



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**USO PROFILÁCTICO DE TOXINA BOTULÍNICA  
APLICADA EN PARED ABDOMINAL PARA OPTIMIZAR  
EL CIERRE PRIMARIO DEL ABDOMEN ABIERTO EN  
RATAS WISTAR. MODELO EXPERIMENTAL**

**TESIS**

**PRESENTADA POR**

**Gerardo Sánchez Miranda**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**ASESOR (ES)**

**M.C. Dr. Efrén Flores Álvarez  
Dr. Ramiro Gómez Arámbulo**

**Aguascalientes, Ags., febrero de 2018**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

GERARDO SÁNCHEZ MIRANDA  
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“USO PROFILÁCTICO DE TOXINA BOTULÍNICA APLICADA EN PARED ABDOMINAL PARA OPTIMIZAR EL CIERRE DEL ABDOMEN ABIERTO EN RATAS WISTAR. MODELO EXPERIMENTAL.”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Cirugía General**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**

Aguascalientes, Ags., a 14 de Diciembre de 2017.

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo

13 de diciembre del 2017

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO  
JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**P R E S E N T E**

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Gerardo Sánchez Miranda, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“USO PROFILÁCTICO DE TOXINA BOTULÍNICA APLICADA EN PARED ABDOMINAL PARA OPTIMIZAR EL CIERRE PRIMARIO DEL ABDOMEN ABIERTO EN RATAS WISTAR. MODELO EXPERIMENTAL”**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dr. Efrén Flores Álvarez**

**Profesor titular de la especialidad de Cirugía General**

**Asesor de Tesis**

**Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH

c.c.p. Archivo



13 de diciembre de 2017

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO  
JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**P R E S E N T E**

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Gerardo Sánchez Miranda, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**"USO PROFILÁCTICO DE TOXINA BOTULÍNICA APLICADA EN PARED ABDOMINAL PARA OPTIMIZAR EL CIERRE PRIMARIO DEL ABDOMEN ABIERTO EN RATAS WISTAR. MODELO EXPERIMENTAL"**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dr. Ramiro Gómez Arámbulo  
Médico adscrito al servicio de Cirugía General  
Asesor de Tesis  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH  
c.c.p. Archivo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



**Dra. María de la Luz Torres Soto**  
**Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación**  
**Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**Dr. Carlos Martín Gaitán Mercado**  
**Jefe del Departamento de Cirugía**  
**Médico adscrito al servicio de Cirugía General**  
**Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**Dr. Efrén Flores Álvarez**  
**Profesor titular de la especialidad de Cirugía General**  
**Médico adscrito al servicio de Oncocirugía**  
**Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**Dr. Ramiro Gómez Arámbulo**  
**Médico adscrito al servicio de Cirugía General**  
**Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

## DEDICATORIA

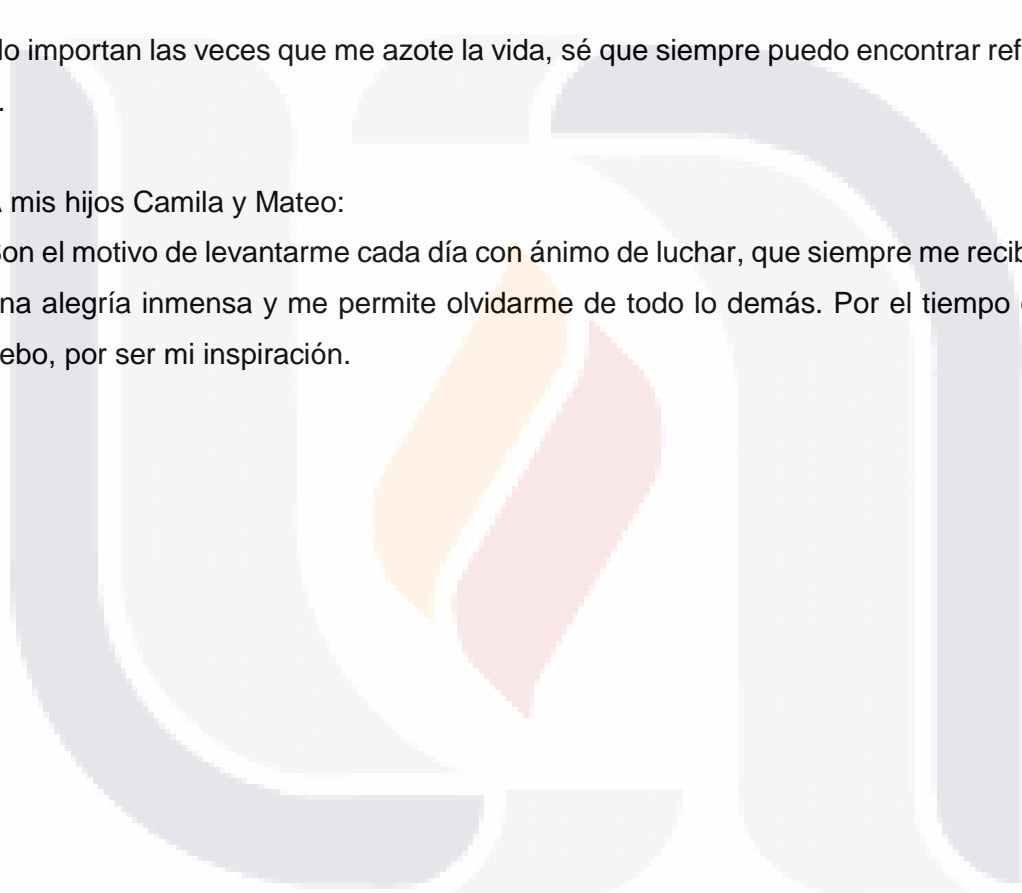
A mi esposa Carmen;

Por hacer de mi casa un hogar lleno de amor, por acompañarme en estos años de sacrificio, por apoyarme en los momentos más duros de mi residencia, por despertarme cuando el cansancio me consumía, por ser mi fortaleza, por cuidar de mis hijos y de mí, por soportar tantos días de soledad. Por ser la mujer más bella, fuerte y amorosa que he conocido.

No importan las veces que me azote la vida, sé que siempre puedo encontrar refugio en ti.

A mis hijos Camila y Mateo:

Son el motivo de levantarme cada día con ánimo de luchar, que siempre me reciben con una alegría inmensa y me permite olvidarme de todo lo demás. Por el tiempo que les debo, por ser mi inspiración.



## AGRADECIMIENTOS

Primero a Dios por prestarme vida, salud y fuerza.

A mis padres Gerardo y Socorro por enseñarme el camino del esfuerzo, por hacer de mí un hombre honesto, trabajador y útil.

A mis hermanos Abelardo, Jessica, Josué, Nidia y Jassuri por creer siempre en mí.

A mis compañeros Javier Águila, David Martínez, Gerardo Medina y Octavio Galeana por tener siempre esa actitud optimista y enseñarme a no tomar tan a pecho las cosas. Por ser amigos verdaderos.

A Josué Olivares, David Ponce, José Marín, David Ramírez, Ángel de la Cruz por su amistad, compañerismo, su lealtad, por permitirme compartirles un poco de lo aprendido.

A los que estuvieron antes de mí y contribuyeron a esta pasión por la cirugía: Daniel Fernández, Antonio Vázquez, Usamah Caldera, Ramiro Gómez, José Nava.

A mis maestros que me enseñaron el sentido de la responsabilidad, empatía por el enfermo, que me compartieron sus conocimientos y enseñaron el arte más bello de la humanidad; la cirugía.

Dr. Efrén Flores Álvarez, Dr. José Juan Ramírez Jaime, Dr. Alejandro Gallegos Saucedo, Dra. Ma. Carmen Valle González, Dr. Carlos Martín Gaitán Mercado, Dr. Francisco Franco López, Dr. Jorge Mayorga Acuña, Dr. Miguel Magdaleno García, Dr. Alejandro Almanza, Dr. Manuel Gudiño Amezcua, Dr. José Luis López Sánchez, Dr. Ramiro Gómez Arámbulo, Dr. José Nava Román, Dr. Francisco Castañeda Reza, Dr. Jesús Gallegos Ortega, Dra. Claudia Barba, Dra. Georgina Méndez, Dr. Adrián Díaz Suarez, Dr. Jaime Rangel, Dr. Carlos Samaniego, Dr. Gustavo Saucedo Ruiz, Dr. Sergio De La Cruz Reyes, Dr. Enrique Gil Guzmán, Dr. Benito Femat Flores, Dr. Ariel Mendoza, Dr. David Reynoso Talamantes, Dr. José Cruz De La Torre, Dr. Pedro Pablo Guerrero, Dr. Javier Esparza Pantoja, Dr. Alfredo Ruiz Romero, Dr. Luis Romo Franco, Dr. Antonio Villegas Moctezuma. Dr. Rubén Romo Del Villar.

## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>1</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>3</b>
<b>INDICE DE FOTOGRAFÍAS.....</b>	<b>3</b>
<b>INDICE DE GRÁFICAS.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
1.1 Andomen abierto .....	8
1.2 Fases clínicas del manejo de abdomen abierto.....	9
1.3 Toxina botulínica .....	10
1.3.1 Mecanismo de acción .....	11
1.3.2 Seguridad .....	12
1.3.3 Infiltración con toxina botulínica tipo A previo a la reconstrucción de grandes defectos.....	12
1.3.4 Dosis .....	13
1.4 Sobre el uso de animales para la experimentación .....	15
1.4.1 Cuidados y manejo de animales .....	16
1.5. Importancia de la experimentación en animales .....	16
1.5.1 Necesidad del uso de modelos animales.....	16
1.5.2 Utilidad y beneficios .....	16
1.5.3 Alternativas al uso de modelos animales.....	17
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>17</b>
2.1 Hipótesis.....	18
2.2 Pregunta de Investigación.....	18
2.3 Objetivos generales y específicos .....	18
2.3.1 Objetivo general .....	19
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>19</b>
3.1 Tipo de estudio.....	19



3.2 Sujetos de estudio.....	19
3.3 Cálculo de la muestra.....	19
3.4 Criterios de inclusión.....	19
3.5 Criterios de exclusión.....	10
3.6 Método de selección de la muestra.....	20
3.7 Definición de variables.....	20
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
4.1 Técnica quirúrgica .....	22
4.1.1 Primer cirugía en grupo control .....	22
4.1.2 Segunda cirugía del grupo control realizada a los 15 días .....	25
4.1.3 Primer cirugía grupo experimental .....	26
4.1.4 Segunda cirugía grupo experimental realizada a los 15 días .....	27
4.2 Procesamiento de la información .....	28
4.3 Cronograma de actividades .....	29
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>41</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>45</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>49</b>
Anexo A. Hoja de recolección de datos .....	49

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Complicaciones en los pacientes con abdomen abierto .....	8
TABLA 2. Definición de variables .....	20

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA 1. Anestesia intraperitoneal .....	23
FOTOGRAFÍA 2. Medición de perímetro abdominal .....	23
FOTOGRAFÍA 3. Aislamiento de campo quirúrgico .....	23
FOTOGRAFÍA 4. Laparotomía .....	24
FOTOGRAFÍA 5. Exposición de cavidad peritoneal .....	24
FOTOGRAFÍA 6. Tracción de aponeurosis .....	24
FOTOGRAFÍA 7. Distancia entre bordes aponeuróticos .....	24
FOTOGRAFÍA 8. Sutura de piel.....	25
FOTOGRAFÍA 9. Medición de perímetro abdominal posoperatorio .....	25
FOTOGRAFÍA 10. Eventración .....	25
FOTOGRAFÍA 11. Exposición de defecto .....	25
FOTOGRAFÍA 12. Medición de distancia entre bordes aponeuróticos .....	26
FOTOGRAFÍA 13. Cierre de aponeurosis .....	26
FOTOGRAFÍA 14. Medición de perímetro abdominal posoperatorio.....	26

FOTOGRAFÍA 15. Medición de perímetro abdominal ..... 26

FOTOGRAFÍA 16. Aislamiento de campo quirúrgico ..... 26

FOTOGRAFÍA 17. Laparotomía ..... 26

FOTOGRAFÍA 18. Aplicación de toxina botulínica en pared abdominal derecha  
..... 27

FOTOGRAFÍA 19. Aplicación de toxina botulínica en pared abdominal izquierda  
..... 27

FOTOGRAFÍA 20. Presión sobre pared abdominal ..... 27

FOTOGRAFÍA 21. Peritoneo a nivel de bordes aponeuróticos ..... 27

FOTOGRAFÍA 22. Medición de distancia entre bordes aponeuróticos ..... 28

FOTOGRAFÍA 23. Medición de perímetro abdominal posoperatorio ..... 28

**ÍNDICE DE GRÁFICAS**

GRÁFICA 1. Edad por grupos ..... 30

GRÁFICA 2. Peso por grupos ..... 31

GRÁFICA 3. Comparación del perímetro abdominal preoperatorio y  
posoperatorio en grupo control ..... 32

GRÁFICA 4. Comparación del perímetro abdominal preoperatorio y  
posoperatorio en grupo experimental ..... 33

GRÁFICA 5. Distancia en centímetros de los bordes aponeuróticos en ambos  
grupos durante la primera cirugía ..... 34

GRÁFICA 6. Distancia de los bordes aponeuróticos previo a cierre en ambos  
grupos durante la segunda cirugía ..... 35

GRÁFICA 7. Comparación de la distancia entre los bordes aponeuróticos del grupo control en la primera y segunda cirugía ..... 36

GRÁFICA 8. Comparación de la distancia entre los bordes aponeuróticos del grupo experimental en la primera y segunda cirugía ..... 37

GRÁFICA 9. Longitud de laparotomía en centímetros para ambos grupos ... 38

GRÁFICA 10. Eventración en ambos grupos ..... 39

GRÁFICA 11. Cierre primario de aponeurosis en ambos grupos ..... 40



## RESUMEN

**Introducción:** El abdomen abierto es una estrategia quirúrgica para tratar la hipertensión intrabdominal, sepsis abdominal, cirugía de control de daños. Las complicaciones principales son; sangrado, hipotermia, fístulas, hernia, desnutrición, pérdida de la capacidad continente. El cierre primario habitualmente se intenta a partir de las 72 h a 10 días.

La toxina botulínica tipo A ha sido utilizada con éxito para reparar hernias secundarias a manejo de abdomen abierto. No hay reportes de su uso como estrategia para favorecer el cierre del abdomen abierto.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de la toxina botulínica tipo A profiláctica en el cierre primario del abdomen abierto en ratas Wistar.

**Diseño:** Estudio experimental, transversal, descriptivo, comparativo y analítico. Una población de 19 ratas tipo Wistar se dividió en 2 grupos. Fueron sometidas a dos cirugías, en la primera se realizó laparotomía, medida de perímetro abdominal y distancia entre bordes de aponeurosis, se aplica Botox en la pared abdominal. La segunda cirugía se realizó a los 15 días; se midió la distancia entre bordes aponeuróticos de ambos grupos, cierre facial y medida de perímetro abdominal tras el cierre aponeurótico.

**Resultados:** Se estudiaron 19 ratas Wistar, 10 casos para grupo control y 9 casos para grupo experimental. En el grupo control se observó que el perímetro abdominal disminuyó en el 80% de los casos y se mantuvo igual en el 20% ( $p < 0.05$ ). La distancia entre las aponeurosis aumentó en el 100% de los casos tras 15 días de abdomen abierto. En el grupo experimental el perímetro abdominal incrementó en el 100% de los casos ( $p < 0.05$ ), la distancia entre aponeurosis se mantuvo sin cambios en 22.2%, disminuyó en el 66.6 % y aumentó en el 11.1% de los casos ( $p < 0.05$ ). El 100% de los casos de grupo control se eventraron, contra el 22.2% del grupo experimental. Se logró el cierre primario en todos los casos de ambos grupos.

**Conclusión:** El uso de la toxina botulínica favorece el cierre primario del abdomen abierto en ratas Wistar al aumentar la longitud del perímetro abdominal y disminuir la distancia entre bordes aponeuróticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The open abdomen is a surgical strategy to treat intra-abdominal hypertension, abdominal sepsis, damage control surgery. The main complications are; bleeding, hypothermia, fistulas, hernia, malnutrition, loss of continent capacity. The primary closure is usually attempted from 72 h to 10 days.

Botulinum toxin type A has been used successfully to repair hernias secondary to open abdomen management. There are no reports of its use as a strategy to favor the closure of the open abdomen.

**Objective:** To evaluate the usefulness of prophylactic botulinum toxin type A in the primary closure of the open abdomen in Wistar rats.

**Design:** Experimental, transversal, descriptive, comparative and analytical study. A population of 19 Wistar rats was divided into 2 groups. They underwent two surgeries, in the first one a laparotomy was performed, a measure of abdominal perimeter and distance between aponeurosis edges, Botox was applied in the abdominal wall. The second surgery was performed at 15 days; the distance between the aponeurotic edges of both groups was measured, facial closure and measurement of abdominal perimeter after the aponeurotic closure.

**Results:** We studied 19 Wistar rats, 10 cases for control group and 9 cases for experimental group. In the control group it was observed that the abdominal perimeter decreased in 80% of the cases and remained the same in 20% ( $p < 0.05$ ). The distance between the aponeuroses increased in 100% of the cases after 15 days of open abdomen. In the experimental group the abdominal perimeter increased in 100% of cases ( $p < 0.05$ ), the distance between aponeurosis remained unchanged in 22.2%, decreased in 66.6% and increased in 11.1% of cases ( $p < 0.05$ ). 100% of the control group cases were eventrated, against 22.2% of the experimental group. Primary closure was achieved in all cases of both groups.

**Conclusion:** The use of Botulinum Toxin favors the primary closure of the open abdomen in Wistar rats by increasing the length of the abdominal perimeter and decreasing the distance between aponeurotic edges.

## INTRODUCCIÓN

### 1. 1 Abdomen abierto.

El abdomen abierto es una estrategia quirúrgica para tratar condiciones clínicas en las cuales la pared abdominal es un factor condicionante o que influye de forma negativa en la evolución de la enfermedad como el aumento de la presión intra abdominal, sepsis abdominal, cirugía de control de daños.

La primera descripción de la técnica de abdomen abierto se realizó a principios del siglo XX, durante la Segunda Guerra Mundial en un escrito de Ogilvie; trataba de heridos de guerra con lesiones abdominales y utilizaba ropas de algodón vaselinadas para proteger los órganos. Enfatizó el papel de esta prótesis en la prevención de la retracción de los bordes musculo aponeuróticos de la herida.<sup>1</sup>

En el pasado los cirujanos se negaban a dejar el abdomen abierto dada la falta de métodos adecuados para el cierre temporal de la cavidad abdominal. En la actualidad estos métodos han evolucionado, desde el cierre de piel abdominal con pinzas de piel y campo hasta los nuevos dispositivos de succión continua/intermitente controlados por computadora.<sup>2-3</sup>

Las técnicas de cierre temporal abdominal que existen en la actualidad ponen un énfasis especial en disminuir, controlar y cuantificar la pérdida de líquidos, favorecer el cierre temprano de la fascia para evitar su contractura y mantener la cavidad abdominal drenada y de fácil acceso para exploraciones posteriores.

Las complicaciones por el manejo del abdomen abierto se pueden dividir en tempranas y tardías. Entre las tempranas puede incluirse las de origen ventilatorio; 30% de los pacientes con abdomen abierto requiere ventilación mecánica asistida y esto secundario a la alteración en la mecánica ventilatorio que produce el abdomen abierto. Estos pacientes son más susceptibles al desarrollo de atelectasias y neumonía.

La alteración de homeostasis de los líquidos por la pérdida excesiva de éstos hace que hasta 25% de los pacientes sufra de insuficiencia renal aguda de tipo prerrenal.<sup>4</sup>

<b>Tempranas</b>	<b>Tardías</b>
Sangrado	Fístulas
Ventilatorias (atelectasia/neumonía)	Infección

Desequilibrio hidroelectrolítico	Hernia
Hipotermia	Desnutrición
Acidosis	Perdida de la capacidad continente.

## 1. 2 Fases clínicas del manejo de abdomen abierto:

- Fase aguda de reanimación:** Pacientes se encuentran entre 24 y 72 h después del evento quirúrgico que requirió dejar el abdomen abierto. Estos pacientes requieren manejo en una unidad de terapia intensiva, evitar hipotermia, reanimación hidroelectrolítica, corrección de la acidosis, manejo de la coagulopatía, soporte ventilatorio, monitoreo intensivo de signos vitales (incluyendo presión intravesical) y prevención de síndrome de hipertensión abdominal. La reexploración abdominal en los pacientes que desarrollan síndrome compartimental abdominal o sangrado activo está considerada en la primera fase de manejo del abdomen abierto. La técnica para el cierre temporal abdominal en esta fase de manejo no está consensada, aunque la mayoría de la literatura actual está a favor de utilizar técnicas dinámicas como la VAC, el empaquetamiento con aspiración o el parche de Wittmann.
- Fase intermedia de reanimación:** El paciente ha sobrevivido a la primera fase de agresión fisiológica, el riesgo de desarrollar síndrome compartimental abdominal disminuye, la coagulopatía se ha controlado, se han restituido de forma adecuada líquidos y electrolitos, y controlado la fuente de infección. Esta fase dura aproximadamente entre las siguientes 72 h y 10 días, y es en la que se debe presentar la mayoría de los cierres primarios de la pared abdominal.
- Fase tardía de reconstrucción:** Periodo comprendido entre el día 10 y cualquier día en que se reconstruya de forma primaria o secundaria la pared abdominal.<sup>5</sup>

Un abdomen abierto debe mantenerse continente mediante un dispositivo de cierre temporal abdominal. El principal objetivo es minimizar los efectos de la hipertensión abdominal, disminuyendo así la incidencia de síndrome compartimental abdominal en los pacientes de alto riesgo.<sup>6</sup>

Existen diferentes técnicas que permiten el cierre temporal de la pared abdominal; se dividen en dos grandes grupos: Técnicas dinámicas y técnicas pasivas. Las técnicas



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pasivas son la aproximación de la piel con pinzas de piel y campo y colocación de bolsa de Bogotá. Estas técnicas tienen como objetivo cubrir las vísceras abdominales para evitar su desecación y disminuir pérdidas de líquidos por la pared abdominal. Las técnicas dinámicas son aquellas que actúan de forma activa para propiciar y favorecer el cierre definitivo de la pared abdominal una vez resuelta la patología subyacente. Estas incluyen el empaquetamiento con aspiración, el parche de Wittmann, y el cierre asistido por vacío continuo. Estos sistemas de cierre temporal permiten, además de la contención de las vísceras abdominales, evitar la contractura de la pared abdominal, mantener y cuantificar las pérdidas de líquidos, favorecer la granulación por el proceso de aspiración, además de mantener la herida libre de secreciones.<sup>7</sup>

### **1. 3 Toxina botulínica**

Justinus Kernes en 1817 describió el término botulismo para referirse a la muerte causada por el veneno encontrado en salchichas ahumadas. Esta enfermedad se suele presentar tras la ingestión de la toxina que se encuentra en conservas procesadas de manera inadecuada. Los signos clínicos incluyen parálisis flácida de las extremidades, flacidez facial, oftalmoplejía, disartria, disfagia, disnea (hasta parálisis respiratoria), estreñimiento, íleo, retención urinaria, etc.<sup>8</sup>

En el año 1895 en una villa llamada Hellezelles, Bélgica, un grupo de músicos, luego de tocar en un funeral, decidieron compartir en una cena. Algunos murieron, otros enfermaron gravemente. Fue así como el profesor microbiólogo Emile Pierre Marie Van Ermengem (1851-1932) fue llamado a investigar el caso y estudió en su laboratorio tanto los jamones consumidos como algunos de los órganos de las víctimas. Finalmente pudo aislar el bacilo anaeróbico y lo denominó *Bacillus botulinus*, del latín *botulus* que significa salchicha, pues los síntomas eran similares a los descritos con anterioridad en Alemania luego de consumir este tipo de alimentos.

En la década de los 70, en Europa y Norteamérica, nació la idea de tratar a pacientes con estrabismo, usando la toxina. El primero en realizar estos tratamientos fue Alan B. Scott en 1981, sugiriendo además la posibilidad de tratar de la misma manera otras enfermedades, como el blefaroespasma y otras formas de distonía.<sup>9,10</sup>

En el año 1983 en Canadá, la toxina comienza a ser utilizada en pacientes con distonía cervical, lo que dio lugar a la primera publicación sobre esta indicación en el año 1985.<sup>11</sup> A partir del año 1987 se describen los primeros casos de toxina botulínica aplicada con fines cosméticos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Fue aprobada por la American Food and Drug Administration en 1989 para su empleo en el tratamiento del estrabismo, del blefaroespasma y del espasmo hemifacial.<sup>11,12</sup> En 1990 se crearon guías de indicación y aplicación de la toxina botulínica en el National Health Institutes (Bethesda).<sup>9</sup>

Se conocen siete tipos de toxina botulínica producidos por diferentes cepas de *Clostridium botulinum*<sup>13</sup> serológicamente distintos, clasificados de la A a la G. La tipo A es el más estudiado para uso tanto funcional como cosmético, la tipo B está aprobada en algunos países para distonía cervical y no para fines cosméticos, porque su inyección se acompaña de dolor importante, así como edema localizado, aunque su acción es más rápida pero de menor duración que la tipo A.<sup>14,15</sup>

Todos los serotipos se sintetizan como polipéptidos de cadena simple con peso molecular de aproximadamente 150 kDa y comparten una organización estructural común, que consiste en una cadena polipeptídica pesada (100kDa) y una ligera (50kDa) unidas por un enlace disulfuro simple.

La TBA unida a proteína se conoce como sinaptosoma, y su peso molecular es de 25 kDa (SNAP--25). La SNAP--25 es esencial para el acoplamiento y la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica para la liberación de acetilcolina. Son dos formas las autorizadas por la FDA para la toxina botulínica tipo A: la onabotulinum toxina A (Botox® de Allergan) y la abobotulinum toxina A (Dysport® de Ipsen), de 900 y 500kDa, respectivamente. No se tiene curva dosis-respuesta paralela, lo que significa que la razón de la dosis difiere entre las toxinas.<sup>16</sup>

### **1. 3. 1 Mecanismo de acción**

La inyección intramuscular de la toxina botulínica tipo A en dosis adecuadas causa denervación química parcial y reduce la contractilidad muscular sin originar parálisis completa, al inhibir la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas.<sup>17</sup> La unión proteolítica del complejo SNARE a la cadena ligera de toxina botulínica tipo A previene el anclaje de las vesículas sinápticas sobre la superficie interna de la membrana celular; bloquea así la fusión vesicular y la liberación de acetilcolina, que se traduce en denervación química con la consecuente afectación de las fibras musculares y el desarrollo de parálisis muscular flácida.

El efecto inicial sobre el músculo afecta la función de la neurona motora alfa, responsable de la estimulación de las fibras musculares; la toxina puede afectar además las neuronas motoras gamma que eje muscular. Su inhibición resulta en reducción del

tono muscular secundario a la disminución de la retroalimentación aferente sobre la neurona motora alfa del eje muscular. <sup>18</sup>

Fisiológicamente la toxina botulínica tipo A produce denervación y en consecuencia atrofia muscular sin causar fibrosis. No obstante, con el paso del tiempo el axón se regenera y emite nuevas prolongaciones que vuelven a inervar la fibra muscular. Finalmente, la actividad vesicular se reinstaura en las terminales nerviosas originales, las nuevas prolongaciones desaparecen y la placa neuromuscular original recupera su funcionalidad. El efecto clínico de la toxina botulínica tipo A oscila entre tres y seis meses, tiempo necesario para la completa reinervación. <sup>19</sup>

### **1. 3. 2 Seguridad**

Las reacciones generalizadas que pudieran presentarse por la aplicación de toxina botulínica tipo A, aunque muy raras, incluyen: náusea, fatiga, malestar general, síntomas parecidos al catarro común, rash cutáneo en sitios distantes a la inyección. Las molestias locales en el sitio de aplicación (como habón, edema, equimosis y rara vez un pequeño hematoma) constituyen las quejas más frecuentes.

Los efectos de la toxina botulínica tipo A secundarios a la difusión por debajo del sitio de inyección son infrecuentes, pero se pueden presentar. <sup>20</sup> Los síntomas en estos casos son acordes al mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A y pueden incluir astenia, debilidad muscular, diplopía, visión borrosa, ptosis palpebral y dificultad respiratoria. Estos síntomas se pueden presentar de horas a semanas después de la inyección. A la fecha no existen reportes de efectos adversos definitivos asociados al uso cosmético de la toxina botulínica tipo A. Los pacientes con enfermedades neuropáticas periféricas (como la esclerosis amiotrófica lateral) o con trastornos de la unión neuromuscular (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert--Eaton) deben ser vigilados estrechamente si se les aplica la toxina botulínica tipo A. <sup>21</sup>

### **1. 3. 3 Infiltración con toxina botulínica tipo A previa a la reconstrucción de grandes defectos**

Antes y después de aplicar toxina botulínica tipo A en los músculos abdominales de la pared lateral de pacientes con grandes defectos herniarios se debe realizar TAC abdominal basal en reposo y en valsalva, y TAC de control un mes después de aplicar la T toxina botulínica tipo A, también en reposo y en valsalva. El objetivo es diagnosticar el estado basal de los músculos abdominales, así como el control un mes después de

la aplicación de toxina botulínica tipo A, observar el resultado y comparar su efecto antes y después en los músculos abdominales.

Se solicita al médico radiólogo tomar medidas en un solo corte, de preferencia entre la cresta iliaca y el reborde costal, tanto para medidas en reposo como en valsalva y en la TAC basal como en la de control.

Son importantes las siguientes medidas:

- En la TAC basal en reposo, la distancia en centímetros de la piel al espesor muscular en un corte entre la cresta iliaca y el reborde costal al nivel de la línea axilar media de forma bilateral.
- Diámetro mayor en centímetros del defecto herniario.
- Diámetro mayor en centímetros de la cavidad abdominal.
- Espesor máximo en centímetros de la pared muscular lateral abdominal de manera bilateral, de preferencia en los cortes entre la cresta iliaca y el reborde costal.
- Longitud en centímetros de la pared muscular lateral abdominal de manera bilateral, de preferencia tomarla del corte donde se tomó el espesor.<sup>5</sup>

#### **1. 3. 4 Dosis**

La dosis letal media en el ratón está en 81.4 U/kg de Botox® (5 000 U) y 160.8 U/kg de Dysport® (10 000 U). La probabilidad de desarrollar resistencia (anticuerpos neutralizantes) 32 a la TBA es < 1%.

Actualmente las dosis máximas globales son: máxima dosis por sesión: 16U/kg, sin superar 400U (Botox®). Máxima dosis por músculo: 6 U/kg, sin superar 400 U totales (Botox®). Máxima dosis por punto de inyección: 50 U (Botox®).<sup>22</sup>

Una vez inyectada la toxina botulínica tipo A en el músculo esquelético su acción se inicia entre dos y cinco días después; eventualmente tarda dos semanas en iniciar su efecto, que tiene un pico máximo de un mes. Una vez establecido el efecto se mantiene de seis semanas a seis meses (con un promedio de tres a cuatro meses). Después de dos a tres meses la acción empieza a disminuir gradualmente.

Los exámenes histológicos en este lapso de tiempo revelan atrofia muscular reversible; es decir, el músculo se recupera a 100% al ocurrir la reinervación al desaparecer totalmente el efecto.<sup>23</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Awan<sup>24</sup> realizó en 2015 una revisión basada en la evidencia del uso terapéutico de la toxina botulínica en enfermedades de cabeza y cuello no cosméticas. La búsqueda demostró con nivel de evidencia I la eficacia del Botox en el tratamiento de distonía laringea, cefalea, distonía cervical, mialgia masticatoria, sialorrea, desordenes de unión temporomandibular, bruxismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial y rinitis.

Weisster y cols<sup>25</sup> en 2017 realizaron una revisión sistemática y metanálisis de la toxina botulínica para el manejo de la hernia ventral, encontraron reducción significativa de la hernia (media de 5.79cm,  $p < 0.001$ ) y alargamiento de la pared abdominal lateral (media de 3.33 cm,  $p < 0.001$ ) después de inyectar la toxina. Con una media de seguimiento de 24.7 meses.

Bueno-Lledo y cols<sup>26</sup> en 2015 realizaron un estudio prospectivo y observacional donde se aplicó neumoperitoneo progresivo y toxina botulínica tipo A preoperatorios en 45 pacientes con hernia incisional gigante. Midieron los diámetros del saco herniario, el volumen de la hernia y de la cavidad abdominal y la relación entre ellas, antes de la toxina botulínica y el neumoperitoneo utilizando TC. Se indicó la toxina botulínica cuando la proporción del volumen de la hernia y la cavidad abdominal fue mayor al 20%. La toxina botulínica se aplicó 40 días antes de la cirugía guiados por electromiografía y ultrasonido. Se identificaron 5 puntos en la pared abdominal lateral, 2 puntos en la línea media axilar entre la costilla y la cresta iliaca y 3 puntos entre la línea axilar anterior y línea medio clavicular entre el margen costal y cresta iliaca superior. Se preparó una dilución de 500 U de toxina botulínica (Dysport®) en 50 ml de solución salina al 0.9%. Se aplicó 5 ml por punto. Los resultados arrojaron que la media aire insuflado fue de  $8.6 \pm 3.2$  cc en un periodo de  $14.3 \pm 1.3$  días. Obtuvieron una reducción del 14% de la relación volumen de hernia/volumen cavidad abdominal después de la toxina botulínica y neumoperitoneo ( $p < 0.05$ ). Concluyeron que la combinación de ambas técnicas es una herramienta factible y útil en el manejo quirúrgico de hernias incisionales gigantes.

Elstner y cols<sup>27</sup> en 2015 realizaron un estudio prospectivo donde evaluaron los resultados de la reparación laparoscópica de hernia ventral compleja facilitada con la relajación química preoperatoria usando toxina botulínica tipo A. Se evaluaron 27 paciente a quienes se aplicó toxina botulínica, con control tomográfico antes y después de la colocación, se hizo reparación de la hernia con asistencia laparoscópica y colocación de malla intraperitoneal. En la tomografía de control se demostró un incremento significativo en la longitud de la pared abdominal lateral de 15.7 cm a 19.9

cm ( $p < 0.0001$ ), con una ganancia de 4.2 cm por lado. Todas las hernias fueron reducidas con cirugía y reparadas con malla, sin recurrencias. Concluyeron que la aplicación de toxina botulínica tipo A es segura y una efectiva técnica en la preparación peroperatoria de paciente sometidos a reparación electiva de hernia ventral compleja.

En 2014 Ibarra-Hurtado y cols<sup>28</sup> reportaron los resultados de un estudio clínico del efecto de la toxina botulínica tipo A en los músculos de la pared abdominal lateral en espesor y longitud de pacientes con hernia incisional de la línea media secundaria a manejo de abdomen abierto. Utilizaron 250 U de toxina botulínica tipo A aplicada en 5 puntos de la pared abdominal lateral. Los resultados que obtuvieron fueron una reducción media en el espesor muscular izquierdo de  $1 \pm 0.55$  cm ( $p < 0.001$ ). Musculo derecho con reducción media de  $1 \pm 0.49$  cm ( $p < 0.001$ ). Longitud del musculo izquierdo con una media de incremento  $2.44 \pm 1.22$  cm ( $p < 0.001$ ). La longitud del musculo derecho incremento con una media de  $2.59 \pm 1.38$  cm ( $p < 0.001$ ). No hubo complicaciones secundarias a aplicación de toxina botulínica, ni recurrencias. Concluyeron que la aplicación de toxina botulínica tipo A disminuye el espesor e incrementa la longitud de la pared abdominal en paciente con hernia secundaria a manejo de abdomen abierto.

#### **1.4 Sobre el uso de animales para la experimentación**

El 6 de diciembre de 1999, en México, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, la cual tiene como principales objetivos y campos de aplicación:

- - Establecer y uniformar las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio que deben cumplir las personas físicas o morales relacionadas en todos los campos con este tipo de animales.
- - Esta norma es aplicable a los bioterios y/o establecimientos que manejen los siguientes animales; roedores: rata, ratón, cobayo, hámster y jerbo; lagomorfos: conejo; carnívoros: perro y gato; primates: primates no humanos; porcinos.

El cuidado y vigilancia de esta Norma corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, así como a los Gobiernos de los Estados y del Distrito Federal.<sup>29</sup>

## 1.4.1 Cuidados y manejo de animales

La reglamentación en el uso de animales establece los lineamientos sobre el cuidado y manejo de las especies.

Las casas para animales de laboratorio, también llamados bioterios, para el bienestar de los animales, la calidad de los resultados de la investigación científica y los programas de pruebas de control y de enseñanza, en las cuales se utilicen dichos animales deben ser los apropiados para la salud y seguridad del personal.

El alojamiento de los animales debe permitir:

- - Satisfacer sus necesidades fisiológicas y de conducta.
- - Las interacciones sociales y de jerarquía.
- - Que los animales permanezcan secos y limpios de acuerdo a la especie.
- - Tener ventilación adecuada.
- - El acceso de los animales a alimento y agua.
- - Tener un medio ambiente seguro, evitando posibles escapes de los animales y libre de agentes patógenos o contaminantes.
- - Mantener una temperatura y humedad óptimas para la especie.
- - Controlar los períodos de luz y exposición a ésta. <sup>30</sup>

## 1.5 Importancia de la experimentación en animales

### 1.5.1 Necesidad del uso de modelos animales

La investigación en animales ha permitido que se descubran maneras de curar enfermedades y prolongar la vida humana.

En la medicina, se usan animales para probar medicamentos antes de ser probados en humanos. Para esto, los animales son enfermados para poder observar los efectos de algún fármaco. Si bien, algunas personas ven esta práctica como inhumana, conlleva menos problemas éticos que probar nuevos fármacos en humanos, donde se puede incluso causar la muerte al voluntario.

### 1.5.2 Utilidad y beneficios

La experimentación en animales ha coadyuvado a la creación de vacunas, el desarrollo de los trasplantes, las transfusiones sanguíneas, las diálisis, técnicas quirúrgicas y la prueba de medicinas, entre muchos otros.

La transferencia de una enfermedad de un animal a otro se tiene como la forma más confiable de demostrar que una enfermedad es causada por un agente infeccioso.

Los resultados de la investigación con modelos animales proporcionan información necesaria para diseñar pruebas humanas. Es necesario conocer cómo un nuevo fármaco o procedimiento afectará a un sistema biológico completo antes de usarlo en humanos.

### **1.5.3 Alternativas al uso de modelo de animales**

Las alternativas de sustitución pueden ser divididas en seis categorías: información, sistemas por ordenador, técnicas fisicoquímicas, uso de organismos de menor escala biológica y estados embrionarios, estudios en humanos y cultivos de células, tejidos y órganos.

Aunque no siempre es posible prescindir totalmente de los animales en la experimentación, sí se puede en algunos casos disminuir el número empleado en cada ensayo. Con esta alternativa, se pretende obtener los mismos resultados con menor número de animales, ampliando la información que se obtiene de un animal. En la actualidad, las industrias farmacéuticas y químicas están prestando mayor atención al empleo de cultivos tisulares para llevar a cabo los ensayos intermedios.

Si el número de animales no puede reducirse, otra alternativa es desarrollar métodos más eficaces que eviten al máximo el sufrimiento de las especies. Debe buscarse aquellos métodos menos invasivos y que duren lo menos posible y una vez terminado el experimento, utilizar la eutanasia lo más humanamente posible.<sup>31</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El abdomen abierto es una estrategia terapéutica utilizada en cirugía para diferentes patologías, entre ellas la hipertensión intrabdominal, sepsis abdominal, cirugía de control de daños, si bien desde su implementación ha tenido un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes, también han sucedido morbilidades que no pueden pasarse por alto, como lo son la pérdida de espacios de la cavidad abdominal, fistulas



entero atmosféricas, hernias ventrales gigantes, todo esto pone en entredicho al momento de decidir el uso de esta estrategia.

Actualmente hay técnicas de cierre temporal de la pared abdominal desarrolladas en un intento de disminuir la morbilidad del abdomen abierto y mejorar la sobrevida, sin embargo, no tienen un 100% de efectividad y aún nos encontramos con la dificultad del cierre primario de la aponeurosis y al no lograrse con las hernias ventrales planeadas. Al dejar separados los bordes aponeuróticos hay una contractura de los grupos musculares laterales con retracción aponeurótica.

El parche de Wittmann y el cierre asistido al vacío previenen en cierta manera la retracción aponeurótica, sin embargo, no intervienen sobre la contractura generada sobre los músculos laterales de la pared abdominal, lo cual genera al momento de intentar el cierre primario tensión sobre las líneas de sutura y secundariamente una eventración o aumento de la presión intrabdominal.

Entonces ante la necesidad de lograr un cierre primario en los pacientes con abdomen abierto, teniendo en cuenta el gran coste sanitario que implica, la problemática de integración a la vida social de un paciente con un defecto abdominal importante, la restricción laboral, las intervenciones secundarias para corregir los defectos herniarios y complicaciones posoperatorias asociadas, surge la alternativa de utilizar la toxina botulínica tipo A en pacientes con abdomen abierto para favorecer su cierre primario.

No existen antecedentes de su uso en este tipo de pacientes y de ser favorable los resultados, tendría un gran impacto en reducir la estancia hospitalaria, lograr el cierre primario, disminuir la incidencia de hernias incisionales, integración del paciente a la vida cotidiana, reincorporación a su vida laboral y menor coste sanitario.

## ***2.1 Hipótesis***

La toxina botulínica favorece el cierre primario en ratas Wistar con abdomen abierto.

## ***2.2 Preguntas de investigación***

¿Favorece el uso de toxina botulínica el cierre primario en ratas Wistar con abdomen abierto?

## ***2.3 Objetivos generales y específicos***

### **2.3.1 Objetivo general**

Evaluar la utilidad de la toxina botulínica tipo A profiláctica para el cierre primario en ratas Wistar con abdomen abierto.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, transversal, descriptivo, comparativo y analítico.

### **3.2 Sujetos de estudio**

24 ratas tipo Wistar, machos, sanas, de 4 a 5 meses de edad, de 380 a 420gr, mantenidos en un ciclo luz-oscuridad 12-12 h, alimentadas con *ad libitum*.

Cuidados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 de especiaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.

### **3.3 Calculo de la muestra**

Muestreo no probabilístico por conveniencia de casos que cumplan criterios de inclusión.

### **3.4 Criterios de inclusión**

Ratas tipo Wistar, machos, sanas de 4 a 5 meses de edad, de 380 a 420gr.

### **3.5 Criterios de exclusión**

Se excluyeron a las ratas que murieron en la inducción anestésica o transoperatoria.

### 3.6 Método de selección de la muestra

Ratas del bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, machos, designados al azar en 2 grupos por aleatorización simple.

### 3.7 Definición de variables

Variable independiente:

1. Edad
2. Sexo
3. Peso
4. Aplicación o no de Botox

Variable dependiente:

1. Cierre primario
2. Perímetro abdominal pre y posoperatorio
3. Evisceración
4. Separación de los bordes aponeuróticos.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y característica	Escala de medición	Unidades
<b>Grupo de tratamiento</b>	Estrategia terapéutica empleada en el manejo de laparotomía	Asignación de animales al grupo TBA (aplicación de toxina botulínica tipo A), grupo Control	Cualitativa nominal	Toxina botulínica A Control	%
<b>Abdomen abierto</b>	Separación de los planos planos cutáneo, muscular y	Separación de los planos muscular y aponeurótico con cierre del	Cualitativa nominal	Si No	%

	aponeurótico con exposición visceral controlada que ocurre luego de una laparotomía	plano cutáneo.			
<b>Cierre primario</b>	Cierre asistido de la incisión de laparotomía en el primer intento.	Cierre de la herida quirúrgica posterior a las 2 semanas de la laparotomía.	Cualitativa nominal	Si No	%
<b>Separación de aponeurosis</b>	Distancia que separa las aponeurosis	Distancia entre un borde aponeurótico y otro.	Cuantitativa continua		Cm
<b>Eventración</b>	Desunión y separación precoz de los bordes de una herida quirúrgica suturada, con exteriorización o sin ella, del contenido de la cavidad abdominal	Protrusión del contenido abdominal más allá del borde aponeurótico, sin sobrepasar la piel.	Cualitativa nominal	Si No	%

<b>Peso</b>	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Fuerza de gravedad ejercida sobre las ratas	Cuantitativa Continua	Numérica	Gramos
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido la rata	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la laparotomía	Cuantitativa discontinua	Clasificación por grupos de edad	Meses

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Presentación del proyecto de tesis en el departamento de Cirugía General en el mes de marzo del año 2017.

Estudio experimental, realizado en 24 ratas Wistar, sanas de 4 a 5 meses de edad, con un peso de 380 a 420g, a quienes se les practicó laparotomía por línea media, previa medición de perímetro abdominal, posterior medición de distancia entre bordes aponeuróticos. Se formaron dos grupos a uno se le aplicó toxina botulínica y a otro no. Cierre de piel y relaparotomía a los 15 días, nueva medida de distancia entre bordes aponeuróticos, cierre de aponeurosis y piel. Medición de perímetro abdominal final.

##### 4.1 Técnica quirúrgica:

##### 4.1.1 Primera cirugía en grupo control

La inducción anestésica se preparó en una cámara conteniendo Éter para su manipulación posterior.

Se aplicó anestesia intraperitoneal a base de Ketamina 75 mg/kg/ dosis y Midazolam 5 mg/kg/ dosis, hasta observar la pérdida de los reflejos de respuesta a estímulos dolorosos.



Fotografía 1. Anestesia intraperitoneal:  
5 mg midazolam y 22 mg ketamina.

Se coloca en decúbito ventral y realiza tricotomía del área quirúrgica con máquina, medición del perímetro abdominal con cinta métrica.



Fotografía 2. Medición de perímetro abdominal.

Se realiza asepsia y antisepsia con yodopovidona y se cubre campo quirúrgico con gasas estériles.



Fotografía 3. Aislamiento de campo estéril.

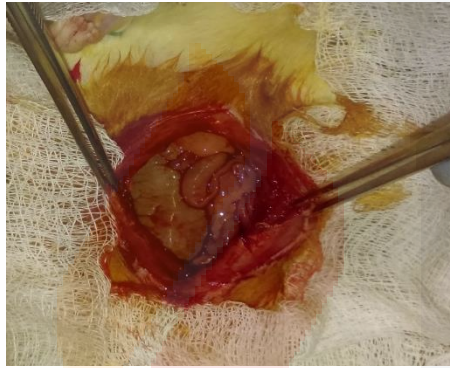
Laparotomía por línea media con bisturí, corte por planos hasta ingresar a cavidad peritoneal, disección cutáneo aponeurótica.



Fotografía 4. Laparotomía.



Fotografía 5. Exposición de cavidad peritoneal.



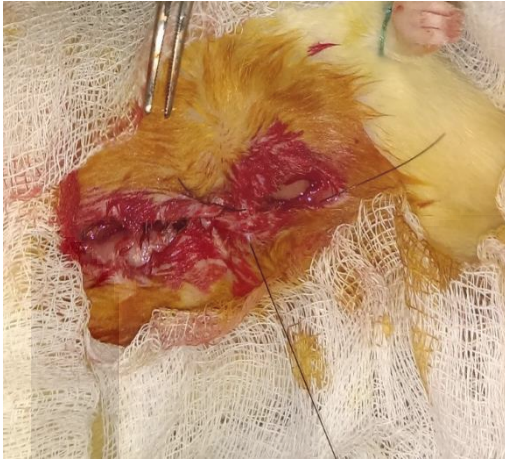
Fotografía 6. Tracción de aponeurosis

Se mide la distancia que separa los bordes de ambas aponeurosis con cinta métrica.

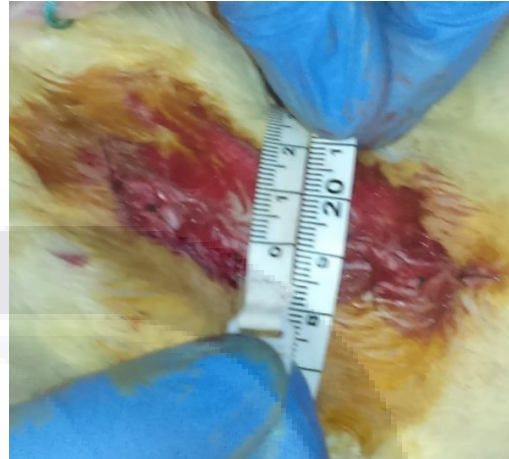


Fotografía 7. Distancia de los bordes aponeuróticos.

Se afronta piel con puntos discontinuos tipo sarnoff con prolene 3-0 con 5 mm de distancia entre punto y punto y se vuelve a medir perímetro abdominal con cinta métrica.



Fotografía 8. Sutura de piel puntos de sarnoff prolene 3-0.



Fotografía 9. Medición de perímetro abdominal posoperatorio.

#### 4.1.2 Segunda cirugía del grupo control realizada a los 15 días.

Mismo método anestésico. Se observa eventración importante. Medición de perímetro abdominal en reposo. Tricotomía. Asepsia y antisepsia con yodopovidona. Laparotomía por línea media siguiendo cicatriz anterior.



Fotografía 10. Eventración



11. Exposición de defecto tras incidir piel.



Dissección de saco herniario y medición de distancia que separa los bordes de ambas aponeurosis con regla. Cierre de aponeurosis con surgete vicryl 2-0. Se afronta piel con puntos discontinuos prolene 3-0. Medición de perímetro abdominal final.



Fotografía 12. Medición de distancia entre aponeurosis

Fotografía 13. Cierre de aponeurosis.

Fotografía 14. Medición de perímetro abdominal.

#### 4.1. 3 Primer cirugía grupo experimental.

Mismo método anestésico que el grupo control. Medición de perímetro abdominal con cinta métrica. Se coloca en decúbito ventral. Tricotomía. Asepsia con yodopovidona. Laparotomía sobre línea media, dissección por planos hasta abrir cavidad peritoneal.

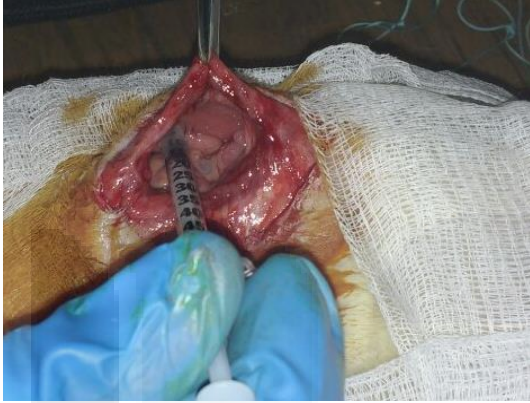


Fotografía 15. Medición de perímetro abdominal.

Fotografía 16. Aislamiento de campo quirúrgico.

Fotografía 17. Laparotomía.

En cada pared muscular se aplica 2.5 U de Botox® con jeringa para insulina en 3 puntos distintos. Cierre de pared con puntos discontinuo tipo sarnoff, prolene 3 -0, con una distancia de 5 mm entre punto y punto.



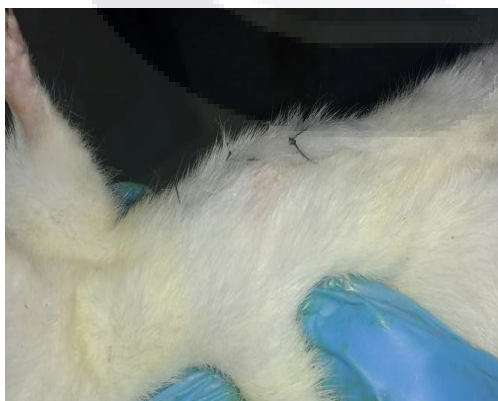
Fotografía 18. Aplicación de toxina botulínica (Botox®) en pared abdominal derecha.



Fotografía 19. Aplicación de toxina botulínica (Botox®) en pared abdominal izquierda.

#### 4.1.4 Segunda cirugía grupo experimental realizada a los 15 días.

Mismo método anestésico. Medición de perímetro abdominal en reposo. Tricotomía. Asepsia y antisepsia con yodopovidona. Laparotomía por línea media siguiendo cicatriz anterior.



Fotografía 20. Presión sobre la pared abdominal sin observar evisceración.



Fotografía 21. Peritoneo a nivel de bordes aponeuróticos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Medición de distancia entre bordes de ambas aponeurosis con regla. Cierre de aponeurosis con surgete vicryl 2-0. Se afronta piel con puntos discontinuos tipo sarnoff prolene 3.0. Medición de perímetro abdominal final.



Fotografía 22. Medición de distancia entre bordes de ambas aponeurosis.



Fotografía 23. Medición de Perímetro abdominal posoperatorio.

Posterior a la cirugía en los dos grupos se cubrió la herida con venda auto adherible.

Se administró meloxicam de 15 mg disuelto en el agua para el manejo del dolor posoperatorio.

#### **4.2 Procesamiento de la información**

Los datos se capturan en una hoja de recolección que muestra las diversas variables a estudiar.

Se realiza una base de datos utilizando el software IBM SPSS v22, así como para el análisis estadístico de las variables.

Se realizó análisis estadístico descriptivo de cada uno de las variables del estudio.

Para las variables cualitativas se estimó frecuencia y proporciones.

Para las variables cuantitativas se calculó mediana y rangos.

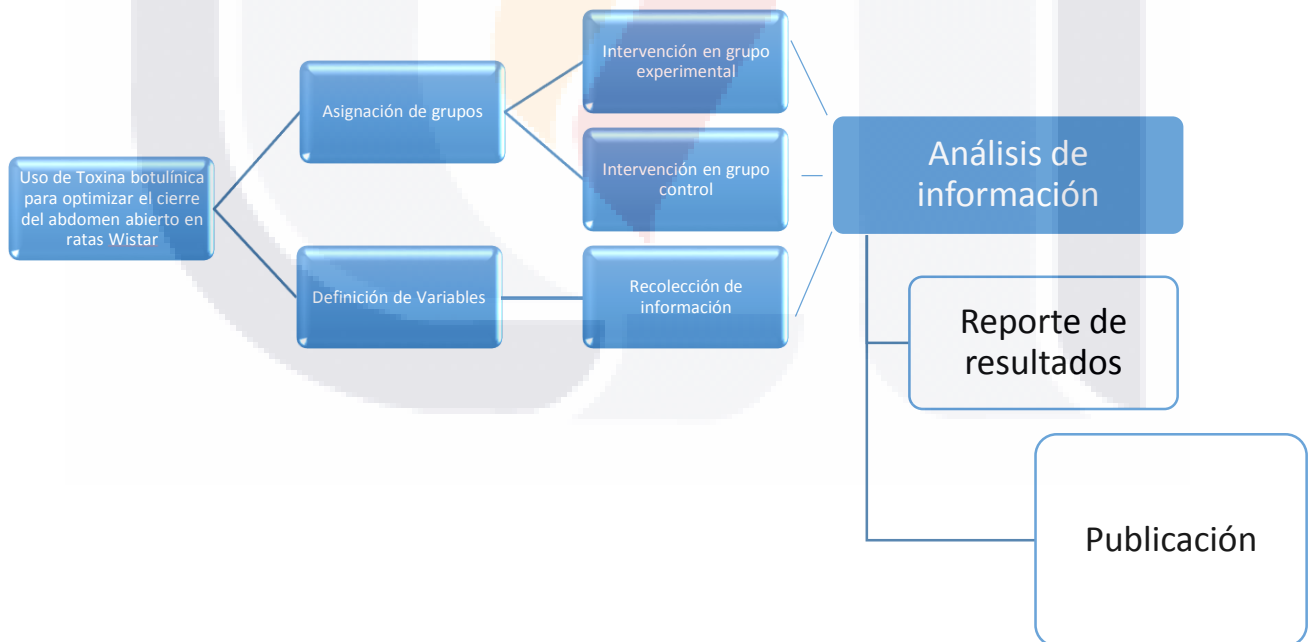
Se realizó estadística analítica para establecer diferencias entre los grupos.

Se aplicó prueba de Shapiro Wilk para comprobar la distribución normal de las variables con una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

Para establecer la diferencia entre los diversos grupos se realizó la prueba de U de Mann Whitney para variables independientes cuantitativas, Wilcoxon para variables dependientes cuantitativas y  $X^2$  para variables independientes cualitativas, con un valor de  $p < 0.05$  con significancia estadística.

#### 4.3 Cronograma de actividades

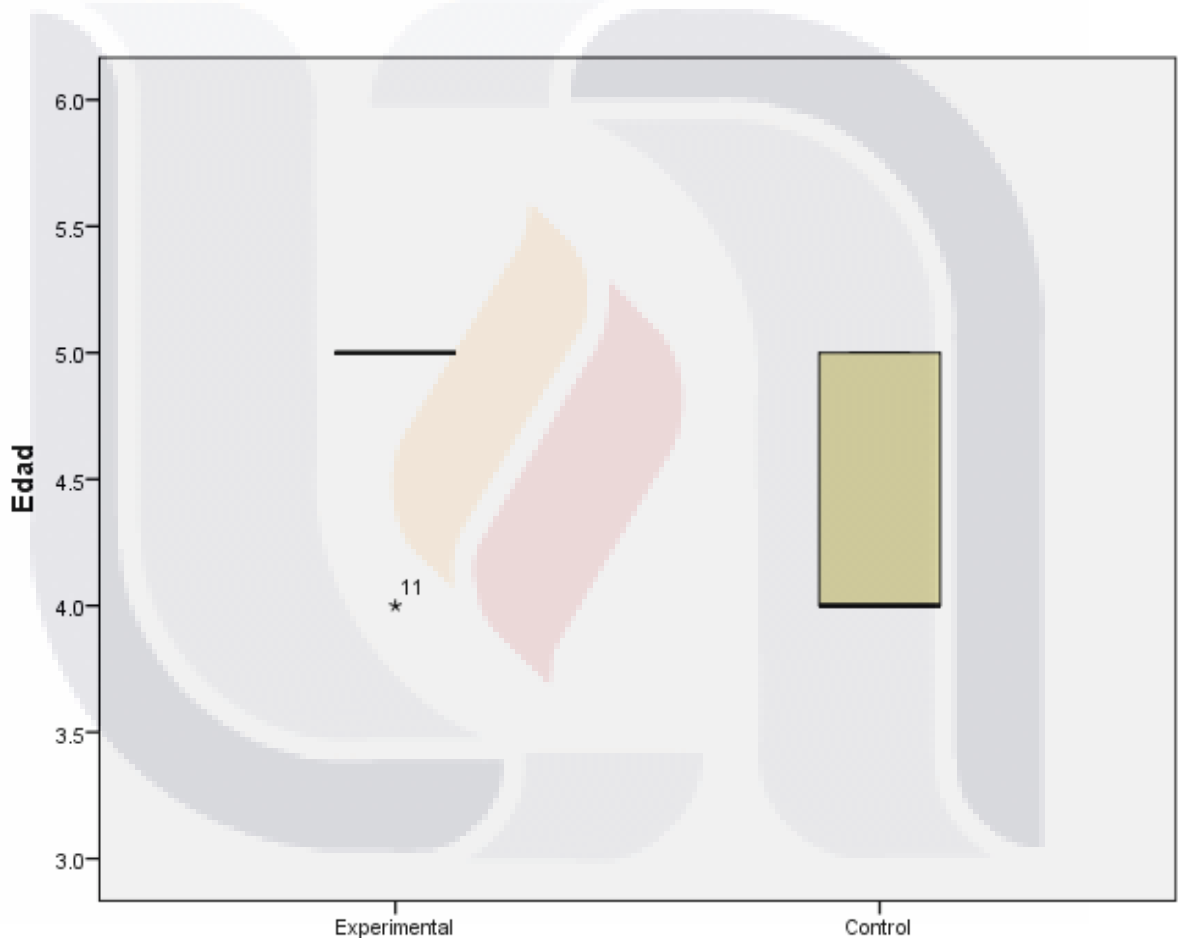
La ejecución del proyecto de tesis se realizó de manera escalonada de acuerdo al siguiente diagrama.



## 5. RESULTADOS

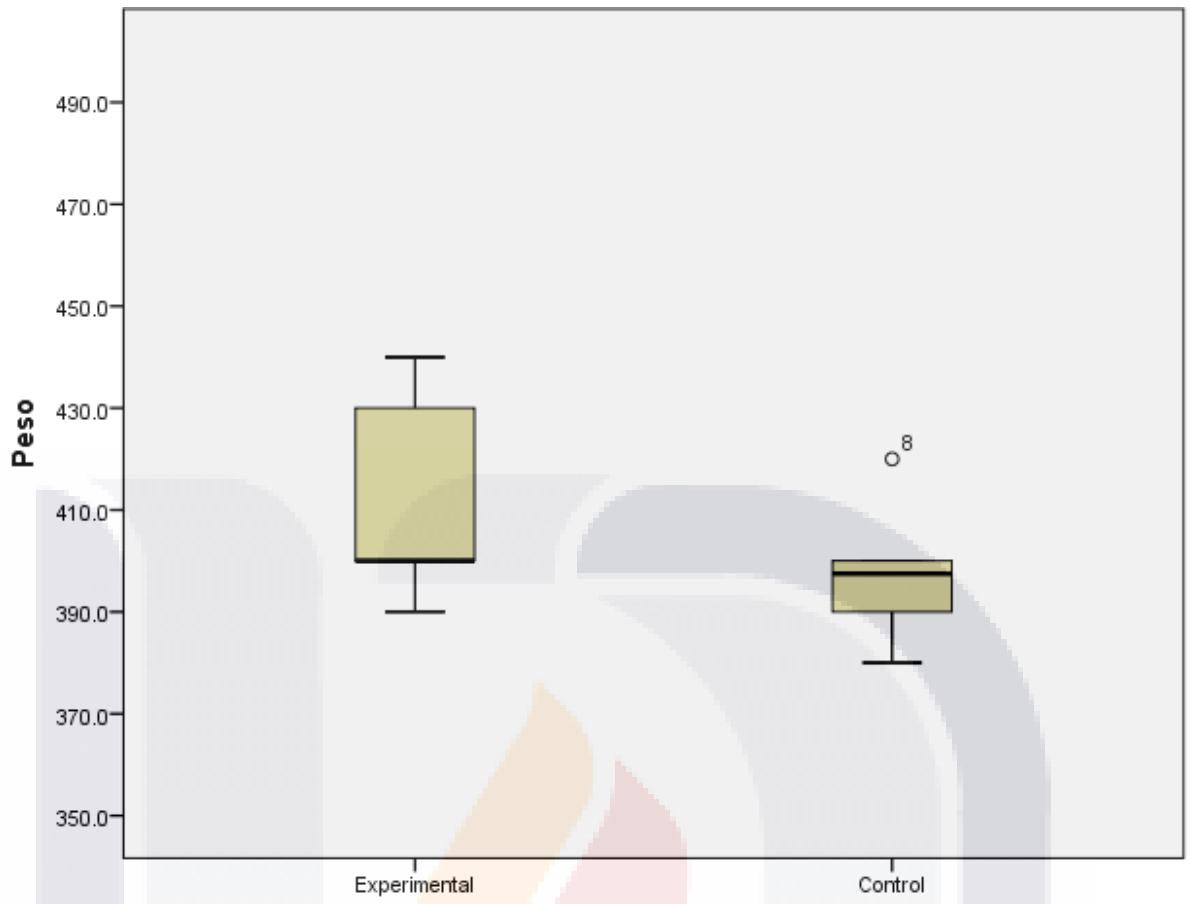
Utilizando la base de datos en el Software estadístico SPSS V22, se realiza análisis descriptivo y analítico. Se aplicó prueba normalidad con Shapiro-Wilk debido a que la población es menor a 30.

Se utilizaron las pruebas no paramétricas U de Mann Whitney para variables independientes cuantitativas, la prueba de Wilcoxon para variables dependientes cuantitativas y  $X^2$  para variables independientes cualitativas.



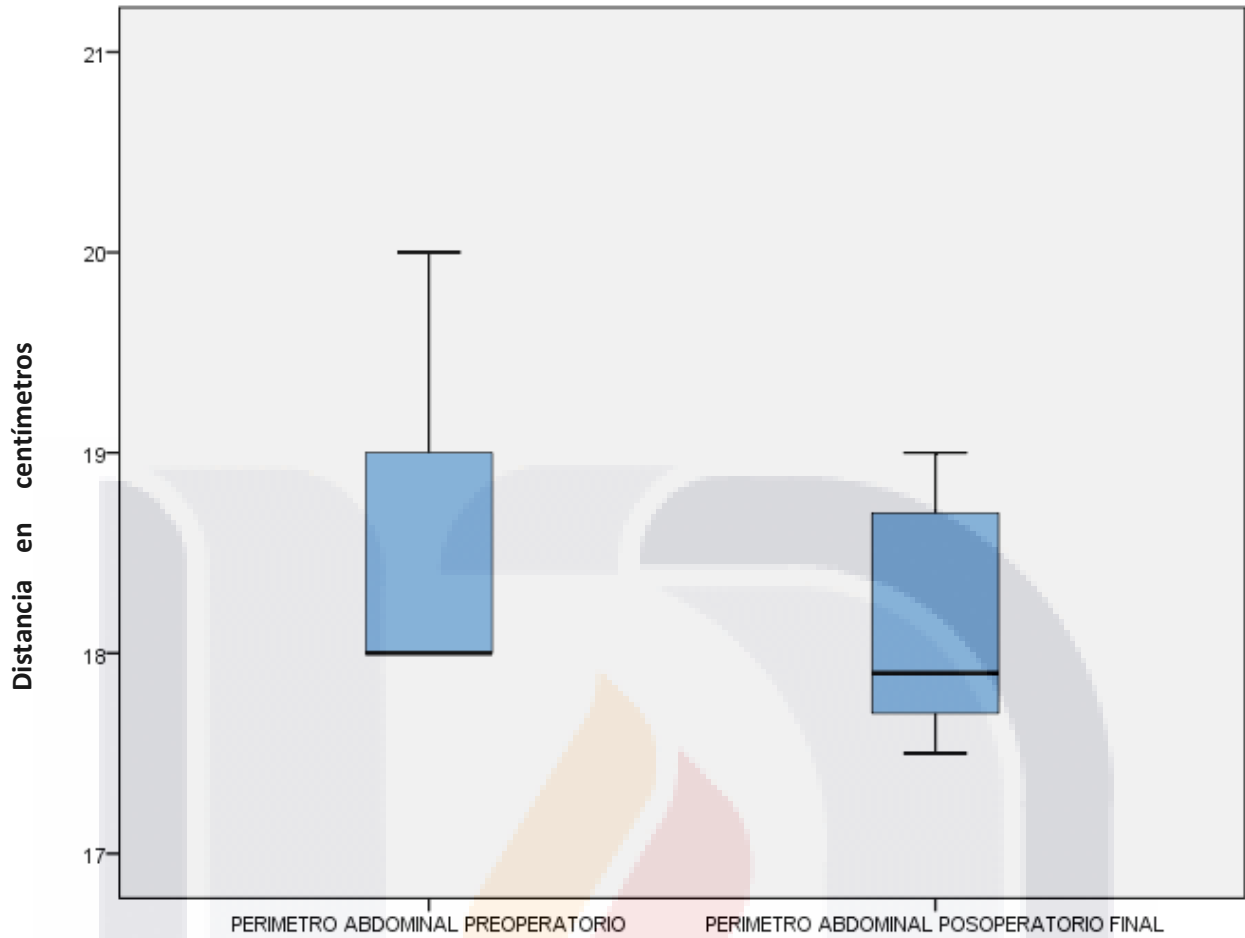
**Gráfica 1.** Edad por grupos en meses.

Grupo experimental con una mediana de edad de 5 meses y el grupo control con mediana de 4 meses.



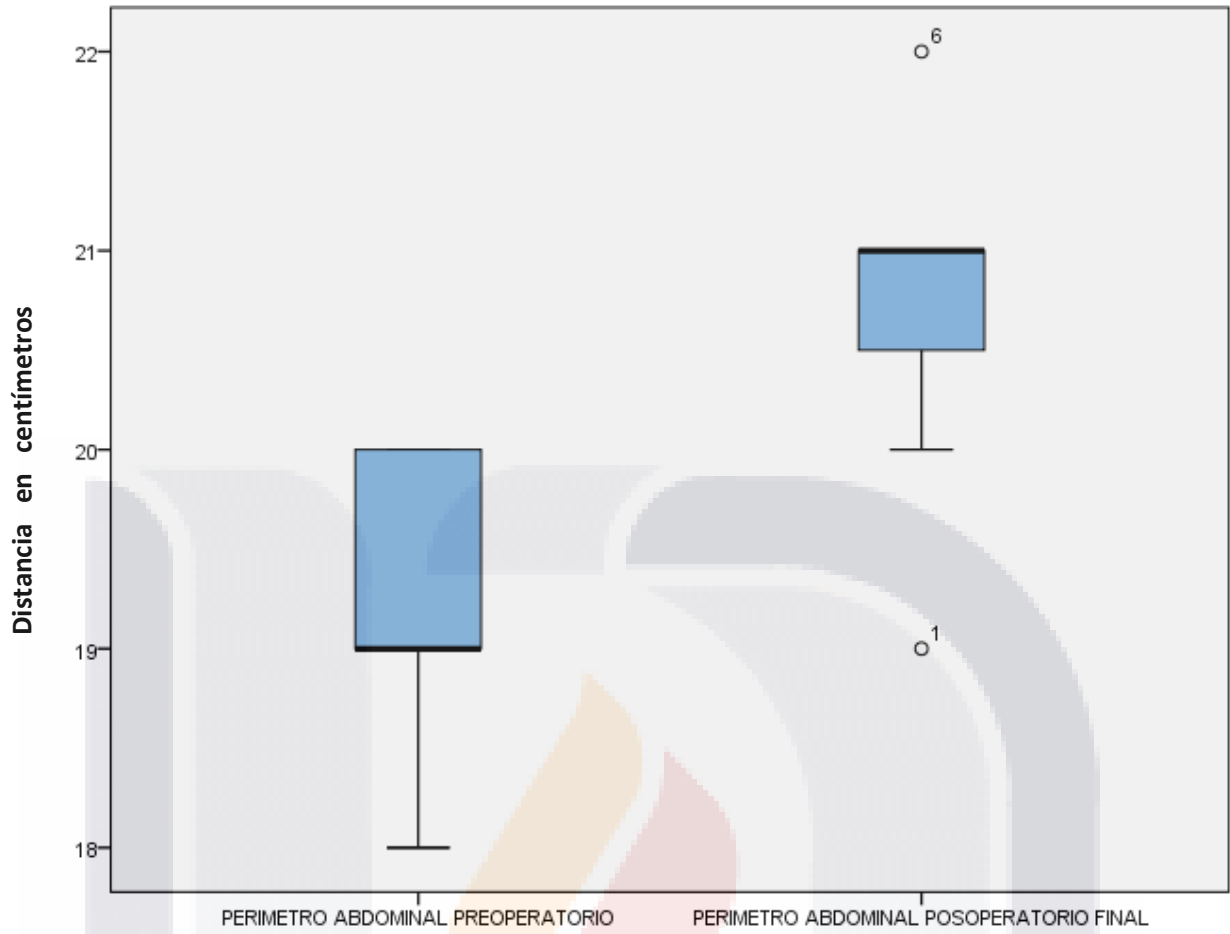
**Gráfica 2.** Peso por grupos en gramos.

El grupo experimental tuvo una mediana de peso de 400 g, el grupo control una mediana de peso de 397.5 g, se aplicó prueba de U de Mann Whitney resultando un valor de  $p = .053$  que indica no hay diferencia con significancia estadística entre los grupos.



**Gráfica 3.** Comparación entre el perímetro abdominal preoperatorio y posoperatorio en el grupo control.

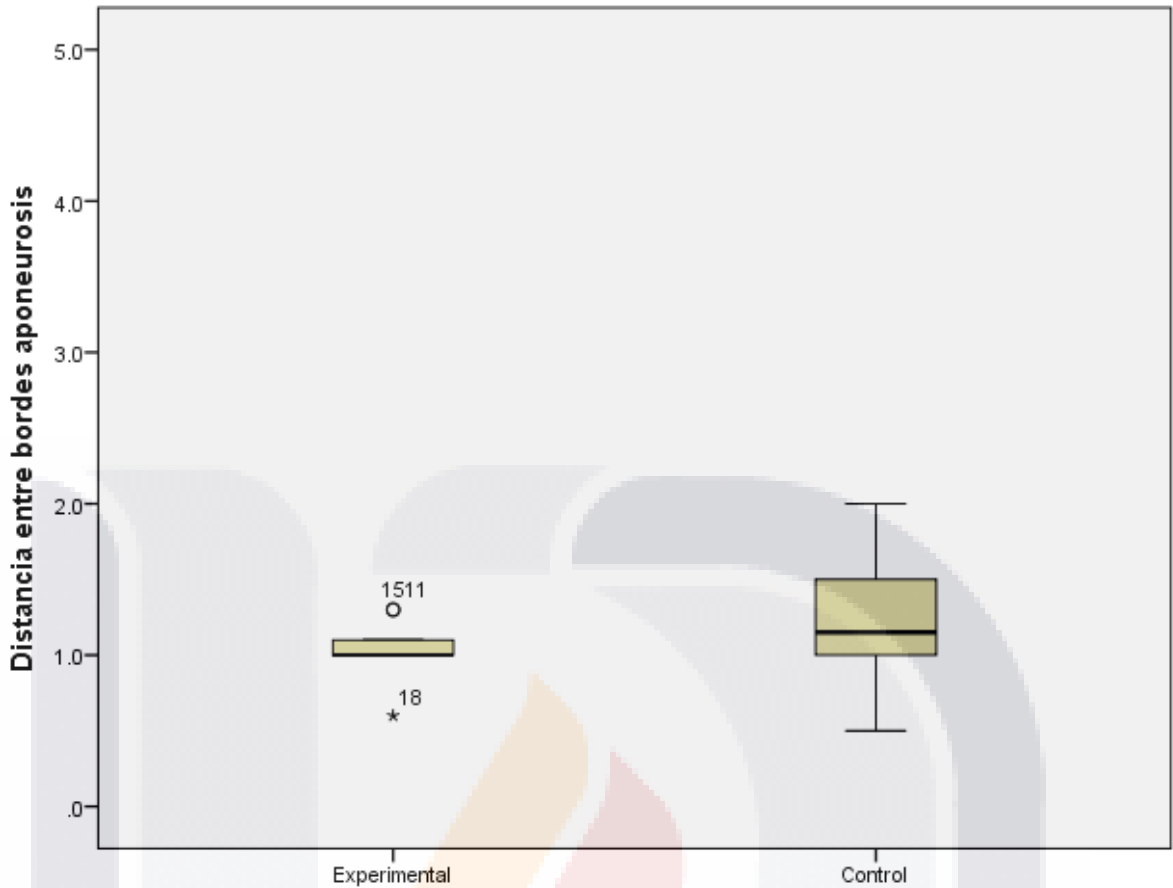
El grupo control presentó una mediana de 18 cm de perímetro abdominal preoperatorio y una mediana de 17.9 cm de perímetro abdominal posoperatorio. Se observa una disminución del perímetro abdominal tras el cierre de la aponeurosis, al aplicar la prueba de Wilcoxon resulta un valor de  $p = .012$  que indica diferencia con significancia estadística.



**Gráfica 4.** Comparación entre el perímetro abdominal preoperatorio y posoperatorio en el grupo experimental.

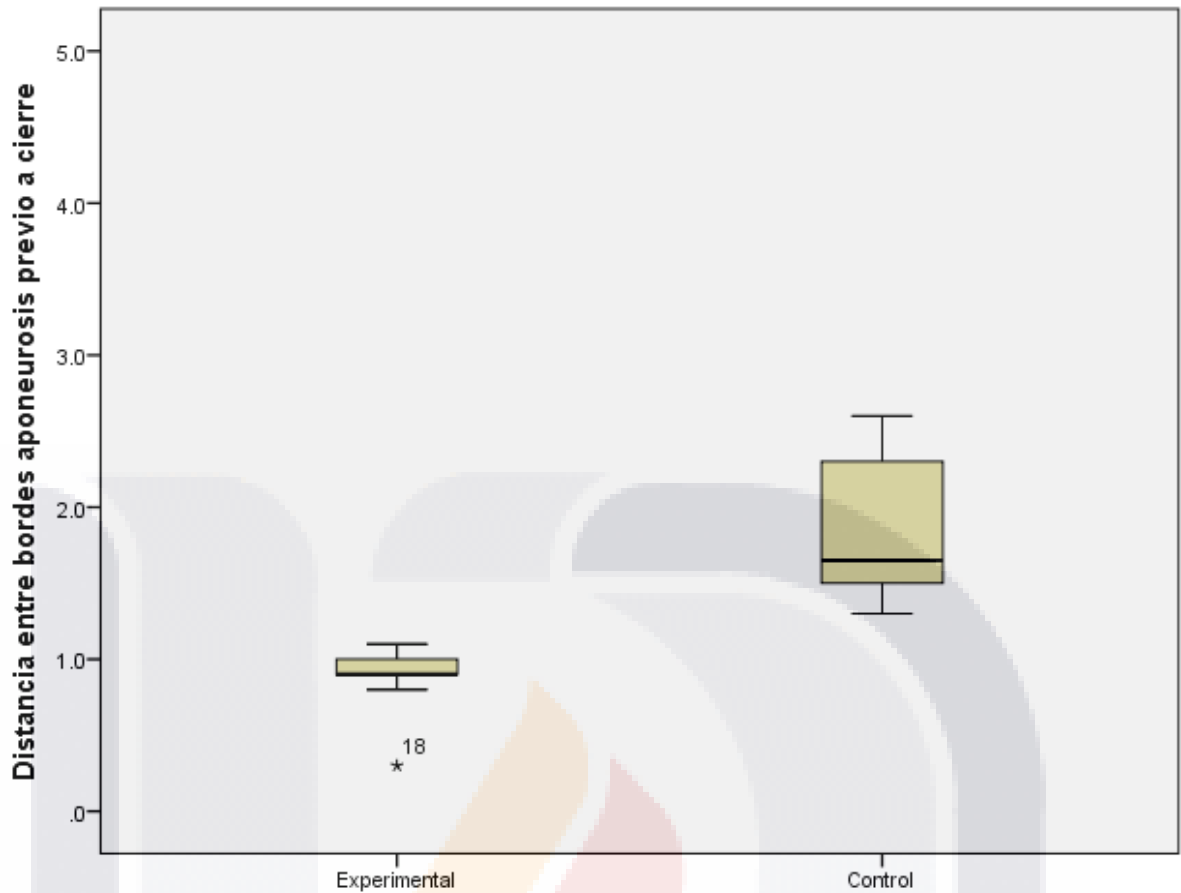
El grupo experimental presentó una mediana de 19 cm de perímetro abdominal preoperatorio y una mediana de 21 cm de perímetro abdominal posoperatorio. Se observa un perímetro abdominal mayor tras el cierre de la aponeurosis en relación a la inicial, se aplica la prueba de Wilcoxon resulta un valor de  $p = .007$  que indica diferencia con significancia estadística.





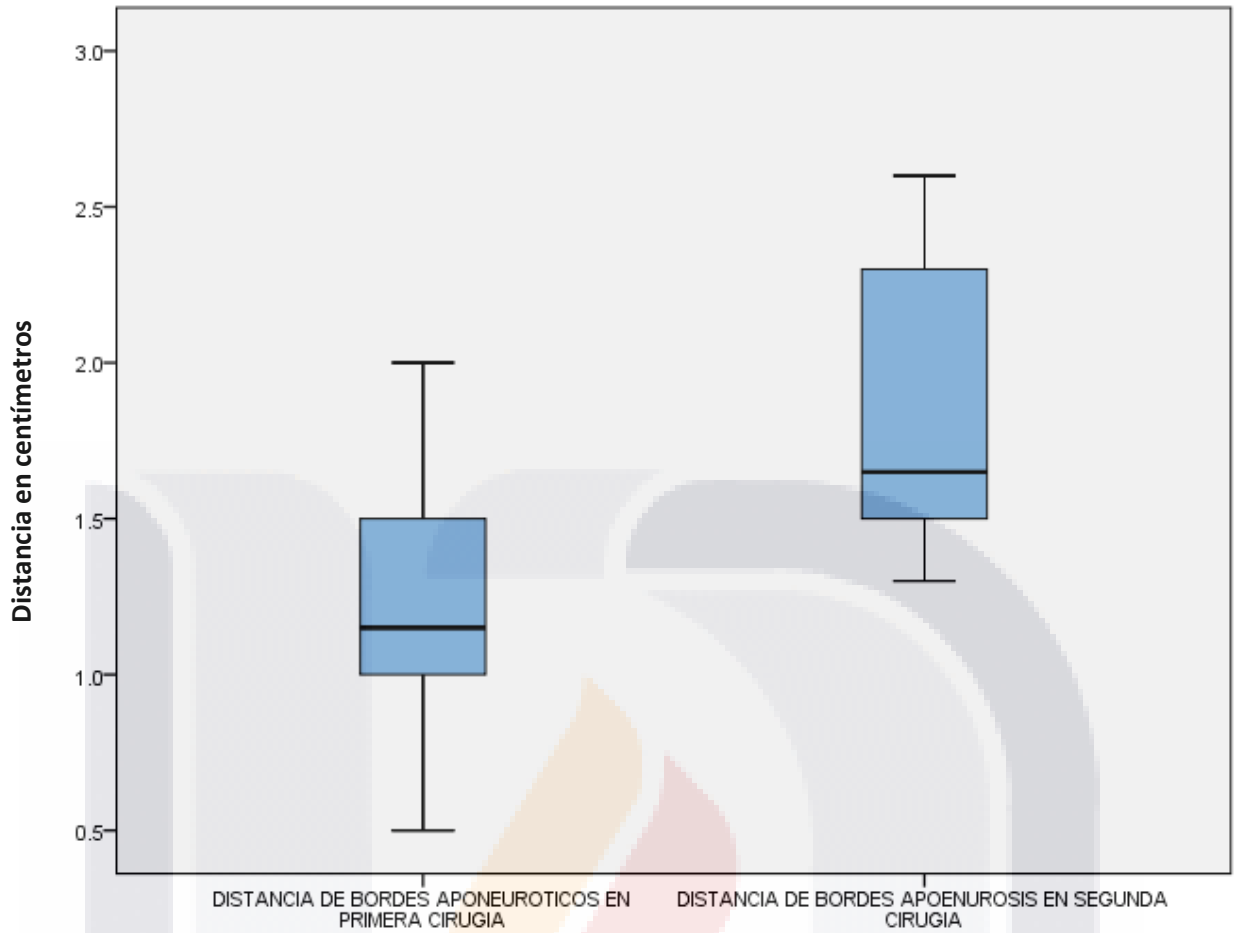
**Gráfica 5.** Distancia en centímetros de los bordes aponeuróticos en ambos grupos durante la primera cirugía.

La distancia entre los bordes de la aponeurosis para el grupo experimental presentó una mediana de 1 cm y una mediana de 1.15 cm para el grupo control. Al aplicar la prueba estadística U de Mann Whitney resulta un valor de  $p = .315$  que indica no hay diferencias con significancia estadística entre los grupos.



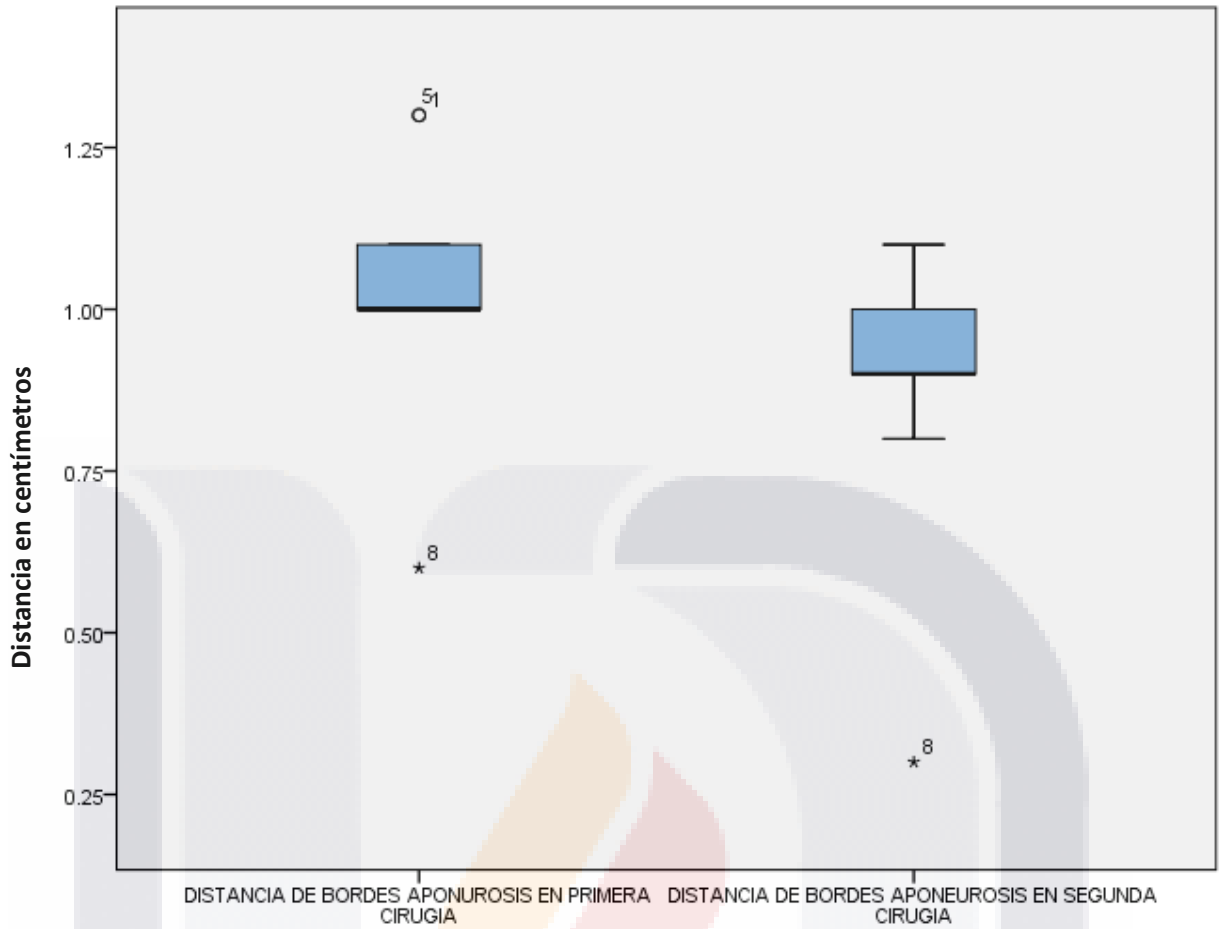
**Gráfica 6.** Distancia de los bordes aponeuróticos previo a cierre en ambos grupos durante la segunda cirugía.

El grupo experimental presento una mediana de 0.9 cm de distancia entre los bordes aponeuróticos previo al cierre, mientras que en el grupo control presentó una mediana de 1.65 cm. Al aplicar U de Mann Whitney se obtiene un valor de  $p < .05$  lo que indica que hay diferencias con significancia estadística entre los grupos.



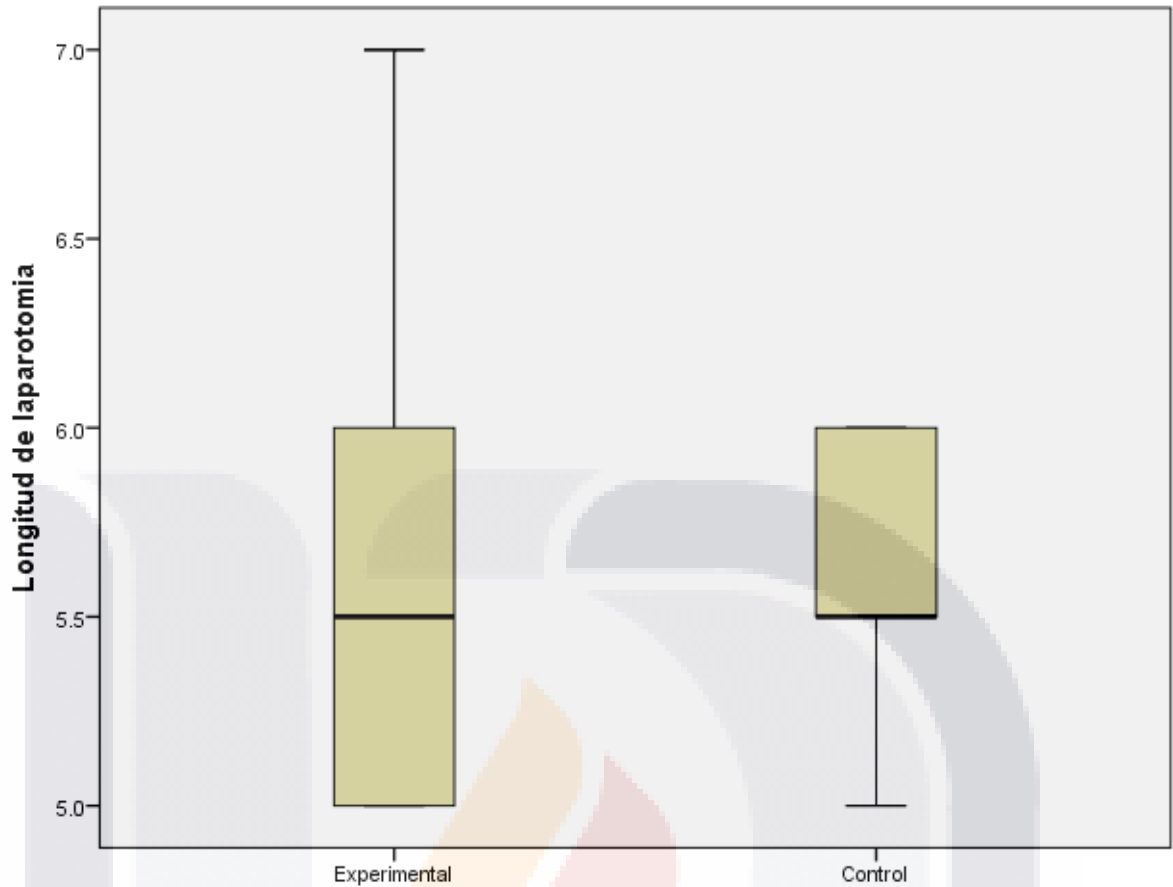
**Gráfica 7.** Comparación de la distancia entre los bordes aponeuróticos del grupo control en la primera y segunda cirugía.

El grupo control presentó una mediana de 1.15 cm en la distancia entre los bordes aponeuróticos durante la primera cirugía. La distancia entre los bordes aponeuróticos durante la segunda cirugía presentó una mediana de 1.65 cm. Observando un aumento en la separación de los bordes aponeuróticos, al aplicar la prueba de Wilcoxon resulta un valor de  $p = .005$  que indica significancia estadística.



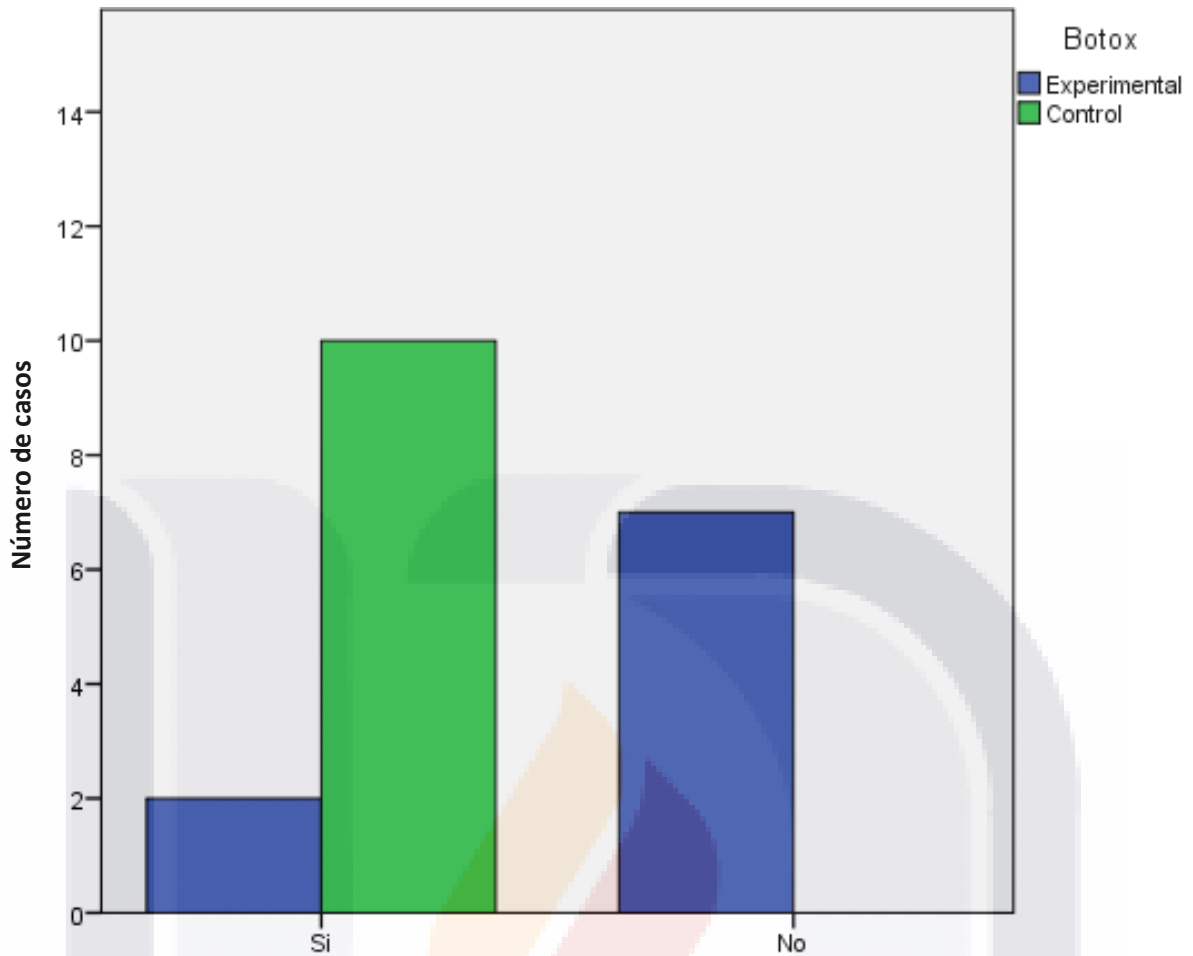
**Gráfica 8.** Comparación de la distancia entre los bordes aponeuróticos del grupo experimental en la primera y segunda cirugía.

El grupo experimental presentó una mediana de 1 cm en la distancia entre los bordes aponeuróticos durante la primera cirugía. La distancia entre los bordes aponeuróticos durante la segunda cirugía presentó una mediana de 0.9 cm. Observando un acortamiento en la distancia de los bordes aponeuróticos respecto a la primera cirugía, al aplicar la prueba de Wilcoxon resulta un valor de  $p = .04$  que indica significancia estadística.



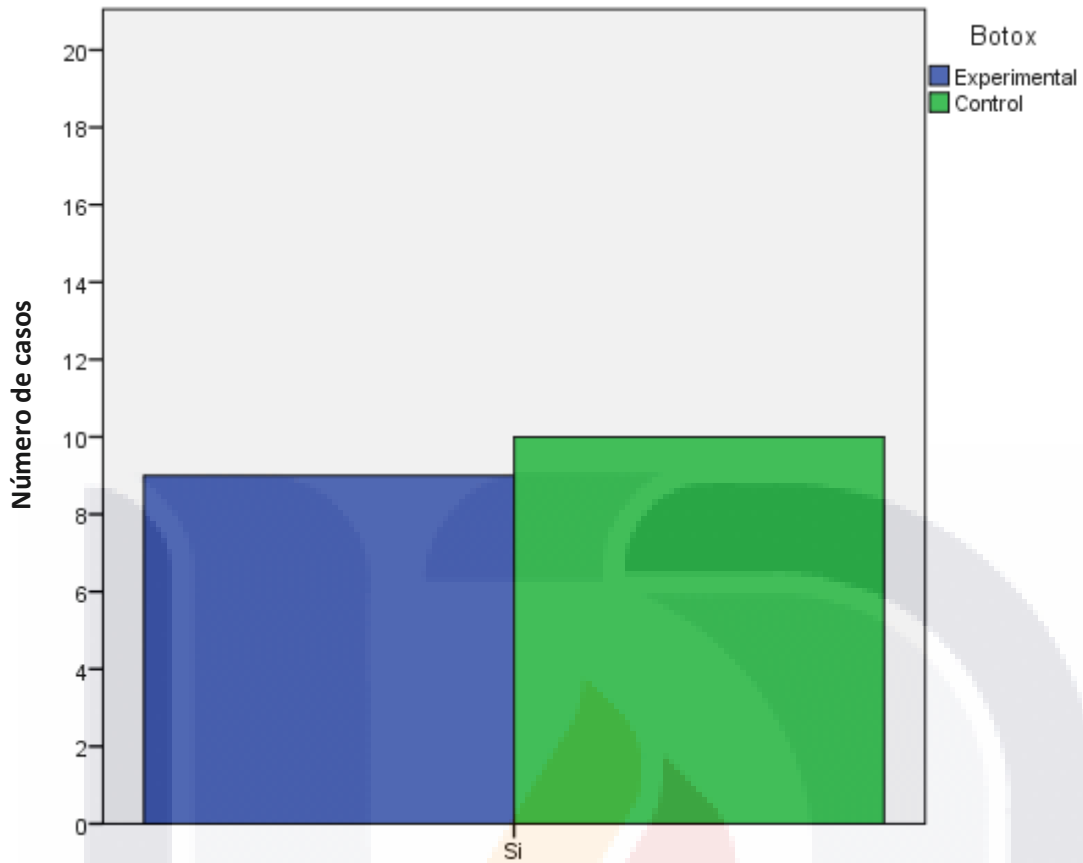
**Gráfica 9.** Longitud de laparotomía en centímetros para ambos grupos.

El grupo experimental y el grupo control presentaron una mediana de 5.5 cm en la longitud de laparotomía. Al aplicar U de Mann Whitney arroja un valor de  $p > .05$  lo que indica que no hay diferencia entre los grupos.



**Gráfica 10.** Eventración en ambos grupos.

En el grupo experimental se presentaron 2 casos de eventración. En el grupo control todos los casos se eventraron. Al aplicar  $X^2$  arroja un valor de  $p < .05$  que indica diferencia con significancia estadística entre los grupos.



**Gráfica 11.** Cierre primario de aponeurosis en ambos grupos.

Se logró el cierre primario de la aponeurosis en los 9 especímenes del grupo experimental y en los 10 especímenes del grupo control. Al aplicar  $X^2$  resulta un valor de  $p=1$  lo que indica que no hay diferencias entre los grupos.

## DISCUSIÓN

Se define al abdomen abierto como la separación de los planos cutáneo, muscular y aponeurótico con exposición visceral controlada que ocurre luego de una laparotomía.

32

Los objetivos del manejo de la herida de laparotomía son: prevenir la evisceración, evitar la fístula entero atmosférica, facilitar la remoción activa de todo fluido infectado o tóxico, preservar la integridad de la fascia y la retracción de la misma, facilitar y agilizar el acceso a la cavidad abdominal y promover el cierre temprano del abdomen.<sup>33</sup>

En el estudio se utilizó la definición operacional de abdomen abierto como la separación del plano muscular y aponeurótico y cierre del plano cutáneo para evitar exposición al ambiente de las vísceras abdominales.

Una vez que el paciente ha sido fisiológicamente recuperado y la injuria que motivó el abdomen abierto fue resuelta, el siguiente y último objetivo será el cierre definitivo de la pared abdominal, el cual deberá llevarse a cabo a la brevedad posible. Miller y colaboradores mostraron claramente la asociación entre la demora en el cierre y el incremento de las complicaciones asociadas al abdomen abierto.<sup>34</sup>

Si bien en el estudio no se indujo un proceso de sepsis a nivel abdominal, se dejaron los bordes de las aponeurosis separados durante 15 días, acción suficiente para generar una retracción musculo aponeurótica que fue evidenciada a través del incremento en la distancia entre los bordes aponeuróticos en el grupo control.

Reconstruir una pared abdominal posterior a la retracción de los bordes musculo aponeuróticos de la herida, continúa siendo un verdadero reto para el cirujano. Estos complejos defectos abdominales pueden ser reparados con técnicas demandantes propias de la cirugía plástica, incluyendo la colocación de expansores tisulares.<sup>35</sup>

Ramírez y cols<sup>36</sup> describieron la técnica de “separación de componentes”, que consiste en realizar largas incisiones relajantes sobre las aponeurosis del músculo oblicuo mayor (bilateralmente), disecar la fascia anterior de las fibras del mismo músculo y la separación de la hoja posterior de la pared abdominal de los músculos rectos abdominales.



La modificación de la técnica por Fabián y colaboradores (que incluye una división adicional del componente del músculo oblicuo menor, separándolo de los músculos rectos abdominales) permite una movilización adicional de los bordes para realizar un cierre.<sup>37</sup>

En el estudio se separó el plano cutáneo del musculo aponeurótico, disección y reducción del saco herniario que permitieron el cierre de las aponeurosis. No fue necesario realizar separación de componentes propiamente dicha en ninguno de los grupos.

La inyección intramuscular de la TBA en dosis adecuadas causa denervación química parcial y reduce la contractilidad muscular sin originar parálisis completa, al inhibir la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas.<sup>17</sup> La unión proteolítica del complejo SNARE A la cadena ligera de TBA previene el anclaje de las vesículas sinápticas sobre la superficie interna de la membrana celular; bloquea así la fusión vesicular y la liberación de acetilcolina, que se traduce en denervación química con la consecuente afectación de las fibras musculares y el desarrollo de parálisis muscular flácida.

La toxina utilizada en el estudio fue la Botox®. La dosis utilizada fue de 12 U por kilo de peso, en base a que la dosis tóxica es de 16 U/kg/ por sesión, la mediana de peso entre los grupos fue de 400g lo que equivale a 4.8 U de toxina botulínica, se redondeó a 5 U y se aplicó la misma dosis a todos los casos del grupo experimental, dividiendo 2.5 U por cada lado de la pared lateral, inyectada intramuscular en 3 puntos separados al menos 1 cm.

Ibarra-Hurtado y cols<sup>38</sup> en 2009 reportaron el uso de uso de toxina botulínica tipo A previo a la reconstrucción de pared abdominal por hernia, la aplicaron en 12 pacientes con hernia abdominal incisional secundaria a abdomen abierto, logrando reducir la contractura de los músculos laterales de la pared abdominal, reducción del defecto herniario y la tensión sobre el cierre.

Es el parteaguas para el uso de la toxina botulínica en la reconstrucción de la pared abdominal, posteriormente hay varias series reportadas con resultados similares y desde entonces se generalizó su uso en todo el mundo.

No hay reporte hasta el momento en la literatura del uso de toxina botulínica tipo A aplicada en el abdomen abierto, al observar los resultados que ofrece su uso en hernias secundarias al manejo de abdomen abierto y considerando la morbilidad que representa el cierre retardado de la pared abdominal, alto costo sanitario, estancia hospitalaria

prolongada, las limitaciones funcionales que implican una hernia de grandes proporciones, problemas de integración a la vida cotidiana del paciente y laboral, surge la idea de buscar los mismos resultados pero con el uso profiláctico de la toxina aplicada en la pared abdominal durante la primer cirugía para favorecer el cierre primario en todos aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a manejo del abdomen abierto, independientemente de la patología de base que los obligue a someterse a esta estrategia terapéutica.

La toxina botulínica empieza su acción en las primeras 48 h, notándose su efecto a las 2 semanas y con un pico máximo de 3-4 semanas y se mantiene por 3 a 6 meses, posteriormente se pierde su efecto.

Esto permite lograr el cierre primario del abdomen sin importar la cantidad de días que permanezca abierto por dos mecanismos: 1) Al inhibirse la liberación de acetilcolina disminuye la contractilidad muscular evitando la contractura y retracción de aponeurosis. 2) Al paso de los días que se va acentuado su efecto hay elongación de las paredes laterales del abdomen secundaria a la flacidez de los músculos denervados químicamente.

Lo anterior se demuestra en el presente estudio observando y analizando los resultados obtenidos. En el grupo control se produjo retracción músculo aponeurótica evidenciada a través de una disminución del perímetro abdominal tras el cierre fascial en el 80% ( $p < 0.05$ ) de los especímenes en estudio y en 20% se mantuvo igual. La distancia que separa los bordes aponeuróticos incrementó en el 100% de los casos del grupo control ( $p < 0.05$ ). En cambio, en el grupo experimental que se sometió a la aplicación de Botox® la distancia entre los bordes de la aponeurosis se mantuvo igual en el 22.2% de los casos, disminuyó en el 66.6 % de los casos y aumentó en el 11.1% de los casos ( $p < 0.05$ ). Esto indica que en el 88.8% de los casos la toxina botulínica evitó contractura músculo aponeurótica y además en el 100% de los casos se observó un incremento del perímetro abdominal tras el cierre fascial, secundaria a la flacidez de los grupos musculares implicados resultando un valor de  $p < 0.05$ .

También se observó que el 100% de los casos del grupo control presentaron eventración, definida operacionalmente como la protrusión del contenido abdominal más allá de los bordes aponeuróticos, sin sobrepasar la piel. En el grupo experimental sólo el 22.2% sufrieron eventración, mientras que en el 77,7% se mantuvo el contenido abdominal sin sobrepasar los bordes aponeuróticos ( $p < 0.05$ ).

La cavidad abdominal disminuye paulatinamente su volumen a través de un efecto mecánico generado por la protrusión de un saco grande que empuja y desplaza

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

lateralmente los músculos adyacentes. Hay una contractura, acortamiento y engrosamiento del complejo lateral del abdomen (músculo transverso, oblicuo mayor y menor). Al no estar fija la pared abdominal en el sitio del defecto herniario la contracción normal de estos músculos laterales jala a la musculatura anterior de la pared (rectos abdominales), con lo que aumenta el tamaño del defecto y reduce el volumen de la cavidad abdominal.<sup>39</sup>

Los resultados observados del efecto de la toxina botulínica en el grupo experimental son de gran interés ya que permitió una elongación de la pared abdominal y previno la retracción de las aponeurosis, las vísceras se mantuvieron al margen del borde aponeurótico, todo esto permitió mantener la capacidad de continencia de la pared abdominal. En el grupo control además de una reducción significativa del perímetro abdominal y la retracción de las aponeurosis, todos los casos presentaron eventración, que se explica por una cavidad abdominal más pequeña lo cual genera una expulsión del contenido abdominal hacia un sitio de menor resistencia, en este caso la zona de laparotomía, generándose así una pérdida completa de la capacidad de continencia de la pared abdominal. El saco peritoneal que envolvía las vísceras del grupo control fue de dimensiones considerables, fueron necesarias maniobras de disección de saco peritoneal y reducción de vísceras, mientras que, en el grupo experimental el saco peritoneal se mantuvo al margen de la aponeurosis, por tanto, se facilitó el cierre de primera intención.

El estudio muestra la utilidad y el beneficio de la toxina botulínica para optimizar el cierre primario de la pared abdominal en abdomen abierto, la evidencia con significancia estadística nos indica que su aplicación en humanos es factible y más aun considerando los buenos resultados y seguridad que ya se obtiene en el manejo de las grandes hernias abdominales.

La trascendencia esperada del estudio es que en el futuro ya no haya necesidad de someter los pacientes a más procedimientos quirúrgicos para corrección de hernias incisionales, sino que, desde la primera cirugía las estemos previniendo.

Se espera que este estudio represente el precedente del uso de toxina botulínica para optimizar el cierre primario del abdomen abierto en humanos.

## CONCLUSIÓN

El uso de la Toxina Botulínica incrementó la longitud del perímetro abdominal reduciendo la distancia entre bordes aponeuróticos lo cual facilitó el cierre primario del abdomen abierto en ratas Wistar.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Tavares de la Paz LA, Andrade de la Garza P, Gone Fernández A, Sánchez P: Abdomen abierto. Evolución en su manejo. *Cir Ciruj* 2008;76:177-186.
2. Suliburk JW, Ware DN, Balogh Z et al.: Vacuum assisted wound closure achieves early fascial closure of open abdomens after severe trauma. *J Trauma* 2003;55(6):1155-1161.
3. Schein M, Saadia R, Jamieson JR, Decker GA: The "Sandwich Technique" in the management of the open abdomen. *Br J Surg* 1986;73: 369-370.
4. Jannash O, Tautenhahn J, Lippert H, Meyer F: Temporary abdominal closure and early and late pathophysiological consequences of treating an open abdomen. *Zentralbl Chir* 2011;136: 575-584.
5. Mayagoitia –González JC. Hernias de la pared abdominal, Tratamiento actual. Mexico D.F: alfil; 2015.p. 507-510.
6. Rasilainen SK, et al.: Vacuum and mesh mediated fascial traction for primary closure of the open abdomen in critically ill surgical patients. *Br J Surg* 2012; 99:1725 –1733
7. Mayagoitia -González JC. Hernias de la pared abdominal, Tratamiento actual. Mexico D.F: alfil; 2015. P. 505-506.
8. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER: Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:180-185.
9. Devriese P. On the Discovery of Clostridium botulinum. *J Hist Neurosci* 1999; 8:43-50.
10. Erbguth F, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999; 53:1850-3.
11. Carruthers A. History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clin Dermatol* 2003; 21:469-72.
12. Fock J, Galea MP, Stillman BC, Rawicki B, Clark M. Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18:57-63.
13. Aoki KR: Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. *Curr Med Chem* 2004; 11:3085--3092.
14. Flynn TC, Clark RE II: Botulinum Toxin Type B (Myo-bloc) versus Botulinum Toxin Type A(Botox) Frontalis Study: rate of onset and radius of diffusion. *Dermatol Surg* 2003; 29:519--522.
15. Aoki KR: Pharmacology and immunology of botulinum neurotoxins. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45:25-37.

16. De Almeida AT, De Boule K: Diffusion characteristics of botulinum neurotoxin products and their clinical significance in cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther* 2007; 9 (Suppl 1):17--22.
17. Freund B, Schwartz M: Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *J Pain* 2003;4:159--165.
18. Aoki KR: Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001;248 (Suppl 1):3-10.
19. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL: The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. En: Jankovic J, Hallet M (eds.): *Therapy with botulinum toxin*. Nueva York, Marcel Dekker, 1994:3—13
20. De Almeida AT, De Boule K: Diffusion characteristics of botulinum neurotoxin products and their clinical significance in cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9 (Suppl 1):17--22.
21. Borodic G: Myasthenic crisis after botulinum toxin. *Lancet* 1998;5(352):1832.
22. Aoki KR: A comparison of the safety margin of botulinum neurotoxin serotypes A, B and F in mice. *Toxicon* 2001;39: 1815--1820.
23. Mejía NI, Vuong KD, Jankovic J: Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. *Mov Disord* 2005; 20:592--597.
24. Awan KH: The therapeutic usage of botulinum toxin (Botox) in non-cosmetic head and neck conditions – An evidence based review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.024>.
25. Jason M, Weissler, Michael A. Lanni, Michael G. Tecce, Martin J. Carney, Valeriy Shubinets & John P. Fischer: Chemical component separation: a systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for management of ventral hernia. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery* 2017, DOI: 10.1080/2000656X.2017.1285783.
26. Bueno-Lledo J, Torregrosa A, Ballester N, Carreño O, Et. al: Preoperative progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with large incisional hernia. *Hernia* 2017. DOI 10.1007/s10029-017-1582-2.
27. Elstner KF, Jacoms ASW, Read JW, Rodriguez O et.al: Laparoscopic repair of complex ventral hernia facilitated by pre-operative chemical component relaxation using Botulinum Toxin A. *Hernia* (2016) 20:209–219. DOI 10.1007/s10029-016-1478-6
28. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Miranda-Díaz AG, Troyo-Sanroman R: Effect of botulinum toxin type A in lateral abdominal wall muscles thickness and length of patients with midline incisional hernia secondary to open abdomen management. *Hernia* (2014) 18:647–652. DOI 10.1007/s10029-014-1280-2
29. SAGARPA. (1999). Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. [En línea]. Diario Oficial de la Federación. México. Recuperado el 28 de Noviembre de 2017 de <<http://www.senasica.gob.mx/?doc=743>>.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

30. Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio. (2008, 30 de septiembre). [En línea]. Tecnológico de Monterrey.

31. Rodríguez-Yunta E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. [En línea]. *Acta Bioethica* 2007, 13 (1), 25-40.

32. López-Cano M, Pereira, Armengol M, et al. Acute postoperative open abdominal wall. *World J Gastrointest Surg* (2013) 27; 5(12): 314-320.

33. Demetriades D, Salim A: Management of the open abdomen. *Surg Clin N Am* 2014; 94:131–153.

34. Miller S, Morris JA, Diaz JJ, et al: Complications after 344 Damage-Control Open Celiotomies. *Trauma*. 2005; 59:1365–1374.

35. Schessel E, Ger R, Ambrose G, Kim R, et al. The management of postoperative disrupted abdominal wall. *Am J Surg* 2002; 184:263-268.

36. Ramirez OM, Ruas E, Dellon AL. “Components Separation” meted for closure of abdominal wall defects. An anatomical and clinical study. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86:519-526.

37. Fabian T, Jeringan TW, Croce MA, Moore N, et al: Staged management of giant abdominal wall defects. *Ann Surg* 2003; 238:349-357.

38. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Echeagaray-Herrera JE, Robles-Vélez F. Use of botulinum toxin type A before abdominal wall hernia reconstruction. *World J Surg*, 33 (2009), pp. 2553-2556. doi: 10.1007/s00268-009-0203-3.

39. Mayagoitia -González JC. Hernias de la pared abdominal, Tratamiento actual. Mexico D.F:alfil; 2015.p. 449-450.

**ANEXOS**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

1. NUMERO DE IDENTIFICACION DE LA RATA \_\_\_\_\_
2. ESPECIE DE LA RATA \_\_\_\_\_
3. SEXO: a) MACHO \_\_\_\_\_ b) HEMBRA \_\_\_\_\_
4. PESO: \_\_\_\_\_
5. EDAD: \_\_\_\_\_
6. PERIMETRO ABDOMINAL PREOPERATORIO: \_\_\_\_\_
7. PERIMETRO ABDOMINAL POSOPERATORIO: \_\_\_\_\_
8. DISTANCIA ENTRE BORDES APONEUROTICOS: \_\_\_\_\_
9. LONGITUD DE LAPAROTOMÍA: \_\_\_\_\_
10. APLICACIÓN DE BOTOX: a) SI \_\_\_\_\_ b) NO \_\_\_\_\_
11. DOSIS DE BOTOX: \_\_\_\_\_
12. DOSIS DE KETAMINA EMPLEADA: \_\_\_\_\_
13. DOSIS DE MIDAZOLAM EMPLEADA \_\_\_\_\_
14. PERIMETRO ABDOMINAL PREVIO A CIERRE APONEURÓTICO: \_\_\_\_\_
15. DISTANCIA ENTRE BORDES APONEUROTICOS PREVIO A CIERRE: \_\_\_\_\_
16. PERIMETRO ABDOMINAL POSTERIOR A CIERRE APONEURÓTICO: \_\_\_\_\_
17. EVENTRACION: a) SI \_\_\_\_\_ b) NO \_\_\_\_\_
18. MUERTE: a) SI \_\_\_\_\_ b) NO \_\_\_\_\_