas, S.D.: Analytic review: disorders of phagocyte function. Blood, 35, 851, 1970

- 33.- Cohn, Z.A., Hirsch, J.G.: The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of polymorphonuclear Leukocytes. *J. Exp. Med.*, 112, 983, 1960
- 34.- Page, A.R., Good, R.A.: A clinical and experimental study of the function of neutrophils in the inflammatory response. *Amer. J. Path.*, 43, 645, 1958
- 35.- Sweet, L.C.: Eosinophils. *Henry Ford Hosp. Med. J.* 17, 209, 1969
- 36.- Ward, P.A.: Chemotaxis of human eosinophils. *Amer. J. Path.*, 54, 121, 1969
- 37.- Mann, P.R.: An electron-microscope study of the reactions between mast cell and eosinophil Leukocytes. *J. Path.*, 98, 183, 1969
- 38.- Horsfield, G.J.: The effect of compound 48/80 on the rat mast cell. *J. Path. Bact.*, 90, 599, 1965
- 39.- Ebert, R.H., Florey, H.W.: Extravascular development of monocyte observed in vivo. *Brit. J. Exp. Path.*, 20 342, 1939
- 40.- Spector, W.G.: Recent advances in the study of Leukocyte emigration. *Brit. J. Derm., Suppl.* 3, 81, 19,1969
- 41.- Spector, W.G.: The origin of mononuclear cells in inflammatory exudates. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 44, 1, 1968

- 42.- Berridge M.J.: The interaction of cyclic nucleotide and calcium in the control of cellular activity: Advances in Cyclic Nucleotides Research. P.Greengard and G.A. Robison, Raven Press, New-York, 1975, 1
- 43.- Rowlands, D.T. Jr., Daniele, R.P.: Surface receptors in the immune response. New. Engl. J. Med. 293, 26, 1975
- 44.- Flower, R.J., Blakwell, G.J.: The importance of phospholipase A₂ in prostaglandin biosynthesis. Biochem. Pharmacol. 25, 285, 1976
- 45.- Horton, E.W.: Prostaglandin: mediators or metabolites? J. Pharm. Pharmac., 28, 389, 1976
- 46.- Nicolson, G.L., Poste, G.: The cancer cell: dynamic - aspects and modifications in cell-surface organization (first of two parts) New-Engl. J. Med., 295, 197, 1976
- 47.- Ashwell, G., Morell, A.G.: Membrane glycoproteins and recognition phenomena. Trends Biochem. Sci. 2, 76, 1977
- 48.- Nicolson, G.L.: Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells I. Cytoplasmic influence - over cell surface components. Biochim. Biophys. Acta 457, 57, 1967
- 49.- Becker, E.L., et al.: The ability of chemotactic factors to induce Lysosomal enzyme release. I. The characteristics of the release to chemotactic responsiveness. J. Immunol. 112, 2047, 1974

- 50.- Wilkinson, P.C.: Recognition and response in mononuclear and granular phagocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 25 355, 1976
- 51.- Malawista, S.E.: Microtubules and the mobilization of Lysosomes in the phagocytizing human Leukocytes. In: *The Biology of Cytoplasmic Microtubules*. Ed. D. Soifer Ann. New York, Acad. Sci., 253,738, 1975
- 52.- Rydgren, L., Simmingsköld, G., Bandmann, U., Nordberg B.: The role of cytoplasmic microtubules in PMN Leukocyte chemotaxis. Evidence for the release hypothesis by means of time-lapse analysis of PMN movement relative to dot-like attractants. *Exp. Cell Res.*, 99, 207, 1976
- 53.- Wilson, L., Bamburg, J.R., Mizel, S.B., Grisham, L.M. Creswell, K.M.: Interaction of drugs with microtubule proteins. In: *Pharmacological and Biochemical Properties of Microtubule Proteins*. Ed. L. Wilson, *Fed. Proc.* 33, 158, 1974
- 54.- Allison, F., Smith, M.R., Wood, W.B.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. I. The inflammatory reaction to thermal injury as observed in the rabbit ear chamber. *J. Exp. Med.*, 102, 655, 1955
- 55.- Reaven, E.P., Axline, S.G.: Subplasmalemmal microfilaments and microtubules in resting and phagocytosing cultivated macrophages. *J. Cell Biol.*, 59, 12, 1973

- 56.- Robins, S.L., Cotran, R.S., Kumar, V.: *Patología estructural y funcional*. Ed. Interamericana. Emalsa, SA Madrid, 47-48, 1986
- 57.- Williams, D., Esquenazi, V., Cirocco, R., Jensen, J.A. The chemoattraction of neutrophils by heterologous - cytotoxic sera. *J. Immunol.*, 116, 554, 1976
- 58.- Goelzl, E.J., Austen, K.F.: Stimulation of human neutrophil Leukocyte aerobic glucose metabolism by purified chemotactic factors. *J. Clin. Invest.*, 53, 591, 1974
- 59.- Russel, R.J., Wilkinson, P.C., Sless, F., Parrott, D. M.V.: Chemotaxis of Lymphoblasts. *Nature* 256, 646, - 1975
- 60.- Snyderman, R., Shin, H.S., Phillips, J.K., Gewurz, H. Mergenhagen, S.E.: A neutrophil chemotactic factor — derived from C₅ upon interaction of guinea pig serum with endotoxin. *J. Immunol.*, 103, 413, 1969
- 61.- Brier, A.M., Snyderman, R. Mergenhagen, S.E., Notkins, A.L.: Inflammation and herpes simplex virus: Release of a chemotaxis-generating factor from infected cells. *Science* 170, 1104, 1970
- 62.- Turner, S.R., Campbell, J.A., Lynn, W.S.: Polymorphonuclear Leukocyte chemotaxis towards oxidized lipid - components of cell membranes. *J. Exp. Med.* 141, 1437, 1975

- 63.- Wilkinson, P.C.: Surface and cell membrane activities of Leukocyte chemotactic factors. *Nature* 251, 58, 1974
- 64.- Jensen, J.A., Esquenazi, V.: Chemotactic stimulation - by cell surface immune reactions. *Nature* 256,213, 1975
- 65.- Wilkinson, P.C.: Cellular and molecular aspects of - chemotaxis of macrophages and monocytes. In: *Immunobiology of the Macrophage*. Ed. D.S. Nelson, Academic Press, New York-London, 1976, 349
- 66.- Krook, S.S.: Obstrucción of Small Intestine Due to - Adhesions and Bands. An investigation of the early and late results after operative treatment and an aetiological study of recurrences. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 125, 1947
- 67.- Diebold, A.: Uber bauchfellverwachsungen. Leichenbefunde. Bei. 700, Sektionen. *Arch. Klin. Chir* 158: - 737, 1930
- 68.- Mc Iver, M.A.: Acute intestinal obstruction. *Amer. J. Surg.* 19, 163, 1933
- 69.- Shackelford, R.T.: *Cirugía del Aparato Digestivo*. W.B. Saunders Co. Philadelphia, Vol. II: 1014, 1961
- 70.- Colleli, L., Bossart, P.A.: Intestinal obstruction during the early postoperative period. *Arch. Surg.*, 5, 774, 1964

- 71.- Reppogle, R.L., Johnson, B.A., Gross, R.E.: Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined - Promethazine and Dexametasone theraphy: experimental and clinical study. Ann. Surg. 163, 580, 1966
- 72.- Cantor, M.O., Reynolds, R.P.: Gastrointestinal obstruction. Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1957
- 73.- Devens, K.: Recurrent intestinal obstruction in the - neonatal period. Arch. Dis. Child., 38, 118, 1963
- 74.- Ladwig, A.: Beiträge zur morphologie intraperitonealer adhäsionen. Arch. Klin. Chir., 151, 1, 1928
- 75.- Chandy, J., Rhoads, J.E.: Experimental study on the - mechanism of the formation of intraperitoneal adhesions Fed. Proct., 5, 218, 1946
- 76.- Ellis, H.: The aetiology of postoperative abdominal - adhesions. An experimental study. Brit. J. Surg., 50, 10, 1962
- 77.- Belzer, F.O.: The role of venous obstruction in the - formation of intrabdominal adhesions; an experimental study. Brit. J. Surg., 54, 189, 1967
- 78.- Richardson, E.H.: Studies on peritoneal adhesions. Am. Surg., 54, 758, 1911
- 79.- Lehman, E.D., Boys, F.: The prevention of peritoneal adhesions with heparin. An experimental study. Ann. Surg., 111, 427, 1940

- 80.- Kredel, A., Smithey, R.: Adhesions from hot laparotomy. *Pad. Surgery* 10, 45, 1941
- 81.- Dimytrick, E.T.: Peritoneal reaction to oxidized cellulose. *Arch. Surg.* 56,386, 1948
- 82.- Valtonen, E.J.: Observations on the formation of intra abdominal and subcutaneous adhesions due to the use of surgical gelatine sponges. *Acta Chir. Scand.*, 131, - 107, 1966
- 83.- Lehman, E.D., Boys, F.: Heparin in the prevention of intraperitoneal adhesions. Report of progress. *Ann. - Surg.*, 112, 969, 1940
- 84.- Saxen, A., Touvinen, P.J.: Experimental and Clinical observations on Granuloma caused by talc and some -- others sustances. *Acta chir. Scand.*, 96, 131, 1947
- 85.- Zarapico, R.M.: Papel de las sulfamidas en la formación de adherencias intestinales. *Trab. Inst. Nac. - Cienc. Med.*, 9, 114, 1947
- 86.- German, W.M.: Dusting powder granulomas following -- surgery. *Surg. Ginec. Obst.* 76, 501, 1943
- 87.- Sturdy, J.H., Baird, R.M., Gerein, A.N.: Surgical -- sponges: A cause of granuloma and adhesions formation *Ann. Surg.* 165, 128, 1967

- 88.- Cochran, D.Q., Almond, C.H., Shucart, W.A.: An experimental study on the effects of Barium and intestinal content in the peritoneal cavity. Amer. J. Roentgen. 89, 883, 1963
- 89.- German, W.M.: Peritoneal adhesions: experimental study. Rubber Gloves in surgery. Brit. J.Surg. Ed., 30, 283, 1943
- 90.- Minster, J.J., Novack, M.V., Parkhurts, N.R., Cole, - W.H.: Use of liquid Glove Lubricants in operating room to minimize Wound contamination from glove powder. - Surgery 52, 424, 1962
- 91.- Weed, L.A., Groves, J.L.: Surgical gloves and wound - infections. Surg. Gynec. Obst. , 75, 661, 1942
- 92.- Eissemann, B., Seelig, M.G., Womack, N.A.: Talcum powder Granuloma; a frequent and serious postoperative - complication. Amer. J. Surg., 28, 523, 1950
- 93.- Funk, V.A.: Abdominal Adhesions. Amer. J. Surg., 34, 241, 1920
- 94.- Padawer, J.A.: Quantitative studies with Mast Cells. Ann. New York Acad. Sci., 103, 87, 1963
- 95.- Whitting, H.W.: Effect of experimental trauma on mesenterio Mast Cells and its possible role in adhesions formation. Brit. J. Surg. 52, 976, 1965

- 96.- Thomas, J., Greene, J.W., Rhoads, J.: An experimental study of factors affecting the development and persistence of intraperitoneal adhesions. S. Forum 125, 1950
- 97.- Riley, J.F.: Histamine and Heparin in Mast Cells why both?. Lancet, 7, 40, 1962
- 98.- Trompke, R., Siegner, R.: Ein Beitrag zur den Verh^ungsmassnahmen postoperative intrabdominaler Verma^{ch}sungen (Tierexperimentelle Untersuchungen). Act. Klin. Chir. 281, 323, 1956
- 99.- Reppogle, R.L., Johnson, B.A., Gross, R.E.: Studies on peritoneal adhesions. Ann. Surg., 163, 4, 580-88, 1966
- 100.- Riddle, J.M., Barhart, M.I.: Ultrastructural study of fibrin dissolution via emigrated Polimorphonuclear Neutrophylus. Amer. J. Path., 45, 805, 1964
- 101.- Schiff, C.A., Goldberg, S.L., Necheles, H.: The prevention of abdominal adhesions. Experimental study - on the role of gastrointestinal motility. Brit. J. - Surg. 48, 323, 1968
- 102.- Saenz-López de Rueda, F.: Patogenia y profilaxis de las adherencias peritoneales postoperatorias. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, 1970

- 103.- Howes, E.L., Haway, S.G., Hewitt, C.: Rate of Fibroplasia and diferenciation in the healing of cutaneous wounds in differents species of animals. Arch. Surg. 38, 934, 1939
- 104.- Connolly, J.E., Smith, J.W.: The prevention and treat^ument of intestinal adhesions. Surg. Gynec. Obst. — (Int. Abst. Surg.) 110, 417, 1960
- 105.- Connolly, W.B., Stephens, F.O.: Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions. An expe^urimental study. Surgery 63, 976, 1968
- 106.- Glucksman, D.L.: Serosal integrity and intestinal - adhesions. Surgery 60, 1009, 1966
- 107.- Robbins, G.F., Brunschwig, A., Foote, F.W.: Desperi^utonealization: clinical y experimental observation. Ann. Surg., 130, 466, 1949
- 108.- Zachariae, L.: Hydrocortisone acetate applied intra^uperitoneally: Inhibitory effect on adhesions produced by serosal injury; Inhibitory effect on reforma^ution of surgically separated adhesions. Acta Endo^ucrin., 19, 269, 1955
- 109.- Whilling, H.W.: Effect of experimental trauma on — mesenterio Mast Cells and its posible role in adhe^usions formation., Brit. J. Surg. 52, 976, 1965

- 110.- Warnke, U., Warnke,U.: Storia dell'impiego terapeutico di campi magnetici. En Bistolfi, F., Campi magnetici in medicina. Minerva Médica, Torino 1983, 295-306
- 111.- Madroñero, A.: Aplicaciones terapéuticas de los campos magnéticos. Mapfre Seguridad. Madrid 1984, 13, 44-51
- 112.- Monteagudo, J.L.: Bases físicas de los efectos biológicos de los campos magnéticos. Reunión de puesta al día. C.E.M., Madrid 1984
- 113.- Warnke, U.: Grundlagen zu magnetisch induzierten physiologischen effekten therapic Woche. 30: 4609-4616 1980
- 114.- Eichtner, M.: Magnetic field therapy in practice. Ed. Fichtner, M., Heiderod-Kemel, 1983
- 115.- Olzi, E.: Elementi di física del magnetismo e unità di misura. En Bistolfi, F., Campi magnetici in medicina. Minerva Medica, Torino 1983, 9-20
- 116.- Strother, G.K.: Física aplicada a las ciencias de la salud. Mc. Graw Hill, Cali 1981
- 117.- Vitti, V.: Magnetobiologia molecolare. Azione di campi magnetici su molecole di interesse biologico. En Bistolfi, F., Campi magnetici in medicina. Minerva Medica, Torino 1983, 135-144

- 118.- Riva, E.: Interazioni ipotizzabili tra campi magnetici pulsanti e membrane biologiche. En Bistolfi, F., Campi magnetici in medicina. Minerva Medica, Torino 1983, 145-156
- 119.- Mustacchi, G.: Magnetoterapia. Apparechi, tecniche di applicazione, risultati clinici. En Bistolfi, F. - 357-366
- 120.- Haimovici, N., Languasco, G.B.: Campi magnetici pulsati e tesuto osseo. En Bistolfi, F., 307-324
- 121.- Lesvi, D.D., Rubin, B.: Inducing bone growth in vivo by pulse stimulation. Clin. Orthop., 88, 218-222, 1972
- 122.- Marotti, G., Palazzini, S., Remaggi, F., Canè, V.: Osteogenesi elettrica: Osservazioni e critiche. In: Atti del secondo Congresso Internazionale di Magnetomedicina. Roma, 8-9, Novembre 1980, 115-132
- 123.- Minkin, C., Poulton, B.R., Hoover, W.H.: The effect of direct current on bone. Clin. Orthop., 57, 303-309, 1968
- 124.- Mustachi, G., Milani, S.: Trattamento di sindromi dolorose neoplastiche con magnetoterapia Ronefor. Atti VI Congr. Naz. dell'Ass. It. per lo studio del dolore. Trieste, Maggio 1982
- 125.- Litter, M.: Farmacología. Esteroides antiinflamatorios. Ed. El Ateneo, SA. Buenos Aires, 1976, 417-418

- 126.- Silvestrini, B.: In Garattini, S., Duke, M.N.G.: International Symposium on Non - Steroidal Antiinflammatory Drugs. Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1965, 180
- 127.- Wiesinger, D.: In Garanttni, S., Duke, M.N.G.: International Symposium on Non - Steroidal Antiinflammatory Drugs. Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1965 221
- 128.- Ragan, C., Harris, E.L., Plotz, C.M., Mayer, K., - Blunt, J.W., Lattes, R.: Steroidal Antiinflammatory agents. Bull. New York Acad. Med. 1950, 26-251
- 129.- Liddle, G.W.: Effect of Steroidal Antiinflammatory agents. Clin. Pharmacol. and Therap. 2, 615, 1961
- 130.- Bollet, A.J., Black, R., Bunim, J.J.: Antiinflammatory Drugs. J.A.M.A., 1955, 158-459
- 131.- Kammerer, W.H., Freiburger, R.H., Rivelis, A.L.: Arthritis and Rheumatology. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1958, 1-122
- 132.- Mc Kenzie, A.W.: An study on antiinflammatory drugs. Arch. Demart., 1962, 86-611
- 133.- Keele, C.A., Neil, E.: Samson Wright's Applied Physiology. 11 ed. Oxford University Press, London, 1965

- 134.- Domenjoz, R.: Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. Ann. New York Acad. Sc. 1960, 86-263
- 135.- Wilhelmi, G.: In Garantini, S., Dukes, M.N.G.: International Symposium on Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam 1965, 221
- 136.- Winter, C.A.: In Garantini, S., Dukes, M.N.G.: International Symposium on Non-Steroidal Antinflammatory Drugs. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam 1965, 190
- 137.- Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol., 234: 231-238, 1971
- 138.- Guth, P.H., Aures, D., Paulsen, G.: Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat: cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine and probanthine. Gastroenterology, 76: 83-88, 1979
- 139.- Karim, S.M., Carter, D.C., Bhana, P., Adaikan, G.P.: Effect of orally and intravenously administered pro~~g~~staglandin 15(R) 15-methyl E₂ on gastric secretion in man. Adv. Biosci., 9: 254-264, 1973
- 140.- Zurier, R.B., Quagliata, F.: Effect of prostaglandin E₁ on adjuvant arthritis. Nature, 234: 304-310, 1971
- 141.- Gryglewski, R.J: Evolution of ideas on the role of - prostaglandins in inflammation. Agents Actions, 7 - (suppl): 247-251, 1980

- 142.- Siegel, M.L., Mc Connell, R.T., Porter, N.A., et al: Aspirin-like drugs inhibit arachidonic acid metabolism via lipoxygenase and cyclo-oxygenase in rat neutrophils from carragenin pleural exudates. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 92: 688-695, 1980
- 143.- Randall, R.W., Eakins, K.E., Higgs, G.A., Salomon, J. A., Taleson, J.E.: Inhibition of arachidonic acid — cyclo-oxygenase and lipoxygenase activities of Leukocytes by indomethacin and compound B.W. 755 C. *Agents Action*, 10: 553-555, 1980
- 144.- Wahl, L.M., Olsen, C.E., Sandberg, A.L., Mergenhagen, S.E.: Prostaglandin regulation of macrophage collagenase production. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 74: 4955-4958, 1977
- 145.- Dowsett, M., Easty, D.M., Easty, G.C., Powles, T.J.: Prostaglandin mediation of collagenase-induced bone resorption. *Nature*, 263: 72-74, 1976
- 146.- Pockman, R.S., Repo, M.A: Lymphokine-mediated bone resorption requires endogenous prostaglandin synthesis. *J. Exp. Med.*, 154, 529-534, 1980
- 147.- Ceuppens, J.L., Rodríguez, M.A., Goodwin, J.S.: Non-steroidal antiinflammatory agents inhibit the synthesis of IgM rheumatoid factor in vitro. *Lancet*, 1: - 528-531, 1982

- 148.- Goodwin, J.S., Ceuppens, J.L., Rodríguez, M.A.: Administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis: effects on indices of cellular immune status and serum rheumatoid factor levels. J.A.M.A., 250: 2485-2489, 1983
- 149.- Wolinsky, S., Goodwin, J.S., Messner, R.P., Williams, R.C. Jr: Supressor cell function in rheumatoid arthritis. Clin. Immunol. Immunopathol., 17: 31-37, 1980
- 150.- Dawson, W.: The comparative pharmacology of benoxyp_rofen. J. Rheumatol., 7(suppl. 6): 5-11, 1980
- 151.- Ford Hutchinson, A.W., Walker, J.R., Connor, N.S., Oliver, A.M., Smith, M.J.H.: Separate anti-inflammatory effects of indomethacin, flurbiprofen and benoxyp_rofen. J. Pharm. Pharmacol., 29: 372-373, 1979
- 152.- Wahl, L.M., Olsen, C.E., Sandberg, A.L., Mergenhagen, S.E.: Prostaglandin regulation of macrophage collagenase production. Proc. Natl. Acad. Sci., 74: 4955-4958, 1977
- 153.- Smith, R.J.: Modulation of phagocytosis by and lysosomal enzyme secretion from guinea pig neutrophils: effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents and prostaglandins. J. Pharmacol. Exp. Ther., 200, 647-657, 1977

- 154.- Smith, R.J.: Nonsteroidal anti-inflammatory agents: regulators of the phagocytic secretion of lysosomal enzymes from guinea pig neutrophils. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207: 618-629, 1978
- 155.- Nakanishi, M., Goto, K., Kisadome, M.: Studies on anti-inflammatory agents. *J. Pharmacol. Soc. Jap.* - 94: 1212-1217, 1974
- 156.- Perper, R.J., Oronsky, A.L.: Enzyme release from human Leukocytes and degradation of cartilage matrix: effect of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheuma.*, 17, 47-55, 1974
- 157.- Mc Gregor, R.R.: The effect of anti-inflammatory agents and inflammation on granulocyte adherence. *Am. J. Med.* 61: 597-607, 1976
- 158.- Adams, S.S., Hebborn, P., Nicholson, J.S.: Pharmacological properties of ibufenac. *J. Pharm. Pharmac.*, 20: 305, 1968
- 159.- Adams, S.S., Mc Collough, K.F., Nicholson, J.S.: The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 178: 115, 1969
- 160.- Buckler, J.W., Adams, S.S.: Study on the pharmacological properties of substituted phenylalkanoic acids. *Med. Proc.*, 14: 574, 1968

- 161.- Adams, S.S., Mc Cullough, K.F.: Evaluation of several compounds in the chemical series of substituted 2-(4-biphenyl) propionic acid. Flurbiprofen the most promising. Abstracts VIII European Rheumatology Congress 32: 2, 1971
- 162.- Adams, S.S., Cobb, R.: Anti-erythemic effects of flurbiprofen, ibufenac and acetylsalicylic acid in ultra violet erythema in the guinea pig. Ed. A. St. J. Dixon B.K. Martin, M.J.H. Smith, P.H.N. Wood, J. and A. — Churchill Ltd., London, 1963
- 163.- Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W.: Effect of - Flurbiprofen and acetylsalicylic acid in carrageenan induced oedema. Proc. Soc. Exp. Biol. 111: 544, 1962
- 164.- Whittle, B.A.: Anti-inflammatory effects of flurbiprofen and acetylsalicylic acid in acetic acid-induced peritoneal capillary permeability in mice. Br. J. - Pharmac. 22: 246, 1964
- 165.- James, S., Goodwin, M.D.: Mechanism of action of Non steroidal Anti-inflammatory agents. The American Journal of Medicine, 57-63, 1984
- 166.- Randall, L.O., Selitto, J.J.: Analgesic effect of - flurbiprofen and codeine in the mouse hot plate test Arch. Int. Pharmacodyn. 111: 409, 1957
- 167.- Knightly, J.J., Agostino, D., Clifton, E.E.: The - effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. Surgery 52: 250, 1962

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. ANA MARIA CASTRO ESCUDERO
titulada PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES
POSTOPERATORIAS. ESTUDIO EXPERIMENTAL

acordó otorgarle la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 23 de Febrer 1987

El Vocál,

F. B. U.

El Presidente

L. Ramos

El Vocal,

A. U. U.

El Secretario,

M. U. U.

El Vocal,

L. G. U. U.

El Doctorado,

Ana M. Castro