

Efectos de la hormona del crecimiento sobre la mortalidad en ratas con peritonitis secundaria experimental

Dr. Kurt Díaz-Garza,* Acad. Dr. Mauro Soto-Granados**

Laboratorio de Cirugía Experimental del Hospital Militar Regional de Acapulco, Gro.

RESUMEN

Objetivo. Determinar los efectos de la administración de hormona del crecimiento recombinante (somatotropina) (GH-s) en la mortalidad de ratas con peritonitis secundaria experimental.

Material y métodos. Se estudiaron 80 ratas machos, divididas aleatoriamente en cuatro grupos de 20 animales cada uno, los cuales se sometieron a peritonitis secundaria mediante inoculación intraabdominal de heces humanas. Grupo 1 (control) sin administración de GH-s, grupo 2 con administración de una dosis de GH-s a las cuatro horas de la inoculación, grupo 3 con administración de una dosis de GH-s al momento de la inoculación y grupo 4 premedicado cinco días antes de la inoculación con una dosis diaria de GH-s. El estudio fue observacional. Se efectuó análisis estadístico con el programa Epi-info.

Resultados. Se obtuvo una disminución de la mortalidad en las ratas premedicadas con Hormona del Crecimiento del grupo 4 ($p = 0.001$), en comparación con las del grupo 2 ($p = 0.34$) y 3 ($p = 0.11$), así como en el comparativo con los grupos de intervención y el grupo control ($p = 0.01$).

Conclusión. La administración GH-s durante un evento de peritonitis secundaria, produce una disminución significativa de la mortalidad ($p = 0.01$). Se debe diseñar nuevos estudios para probablemente en un futuro, incorporar el uso de GH-s en el tratamiento integral de las infecciones intraabdominales y disminuir la mortalidad por esta causa en humanos.

Palabras clave: hormona del crecimiento, mortalidad, peritonitis secundaria.

Influence of growth hormone on the mortality in rats with experimental secondary peritonitis

SUMMARY

Objective. The purpose of this study, was to determine the influence of recombinant growth hormone (GH-s) on the mortality of rats with experimental secondary peritonitis.

Methods. Eighty Wistar male rats were included in a study and divided into 4 groups of 20 animals each. Subjected to a secondary peritonitis by intra-abdominal inoculation of human feces. The control group (1) was not treated with GH-s. In group 2 we added the administration of a single dose of GH-s 4 hours after the inoculation. Group 3 received GH-s at the moment of inoculation and group 4 was pre-medicated with a daily single dose of GH-s 5 days before the inoculation. We observed the daily mortality rates for 15 days.

Results. Statistical analyses showed significant differences of the mortality rate in group 4 compared with the control ($p = 0.001$), and treated groups (2,3, and 4) compared with the control ($p = 0.01$).

Conclusions. We concluded that the administration of GH-s during experimental secondary peritonitis reduces the mortality rate ($p = 0.01$). New studies should be performed in order to add in the future the administration of GH-s on the treatment of intra-abdominal infections and lower the actual mortality rates.

Key words: Growth hormone, mortality, secondary peritonitis.

Introducción

La peritonitis secundaria es definida como una inflamación del peritoneo por perforación del tracto gastrointestinal. Algunos ejemplos incluyen: apendicitis perforada, úlce-

ra duodenal perforada, perforación de colon sigmoidees por divertículos, vólvulos o cáncer, estrangulación del intestino delgado y dehiscencias de anastomosis postoperatorias. Por lo general, en una peritonitis secundaria se encuentra involucrada flora bacteriana mixta. En un estudio de 339 pacien-

*Residente de Cirugía General de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Director del Hospital Militar Regional de Acapulco, Gro. Jefe del Curso de Cirugía General en el Hospital Militar Regional de Acapulco, Gro. Dependiente de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Correspondencia:

Dr. Kurt Díaz-Garza.

Monte de Santa Elena, Col. Villa Montaña. C.P. 66240, Monterrey, Nuevo León. Tel: (01-818)338-14-91 Fax: (01-818) 346-04-89 Correo electrónico: kurtidiaz@hotmail.com

Recibido: Septiembre 12, 2006.

Aceptado: Enero 19, 2007.

tes con este tipo de infección, el cultivo de líquido peritoneal reportó flora mixta, aerobia y anaerobia en 76%, siendo la combinación más frecuente *E. coli* y *B. fragilis*. Se aislaron microorganismos anaerobios solos en 13% y aerobios en 11%.¹⁻³

De los cientos de especies que habitan el intestino, sólo algunas pueden ser patógenas en la cavidad abdominal. Las elevadas tasas de mortalidad en peritonitis son causadas por la presencia de aerobios gramnegativos que generan niveles altos de liposacáridos; en cambio, la presencia de una respuesta benigna de algunos abscesos está en relación con la presencia de *B. fragilis*. Sin embargo, cuando se asocia con *E. coli* aumenta la letalidad de éste. Los anaerobios secretan ácido succínico que inhibe la función de los polimorfonucleares y con ello permite la proliferación de *E. coli*.³

La presencia de sangre en la cavidad también incrementa el efecto letal de las bacterias, la sangre inhibe la función de los polimorfonucleares.⁴

Experimentalmente, la evolución natural de la peritonitis bacteriana puede reproducirse en animales por inoculación intraabdominal de dos microorganismos principales (*E. coli* y *B. fragilis*), y sigue un curso temporalmente bifásico, con mortalidad inmediata de 35% por shock séptico debido a la endotoxina liberada por bacilos gramnegativos y morbilidad tardía del 65% por abscesos residuales inducidos por *B. fragilis* encapsulado.^{5,6}

La evolución natural de la peritonitis secundaria depende de la eficacia y persistencia de los mecanismos de defensa peritoneales:

1. Depuración bacteriana por absorción translinfática.
2. Fagocitosis bacteriana por neutrófilos.
3. Compartimentalización o acantonamiento bacteriano por fibrosis local.

Esta evolución natural presenta las siguientes variantes clínicas: shock séptico, peritonitis difusa y absceso intraabdominal.¹⁻⁷

Experimentalmente se ha demostrado que después de la inoculación intraabdominal de bacterias, éstas son aisladas a los seis minutos en el conducto torácico y a los 12 minutos en sangre periférica. La salida del líquido peritoneal determina la creación de una presión negativa relativa dentro del abdomen superior, lo que da lugar al flujo de líquido en dirección cefálica. Desde el punto de vista mecánico, la movilidad diafragmática inicia a través de los linfáticos, la depuración de bacterias, para enfrentarlas a las defensas sistémicas. Si los mecanismos de defensa del peritoneo tienen éxito, se produce la muerte bacteriana y la localización de la infección; de lo contrario, se establecen los fenómenos de sepsis, falla multiorgánica y muerte.^{6,7}

En la historia de la humanidad existen indicios claros de búsqueda de elementos farmacológicos para la solución de infecciones graves, pero fue hasta 1865, cuando Lister usó el fenol para prevenir y tratar las infecciones de las heridas quirúrgicas, cuya morbi-mortalidad era muy elevada.

El éxito epidemiológico en la reducción de infecciones posquirúrgicas fue parcial, ya que los derivados fenólicos dañaban igualmente a la célula eucariótica, fundamentalmente a los leucocitos polimorfonucleares, dejando sin acción a uno de los elementos básicos de la respuesta inmune.⁸

Los primeros logros a encontrar racionalmente diferencias metabólicas entre la célula animal y los patógenos fue por Erlich en 1912, al emplear los derivados arsenicales, logrando atacar a uno de los grandes flagelos de la humanidad, como la sífilis.

El hallazgo casual de Fleming, en 1928, revolucionó la terapéutica 12 años después, así como el desarrollo de los sulfamídicos a partir de 1932 por Domagk, dieron inicio a lo que se ha denominado la "Época de oro de la antibiótico terapia".⁹

Los principios del tratamiento quirúrgico se han venido definiendo desde 1905, cuando Price postuló el desbridamiento y lavado. En 1920 Kirschner definió los principios que redujeron la mortalidad en la década de los 20: drenaje del foco, desbridamiento y evitar la reacumulación de detritus. Reportando índices de mortalidad de hasta 70%.¹⁰

Mayores avances ocurrieron después de la Segunda Guerra Mundial, cuando el uso de antibióticos se combinó con un tratamiento quirúrgico agresivo, en soldados con heridas penetrantes abdominales. Se crearon métodos quirúrgicos, los cuales mejoraron la supervivencia de los soldados con este tipo de heridas, disminuyendo la incidencia de la mortalidad de 40 a 50%.¹¹

Estos principios fueron aplicados a la población civil en los 60's con la introducción de centros de trauma. Como resultado, la fase aguda de la peritonitis era manejada exitosamente dejando como complicación importante abscesos intraabdominales.¹²

En los 90's con un mejor entendimiento de la fisiopatología de estas infecciones, métodos diagnósticos diversos, así como la habilidad en la corrección de la hipoxia, hipovolemia, el soporte respiratorio, cardíaco, la administración de medicamentos más eficaces por las vías adecuadas y por el tiempo apropiado, han disminuido los índices de mortalidad de 10 a 20%.¹²

La eliminación del foco infeccioso es tradicionalmente la modalidad más importante para el éxito del tratamiento. El acceso al abdomen en presencia de una peritonitis difusa se realiza mediante una laparotomía media, que permite localizar, tratar el proceso y lavar adecuadamente la cavidad abdominal.

En general, la contaminación peritoneal originada en una perforación de víscera hueca, se controla mediante:

1. El cierre.
2. La exclusión o resección del foco contaminante.
3. El uso adecuado de antibióticos.
4. Soporte nutricional.
5. Corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico.
6. El uso de inmunorreguladores.^{5-7, 10-12}

En infecciones intraabdominales severas, así como en otras formas de inflamación sistémica, la respuesta metabólica del paciente produce una alteración hormonal alterando el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Esta respuesta es dividida en una fase inicial de catabolismo (ebb) o fase adrenérgica corticoide, seguida de una fase de anabolismo (flujo) conocida también como fase de supresión del corticoide con hipermetabolismo, balance nitrogenado negativo e hiperglicemia.^{2,6,7,13}

Durante la fase de catabolismo son más notables los cambios inducidos por las hormonas adrenérgicas y corticoides suprarrenales, produciendo una disminución del gasto de energía en reposo. Este ambiente metabólico impide la oxidación eficiente de grasas y la producción de cetona, lo que promueve la erosión continua de los fondos comunes de proteínas. Si no se controla este aumento del proceso catabólico neto de proteínas mediante el tratamiento eficaz y específico de la enfermedad y se permite que progrese por un periodo prolongado sin alguna intervención, se llega finalmente a una insuficiencia de órganos crítica y a la muerte.¹³

El monocito circulante es uno de los encargados de poner en marcha esta respuesta metabólica de fase aguda. Las endotoxinas bacterianas, la agregación plaquetaria, las opsoninas, etc. activan estas células. Se produce una activación del sistema del complemento, de la calicreína, de los procesos de coagulación, del sistema fibrinolítico y sobre todo, de las citocinas pro inflamatorias; interleucinas (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT) y el γ -interferón. Estas sustancias actúan sobre los fibroblastos y las células endoteliales, induciendo liberación de IL-1, IL-6, IL-8 y proteína quimiotáctica de macrófago (MCP). La IL-8 y la MCP atraen a los granulocitos y los monocitos al área de la lesión, al tiempo que los activan, dando lugar a una nueva oleada de citocinas y elementos quimiotácticos.^{14,15}

A nivel endotelial, las citocinas inducen la expresión de las moléculas de adhesión (integrinas y secretina), que facilitan la adhesión de monocitos y neutrófilos. Se produce la liberación de radicales libres y la síntesis de óxido nítrico por las células endoteliales. Todos estos procesos, a los que se añade la liberación de eicosanoides (tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos), generados a partir del ácido araquidónico, inducen vasodilatación y salida de líquido al espacio intersticial, característicos del proceso inflamatorio.¹⁵

Algunas hormonas que aumentan sus niveles séricos en respuesta al estrés, por medio de IL-1 y IL-6 a nivel hipofisario son: cortisol, catecolaminas, glucagón, ACTH, y la hormona del crecimiento. La respuesta macrohormonal característica del síndrome post-agresión está favorecida por estos mediadores de la inflamación.^{1,2,5,6,14,15}

La hormona del crecimiento (GH) es una proteína de 191 aminoácidos, el gen humano de esta hormona es un integrante de una familia de genes formada por cinco miembros, que se encuentra en el cromosoma 17. Es sintetizada y secretada por somatotropos, que constituyen alrededor de 50% de las células secretoras de hormonas de la parte anterior de la glándula pituitaria. Una vez sintetizada en el retículo endo-

plásmico, esta se transporta a gránulos de secreción que son liberados ante un estímulo.¹⁶

Estas células productoras de GH son las más numerosas de la pituitaria. En ratas machos, constituyen entre 30-40% de las células de la pituitaria, mientras que en hembras dicho valor es de 20-30%.^{16,17}

Cerca de la mitad de la GH secretada, es transportada a través de la circulación en asociación a proteínas que se unen a ella. Todos los tejidos sensibles a la GH poseen receptores en las membranas de sus células. Para que la hormona ejerza su efecto se requiere que se una a estos receptores, los cuales una vez activados, inician una cascada de fosforilaciones de proteínas intermedias, que eventualmente conducen a la activación en el núcleo de factores de transcripción y a los efectos estimulatorios sobre los genes regulados por GH.

Tiene una vida media en el plasma de entre 15 y 20 minutos, luego de la secreción o de una inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Las concentraciones sanguíneas de GH alcanzan un pico entre una y tres horas posteriores a la inyección y cae hasta niveles indetectables luego de 24 horas. Los mayores estímulos para la secreción de GH en el hombre son el sueño profundo (estadios III y IV), el estrés y el ejercicio. El 70% de la secreción de GH ocurre durante la noche.¹⁶⁻¹⁸

La secreción espontánea de GH es pulsátil, los intervalos entre los pulsos varían según las especies, y son aproximadamente de dos horas en humanos y de tres horas en ratas.^{17,18}

La Hormona del Crecimiento pasa a la circulación sanguínea y puede actuar sobre diversos tejidos regulando ciertos procesos metabólicos, pero no estimula el crecimiento directamente, tiene el efecto de aumentar el número de las células, más que su tamaño, a través de somatomedinas o factores del crecimiento similares a insulina (IGF) que son las que realmente actúan sobre los diferentes órganos y tejidos promoviendo el crecimiento.¹⁶⁻¹⁹

La Hormona del Crecimiento Humana biosintética, de origen ADN recombinante (somatotropina) (GH-s) contiene la secuencia de aminoácidos idéntica a la de la Hormona del Crecimiento Humana de origen hipofisario. La GH-s se sintetiza en una cepa de *Escherichia coli* que ha sido modificada añadiendo el gen para la hormona del crecimiento humana, estimulando un crecimiento lineal de los tejidos esquelético y celular.^{18,19}

En estudios experimentales, la GH-s estimula la organización estructural y acelera la formación de fibras de colágeno en anastomosis colónicas. Actualmente se utilizan sus efectos benéficos, como estímulo de varios neurotransmisores cerebrales, y restaurador de procesos fisiológicos que con el paso de los años pierden su capacidad de funcionamiento normal. Se le da el nombre y se ha construido un apartado en la medicina actual como el medicamento antienviejecimiento.¹⁷⁻¹⁹

De acuerdo con lo ya referido, al administrar dosis adicionales de GH durante un estrés experimental, surge la inquietud

tud de estudiar sus posibles efectos benéficos en el fortalecimiento del organismo al estrés, disminuyendo así la morbi-mortalidad y mejorando el pronóstico.

Material y métodos

Se estudiaron 80 ratas machos, Wistar albino, clínicamente sanas “tres estrellas” (Specific Patogen Free (SPF)) divididas aleatoriamente en cuatro grupos de 20 animales cada uno, con un peso promedio de $50 \text{ g} \pm 5 \text{ g}$. Después de cinco días de aclimatación a temperatura ambiente ($19\text{-}26^\circ\text{C}$), con un foto-periodo de 12 horas día/12 horas noche, alimentadas por la mañana con 10 g de comida para ratas de laboratorio (Purina®) y agua en bebedores de plástico automáticos. Se inició el estudio en cuatro fases de 20 animales cada uno.

Fase 1. Control/Grupo 1: 20 ratas, duración 15 días

Se sometieron los animales en estudio a una peritonitis secundaria, inducida por heces humanas, mediante la inyección intraabdominal de 0.1cc de una muestra de heces concentrada, Grado 3 en la escala de Faust (1 escasas, 2 moderadas, 3 abundantes). Se obtuvo una muestra fresca de heces humanas procedentes de una persona clínicamente sana de

1 x 1 cm en un frasco estéril de plástico para cultivo, se procedió a diluir la muestra en 1cc de solución salina 0.9%, se centrífugo en un tubo de ensayo de vidrio cubierto con tapa plástica elástica a 3,000 rpm durante cinco minutos. En una centrifugadora de cuatro celdas (*Physicians Quadrimatic compact centrifuge by Clay Adams*). Se vació sobrenadante obteniendo sedimento.

Se colocó una gota del mismo en un portaobjetos de vidrio de 7.5 x 2.5 cm, y mediante microscopia de luz con objetivo de 40x se confirmó proceso de concentración, obteniendo una muestra con abundantes bacterias, posteriormente se diluyó nuevamente con solución salina 0.9% hasta obtener 1cc de muestra. Se procedió a inocular (0.1cc) intraabdominal, sobre la línea media de los 20 animales. Se observó la mortalidad de las ratas diariamente, por un periodo de 15 días.

Fase 2. Grupo 2: 20 ratas, duración 15 días

Se realizó mismo procedimiento de inoculación descrito en la FASE #1, administrando GH-s (2.0 mg/kg) en dosis única subcutánea a las cuatro horas posteriores a la inoculación. Se observó la mortalidad de las ratas diariamente, por un periodo de 15 días.

Cuadro 1. Mortalidad diaria por grupos.

Día	Ratas fallecidas				Ratas sobrevivientes				Mortalidad general			
	Gpo. 1	Gpo. 2	Gpo. 3	Gpo. 4	Gpo. 1	Gpo. 2	Gpo. 3	Gpo. 4	Gpo. 1 %	Gpo. 2 %	Gpo. 3 %	Gpo. 4 %
1	1	1	2	0	19	19	18	20	5	5	10	10
2	2	2	2	1	17	17	16	19	15	15	20	10
3	4	3	3	1	13	14	13	18	35	30	35	10
4	3	2	0	0	10	12	13	18	50	40	35	10
5	1	1	0	0	9	11	13	18	55	45	35	10
6	0	0	0	0	9	11	13	18	55	45	35	10
7	1	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
8	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
9	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
10	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
11	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
12	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
13	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
14	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
15	0	0	0	0	8	11	13	18	60	45	35	10
Total	12	9	7	2	8	11	13	18	60	45	35	10

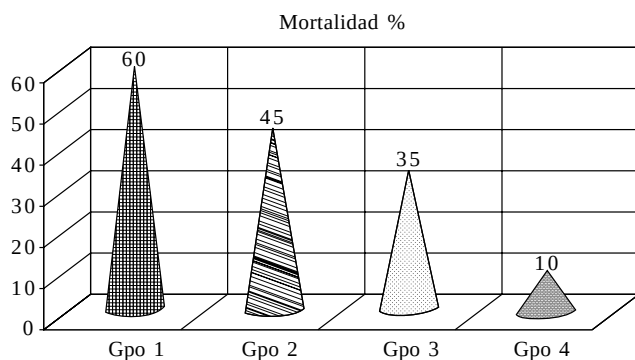


Figura 1. Mortalidad general de los cuatro grupos.

Fase 3. Grupo 3: 20 ratas, duración 15 días

Se realizó mismo procedimiento de inoculación descrito en la Fase #1, administrando GH-s (2.0 mg/kg) en dosis única subcutánea al momento de la inoculación. Se observó la mortalidad de las ratas diariamente, por un periodo de 15 días.

Fase 4. Grupo 4: 20 ratas, duración 15 días

Se premedicó con GH-s (2.0 mg/kg) en dosis única subcutánea diariamente durante cinco días, posteriormente se realizó mismo procedimiento de inoculación de la Fase #1. Se observó la mortalidad de las ratas diariamente, por un periodo de 15 días.

Se realizó un estudio experimental y comparativo, Utilizando el programa estadístico Epi-info se obtuvo el valor de Odds Ratio con límites de confianza de Cornfield, El valor del Riesgo Relativo, Ji de Mantel-Haenszel, y el valor de p. Comparando el Grupo 1 (control) con cada grupo por separado y el grupo control con la suma los grupos 2, 3 y 4.

Resultados

En el grupo 1 (control) se obtuvo una mortalidad de 5% para el primer día; en el 2o. día se observó una mortalidad de 15%; 35% para el 3er. día; 50% para el 4to; 55% para el 5to día; no hubo mortalidad en el 6to día, y una mortalidad general de 60% para el 7o. día. En el grupo 2 se obtuvo una mortalidad de 5% para el primer día; 15% para el 2o., 30% para el 3er. día; 40% para el 4to., y una mortalidad general de 45% para el 5to. día. En el grupo 3 se observó una mortalidad del 10% para el primer día, 20% para el 2do., y una mortalidad general de 35% para el 3er. día. En el grupo 4 no hubo mortalidad en el primer día de la inoculación; 5% para el 2do., y una mortalidad general para el 3er. día de 10%. Se mantuvo un seguimiento del resto de los animales sobrevivientes los cuales fueron sacrificados el 15o. día (*Cuadro 1*).

En la *figura 1* se compara la mortalidad general entre los cuatro grupos, los resultados muestran una disminución en la mortalidad de los grupos 2 (45%), 3 (35%) y 4 (10%) en comparación con el grupo 1 (60%).

Análisis estadístico

Comparando el grupo 1 (control) con el grupo 2 se obtuvo un valor de Odds Ratio = 1.33 con límites de confianza de Cornfield (95%); Riesgo Relativo = 0.60; Ji de Mantel-Haenszel = 0.88 ($p = 0.34$). Comparando el grupo 1 (control) con el grupo 3 se obtuvo un valor de Odds Ratio = 2.79 con límites de confianza de Cornfield (95%); Riesgo Relativo = 1.71; Ji de Mantel-Haenszel = 2.44 ($p = 0.11$). Comparando el grupo 1 (control) con el grupo 4 se obtuvo un valor de Odds Ratio = 13.50 con límites de confianza de Cornfield (95%); Riesgo Relativo = 6.00; Ji de Mantel-Haenszel = 10.71 ($p = 0.001$). En la comparación del grupo 1 con la suma de los grupos 2, 3 y 4 se obtuvo un valor de Odds Ratio = 3.50 con límites de confianza de Cornfield (95%); Riesgo Relativo = 2.00; Ji de Mantel-Haenszel = 5.69 ($p = 0.01$) (*Cuadro 2*).

De acuerdo con el análisis estadístico, los resultados se interpretan de la siguiente manera: Los animales del grupo 2 tienen menos del 60% del riesgo de morir en comparación con los del grupo 1 (control), los animales del grupo 3 tienen 1.7 veces menos riesgo de morir en comparación con el grupo control. Los animales del grupo 4 tienen hasta seis veces menos riesgo de morir en comparación con los del grupo control. En el análisis del grupo control y la combinación de los tres grupos de intervención, se entiende que los animales tratados tienen dos veces menos riesgo de morir en comparación con el grupo control. En el análisis estratificado sólo se encontró significancia estadística en el grupo 4 ($p = 0.001$), así como en el comparativo con los grupos de intervención y el grupo control ($p = 0.01$) (*Cuadro 2*).

Discusión

En EUA se reportan 400,000 casos de sepsis y 200,000 de choque séptico al año, con mortalidad de 30 a 70%.²⁰ La naturaleza multifactorial de la infección abdominal hace difícil valorar la severidad del daño, que puede ir desde la respuesta inflamatoria localizada, hasta la toma de los cuatro cuadrantes del abdomen con exudación, edema de las asas y una respuesta inflamatoria sistémica generalizada, descontrolada y progresiva que constituye un motor desencadenante de shock séptico, falla orgánica múltiple y muerte.

Influyen también una serie de factores como el estado previo del paciente, la naturaleza o fuente de infección, el empleo adecuado de antibióticos, aunado a desbridamiento

Cuadro 2. Análisis estratificado entre el grupo 1 (control o no-tratado) y los grupos 2, 3 y 4 por separado y comparativo entre el grupo control y grupos tratados.

	Gpo. 2	Gpo. 3	Gpo. 4	Gpos. tratados (2,3,4)
Odds Ratio =	1.33	2.79	13.50	3.50
Riesgo Relativo =	0.60	1.71	6.00	2.00
Ji de Mantel-Haenszel =	0.88	2.44	10.71	5.69
p =	0.34	0.11	0.001	0.01

quirúrgico y drenaje de los focos sépticos. La modulación de la respuesta inflamatoria en sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple requiere de apoyo, en una unidad de terapia intensiva.

Ante el auge publicitario que ha ganado la hormona del crecimiento como factor de rejuvenecimiento, sus beneficios con la administración de dicha hormona para acelerar el metabolismo y la lipólisis, el mejoramiento del sistema inmune y su acción en la revitalización, surge la pregunta de por qué no estudiar sus posibles efectos benéficos, administrando dosis adicionales durante un estrés experimental, en este caso, una peritonitis secundaria, y determinar sus efectos en la mortalidad, que en los últimos 20 años no ha mejorado, aun con adelantos científicos y tecnológicos.

Se seleccionaron 80 ratas para proporcionar una significancia estadística de ($p < 0.05$) y ratas machos por tener 10-20% más células productoras de GH en la glándula pituitaria, que en las hembras.¹⁷

Se decidió separar aleatoriamente en cuatro grupos de 20 animales cada uno, para así tener un grupo control (no-tratado), y tres grupos (tratados o medicados) durante una peritonitis secundaria experimental, comparando su mortalidad mediante la administración de GH-s: 1) a las cuatro horas de la inoculación, 2) al momento de la inoculación y 3) pre-mediándolas cinco días antes con dosis diarias.

Al grupo 2, se le administró GH-s a las cuatro horas de la inoculación, porque existen estudios que demuestran la rápida llegada de neutrófilos al sitio de infección, unas cuatro horas aproximadamente, seguida de los macrófagos, y éstos constituyen probablemente la principal defensa de la cavidad abdominal frente a la contaminación masiva.¹⁴ Se sabe que la GH aumenta el número de células y mejora el sistema inmune, entonces teóricamente tiene que aumentar el número de neutrófilos y macrófagos, fortaleciendo esta defensa del cuerpo y así teniendo una barrera fagocítica mas poderosa. Disminuyendo la posibilidad de sepsis, falla orgánica múltiple y muerte. Un ejemplo de un caso, sería, un paciente con perforación intestinal por herida penetrante en abdomen, de cuatro horas de evolución con peritonitis generalizada.

En el grupo 3, se administró GH-s al momento de la inoculación, porque en estudios experimentales se demostró que la GH-s estimula la organización estructural y acelera la formación de fibras de colágeno en anastomosis colónicas.¹⁷ De esto surge otra teoría, si acelera la formación de fibras de colágeno en anastomosis colónicas, debe acelerar la formación de las mismas dentro de la cavidad abdominal, acelerando la fibrosis local que encapsula la infección, al mismo tiempo retrasando o imposibilitando la absorción por vía linfática, disminuyendo la diseminación sistémica de la infección y retrasando la posibilidad de sepsis, falla orgánica múltiple y muerte.

Al grupo 4 se le premedicó cinco días antes con GH-s en dosis diaria, suponiendo que sea uno de los tantos pacientes que se encuentran en tratamientos anti-aging, a los cuales les administran dosis diarias de dicha hormona por periodos prolongados.¹⁹ Teóricamente y por lo escrito en

párrafos previos, este grupo deberá tener un fortalecimiento de los mecanismos de defensa peritoneales y sistémicos. Aumentando el número de células de la fagocitosis, acelerando la localización de la infección por fibrosis local, así mismo, disminuyendo la absorción linfática diafragmática de la infección y limitando el proceso catabólico en la fase inicial al estrés. Disminuyendo así la mortalidad.

Con los resultados obtenidos en el grupo control, los cuales no fueron diferentes a los reportados en la literatura, observamos una clara disminución de la mortalidad en las ratas pre-medicadas con GH-s del grupo 4 ($p = 0.001$), en comparación con las del grupo 2 ($p = 0.34$) y 3 ($p = 0.11$).

Se vio un aumento en la sobrevida de los animales tratados (grupos 2, 3 y 4) con relación a los controles ($p = 0.01$). Se entiende que los grupos de ratas medicadas tienen dos veces menos riesgo de morir en general en comparación al grupo control.

De todo lo expuesto y con estos resultados, el mejor momento para administrar GH-s durante una peritonitis secundaria y producir resultados significativos sobre la mortalidad, es durante la pre-medicación, teniendo seis veces menos riesgo de morir, en comparación con el grupo control, así, sería interesante tomar en cuenta esos tratamientos anti-aging que prometen muchos efectos benéficos, como una regresión aproximada de 20 años en la densidad ósea con un tratamiento de seis meses.¹⁹

Estos resultados abren nuevas perspectivas terapéuticas basadas en el empleo de GH-s como coadyuvante en el tratamiento actual de las infecciones intraabdominales, se deben diseñar nuevos estudios para incorporar su uso en humanos.

Agradecimiento

A mi familia por su tolerancia y apoyo incondicional.

Referencias

1. Van Goor H, Goris JA. Monitoring intra-abdominal infection. In: Tellado J, Christou N (eds.). Intra-abdominal infections. Madrid: Harcourt; 2000, p. 45-59.
2. Swartz DE, Christou N. Secondary Peritonitis. In: Tellado J, Christou N (eds.). Intra-abdominal infections. Madrid: Harcourt; 2000, p. 97-117.
3. Esquivel J, Davis MJ, Wood R. Antibiotics in Secondary Peritonitis. In: Tellado J, Christou N (eds.). Intra-abdominal infections. Madrid: Harcourt; 2000, p. 119-42.
4. Nathens A, Rotstein O. Therapeutic options in peritonitis. Surg Clin N Am 1994; 74: 677-92.
5. Guo W, Soltesz V, Ding JN. Abdominal rubber drain piece aggravates intraabdominal sepsis in the rat. Eur J Clin Invest 1994; 24: 540-7.
6. Nystrom PO, Charman L, Stendhal O. Bacterial clearance and granulocyte response in experimental peritonitis. J Surg Res 1986; 40: 13-20.
7. Jonson B, Berglund J, Skau T, Nystrom PO. Outcome of intra-abdominal infection in pigs depends more on host responses than on microbiology. Eur J Surg 1993; 159: 571-8.
8. Burch DM, Brock JC. The injured colon. Ann Surg 1983; 203: 701-3.
9. Toledo PLH. Introducción de los principios antisépticos de Lister en México y España. Cir Gen 1995; 17: 192-7.
10. Bohnen JM, Solomkin JS. Anti-infective agents for intra-abdominal infection. Arch Surg 1992; (127): 83-9.

11. George SM, Fabian TC, Mangiante EC. Colon trauma. Further support for primary repair. *Am J Surg* 1988; 156: 16-20.
12. Mosdell DM, Morris DM. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 241: 543-4.
13. Pollock AV. Non-operative anti-infective treatment of intra-abdominal infections. *World J Surg* 1990; 14: 227-30.
14. Barton R, Cerra FB. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome. *Chest* 1989; 96: 1153-60.
15. Plank LD, Hill GL. Secuential metabolic changes following induction of systemic inflamtory response in patients with severe sepsis or mayor blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24: 630.
16. Fuentes del Toro S. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en el apoyo metabólico nutricio de los estados hipercatabólicos. *Metab Nut Art* 1996; 5(4): 135-9.
17. Ghofrani I, Afschin D. The influence of systemic growth hormone administration on the healing time of skin graft donor sites in a pig model. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(2): 470-5.
18. Christensen H, Chemnitz J, Christensen BC, Oxlund H. Collagen structural organization of healin colonic anastomoses an the effect of growth hormone treatment. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(11): 1200-5.
19. Gilpin DA, Herndon DN, Rutan RL. Recombinant human growth hormone acelerates wound healing in children with large cutaneous burns. *Ann Surg* 1994; 220: 19.
20. Lyle WG. Human growth hormone and anti-aging. *Plast Reconstr Surg* 2000; 110(6): 1585-9.
21. Parrillo JE. Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1471-7.

