



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS

**“UTILIDAD DE PENTOXIFILINA Y GEL DE ÁCIDO
HIALURONICO MÁS CARBOXIMETILCELULOSA
PARA DISMINUIR LAS ADHERENCIAS
ABDOMINALES EN RATAS WISTAR”**

PRESENTA

BALTAZAR LÓPEZ ROSALES

**PARA OBTENER EL GRADO CORRESPONDIENTE A
LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL**

ASESORES

M. C. DR. EFREN FLORES ALVAREZ

DR. JOSE CRUZ DE LA TORRE GONZALEZ

AGUASCALIENTES, AGS., ENERO DEL 2015

BALTAZAR LÓPEZ ROSALES
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
PRESENTE

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:

“UTILIDAD DE PENTOXIFILINA Y GEL DE ÁCIDO HIALURONICO MÁS CARBOXIMETILCELULOSA PARA DISMINUIR LAS ADHERENCIAS ABDOMINALES EN RATAS WISTAR”

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.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 19 de Enero de 2015.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



**PROGRESO
para
todos**

Gobierno de Aguascalientes



**100 AÑOS
POSADA**
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

Aguascalientes, Ags. A 07 de enero del 2015

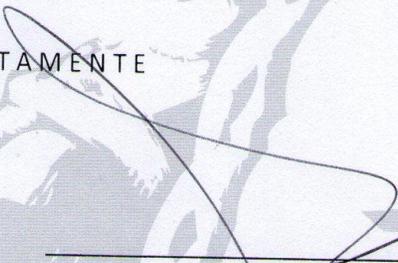
DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMANN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

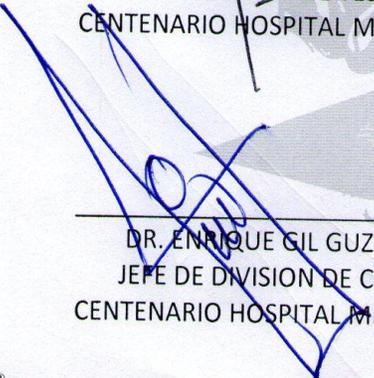
ASUNTO: Autorización para impresión de tesis

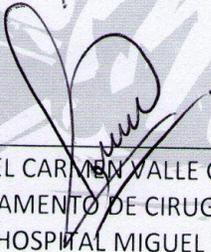
Por medio de este conducto le enviamos un cordial saludo y hacemos de su conocimiento que el Dr Baltazar López Rosales, médico residente en el último año de la especialidad de Cirugía General, ha integrado de manera satisfactoria su documento de tesis titulado: **"UTILIDAD DE PENTOXIFILINA Y GEL DE ACIDO HIALURONICO MAS CARBOXIMETILCELULOSA PARA DISMINUIR LAS ADHERENCIAS ABDOMINALES EN RATAS WISTAR"** por lo que damos nuestra aprobación para su impresión y la continuación de sus trámites para presentar el examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ CRUZ DE LA TORRE GONZÁLEZ
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ
ASESOR DE TESIS Y TITULAR DE ESPECIALIDAD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


DR. ENRIQUE GIL GUZMAN
JEFE DE DIVISION DE CIRUGÍA
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


DRA. MARIA DEL CARMEN VALLE GONZÁLEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

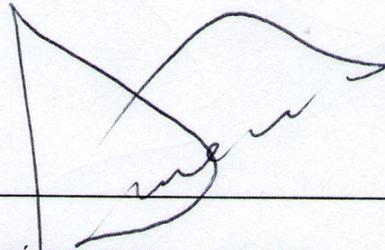


www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. C.P. 20230
Tel: 01 (449) 994 67 20 Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario
**HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**



CARTA DE APROBACIÓN



DR. JOSÉ CRUZ DE LA TORRE

ASESOR DE TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN CIRUGIA GENERAL

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMANN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por la vida y la oportunidad de cumplir este sueño y mucho más.....

A mis maestros:

Dr. Ariel Mendoza Sánchez, Dr. Francisco Franco López, Dr. Gustavo Saucedo Ruiz, Dr. Jesús Gallegos Ortega, Dr. Jorge Luis López Rodríguez, Dr. David Reynoso Talamantes, Dr. Benito Femat Flores, Dra. Ma. Del Carmen Valle González, Dr. Hugo Medrano, Dr. José Cruz De La Torre, Dr. Rubén Romo del Villar, Dr. Jorge Mayorga Acuña, Dr. José Juan Ramírez Jaime, Dr. Javier Esparza Pantoja. Dr. Carlos Alemán Guzmán, Dr. Carlos Contreras, Dr. Sergio de la Cruz, Dr. Carlos Gaitán Mercado, Dr. Enrique Gil Guzmán, Dr. Alejandro Gómez, Dr. Roberto Resendiz, Dr. Proa, Dr. Armando Ramírez Loza, Dr. Efrén Flores Álvarez, Dr. Manuel Gudiño Amezcua, Dr. López Sánchez, Dr. José de Jesús Gallegos Saucedo.

A mis Compañeros:

Por su apoyo durante toda la residencia y por ser excelentes amigos y compañeros

A los pacientes:

Que tuve el privilegio de atender, de escuchar o simplemente acompañar en algún momento difícil, porque sin ellos nada de lo que soy hubiera sido posible.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres y hermanos que siempre me han brindado su apoyo total e incondicional para superarme en todos los ámbitos de mi vida y que gracias a ellos ha sido posible llegar al punto donde me encuentro.

A toda mi familia por ser el aliento que me da ánimo para seguir siempre adelante, por su amor infinito, por prestarme su valioso tiempo durante la carrera y la especialidad y por ser un pilar fundamental en mi existencia.

A mis maestros por su dedicación y paciencia para lograr que mi enseñanza quirúrgica sea de excelencia.

A mis amigos residentes que me han apoyado en estos 4 años

ÍNDICE GENERAL

Índice general	1
Índice de tablas	3
Índice de gráficas	4
Índice de figuras	5
Resumen.....	6
Abstract.....	7
Introducción	8
Marco teórico	9
Antecedentes históricos	9
Definición de adherencias	9
Epidemiología e impacto económico	10
Clasificación adherencias.....	11
Fisiopatología de la adhesión peritoneal.....	12
Componentes celulares.....	14
Respuesta celular.....	14
Daño tisular y sistema fibrinolítico	15
Proteasas e inhibidores de proteasas.....	19
Relevancia clínica	19
Factores de riesgo.....	20
Estrategias profilácticas.....	23
Clasificación de agentes para prevención	23
Pentoxifilina.....	25
Gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa.....	28
Metodología	33
Planteamiento del problema.....	33
Pregunta de investigación:	33
Justificación.....	34
Hipótesis	35
Hipótesis nula.....	35
Hipótesis alterna.....	35
Objetivo general	36
Tipo de estudios y diseño de la investigación	36

Definición del universo	37
Criterios.....	38
Criterios de inclusión	38
Criterios de eliminación	38
Selección de la muestra	39
Variables	39
Variables dependientes	39
Variables independientes	39
Material y métodos	40
Técnica quirúrgica:	40
Grupo control:.....	40
Grupo pentoxifilina:.....	42
Grupo ácido hialurónico más carboximetilcelulosa:	43
Análisis estadístico.....	44
Resultados	45
Discusión	56
Conclusiones	58
Bibliografía	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de adherencias Le Blank 2002	12
Tabla 2. Clasificación de las adherencias por Granat.....	12
Tabla 3. Estadística descriptiva sexo, mes, peso.	45
Tabla 4. Predominio de adherencias tipo I	46
Tabla 5. Predominio de adherencias por extensión	47
Tabla 6. Predominio de adherencias por severidad.....	48
Tabla 7. Predominio de adherencias por facilidad de disección	49
Tabla 8. Variable adherencias por grupos	50
Tabla 9. Variable extensión por grupos	51
Tabla 10. Variable severidad por grupos	52
Tabla 11. Variable disección por grupos	53
Tabla 12. Diferencias entre variables por grupos	54
Tabla 13. Pruebas post-Hoc. U de Mann-Whitney.....	55

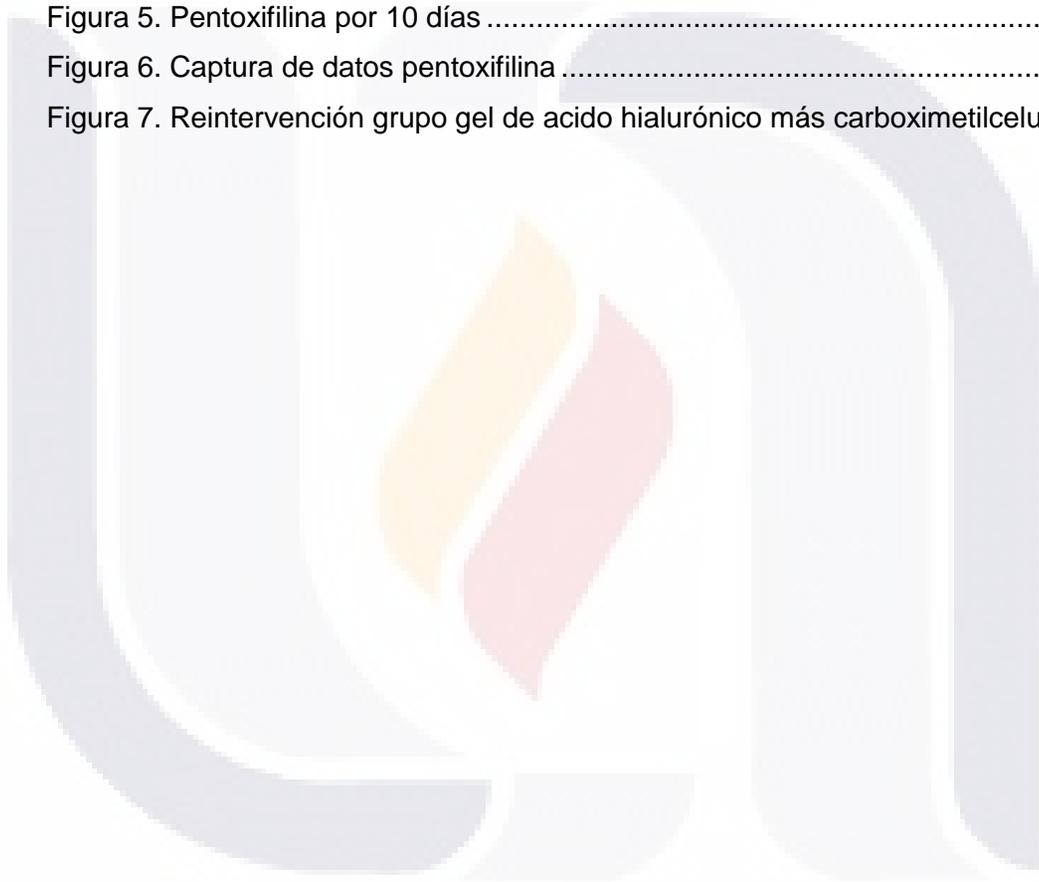
ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Variable adherencias por grupos	50
Gráfico 2. Predominio de adherencias que cubren menos del 25%.....	51
Gráfico 3. Predominio de adherencias delgadas avasculares	52
Gráfico 4. Predominio de adherencias que se separan con tracción en los grupos pentoxifilina y AHCMC	53



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aplicación de 1 gr de talco	41
Figura 2. Cierre de la pared abdominal	41
Figura 3. 10 días en observación	41
Figura 4. Reintervención a los 10 días	42
Figura 5. Pentoxifilina por 10 días	42
Figura 6. Captura de datos pentoxifilina	43
Figura 7. Reintervención grupo gel de acido hialurónico más carboximetilcelulosa.	43



RESUMEN

Antecedentes: Las adherencias son definidas como uniones patológicas entre superficies peritoneales formadas por defectos en su superficie. Se estima en Estados Unidos hay 117 hospitalizaciones por cada 100.000 personas relacionados con las adherencias. Numerosos artículos sobre la prevención de adherencias postoperatorias se han publicado, pero todavía existen varias controversias, como la eficacia de los agentes disponibles así como su aplicación en cirugía general. Utilizar un inhibidor de las fosfodiesterasas o un gel que actué como barrera sería una de las opciones para la prevención de la formación de las adherencias intraabdominales.

Objetivo. Demostrar la eficacia de utilizar pentoxifilina y gel de ácido hialurónico con carboximetilcelulosa en la disminución de las adherencias abdominales en un modelo experimental en ratas wistar.

Material y Métodos. El tipo de estudio experimental de característica prospectivo, comparativo, transversal, descriptivo y analítico, que incluyo a un total de 30 ratas sanas, tipo wistar, divididas en 3 grupos, 10 ratas en cada uno de ellos, las cuales se aplicó 1 gr de talco en forma directa en la cavidad abdominal, teniendo un grupo control, posteriormente se administro pentoxifilina vía oral a un grupo y aplicación directa de gel de ácido hialurónico con carboximetilcelulosa en otro, para demostrar la disminución de las adherencias abdominales sometieron a una segunda intervención 10 días después, las características de las adherencias de acuerdo a la clasificación de LeBlank y escala de Granat.

Resultados. Las variables estudiadas fueron extensión, severidad, disección, y tipo de adherencias, las cuales presentaron significancia estadística $p < 0.05$, la aplicación de gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa o pentoxifilina condiciona una extensión de las adherencias menor del 25%, produce adherencias delgadas avasculares y facilita una mejor disección de las adherencias en comparación con el grupo control.

Conclusión

El uso de Pentoxifilina y gel de ácido hialurónico más Carboximetilcelulosa redujo el grado y severidad de las adherencias y permitió una más fácil disección de las mismas en ratas Wistar sometidas a un procedimiento quirúrgico.

ABSTRACT

Background: The adhesions are defined as pathologic connections between peritoneal surfaces formed by surface defects. It is estimated at US there are 117 hospitalizations per 100,000 people related to adhesions. Numerous articles on the prevention of postoperative adhesions have been published, but there are still several controversies, such as the effectiveness of available agents and their application in general surgery. Using an inhibitor of phosphodiesterases or gel serious barrier serving as an option for preventing the formation of intra-abdominal adhesions.

Objective. To demonstrate the effectiveness of using pentoxifylline and hyaluronic acid gel carboxymethylcellulose in reducing abdominal adhesions in an experimental model in Wistar rats.

Material and Methods. The type of experimental study of prospective, comparative, cross-sectional, descriptive and analytical feature, which included a total of 30 healthy rats, Wistar type, divided into 3 groups, 10 rats in each, which received 1 g of talc directly in the abdominal cavity, with a control group then pentoxifylline orally administered to a group and direct application of hyaluronic acid gel with carboxymethyl another, to demonstrate the reduction of abdominal adhesions was subjected to a second operation 10 days later adhesions characteristics according to the classification and scale LeBlank Granat.

Results. The variables studied were spread, severity, dissection, and type of adhesions, which showed statistical significance $p < 0.05$, the application of gel hyaluronic acid carboxymethylcellulose more or pentoxifylline conditions a lesser extent of adhesions 25%, produces thin avascular adhesions and dissection facilitates better adhesion compared to the control group.

Conclusion

Pentoxifylline using more carboxymethylcellulose gel and hyaluronic acid reduced the extent and severity of adhesions and allowing an easier dissection of the same in a surgical procedure under Wistar rats.

INTRODUCCIÓN

Numerosos artículos sobre la prevención de adherencias postoperatorias se han publicado, pero todavía existen varias controversias, como la eficacia de los agentes disponibles así como su aplicación en cirugía general; sin embargo entre sus principales complicaciones como cuerpo extraño en el organismo es la adherensiogénesis; un proceso complejo que encuentra en el peritoneo el sitio idóneo para la formación de adherencias.

Su prevención se ha estudiado ampliamente y se han ensayado en varios biomateriales y fármacos en busca de disminuir las complicaciones que genera a largo plazo tanto para el paciente como para las Instituciones de Salud, sin embargo hasta el momento no se ha encontrado un material que cumpla con las características requeridas.

Utilizar un inhibidor de las fosfodiesterasas y hemorreológico o un gel que actué como barrera sería una de las opciones para la prevención de la formación de las adherencias intraabdominales y sus efectos en el organismo.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las adherencias han sido estudiadas desde tiempos antiguos, se reporta desde la época de los griegos un caso de Obstrucción intestinal, quien previamente había sido manejado por Praxágoras, en el siglo III y IV antes de Cristo a quien se le realizó una punción percutánea condicionando adherencias y eventualmente el desarrollo de una fistula.

En 1836 se describió al primer paciente post-mortem con adherencias intraabdominales por TBC peritoneal.

En 1872 Bryant describe la primera muerte por obstrucción intestinal secundaria a adherencias en una paciente posoperada por quiste de ovario.

De 1888 a 1898 Gibson, al observar casi un millar de pacientes hace referencias que las adherencias intraperitoneales causan el 6% de las obstrucciones intestinales agudas.

Vick sugirió, en un estudio retrospectivo de 6.982 pacientes ingresados en 21 hospitales en Gran Bretaña durante el período 1925 y 1930, que en las hernias estranguladas fueron por las adherencias en un 7%.¹

DEFINICION DE ADHERENCIAS

Las adherencias son definidas como uniones patológicas entre dos superficies dentro de la cavidad abdominal, pericardio o espacio pleural, formadas por defectos en su superficie, cuya extensión supera los límites de la incisión quirúrgica. Representan un tejido altamente diferenciado que se forma a través de un intrincado proceso que envuelve un órgano complejo como lo es el peritoneo, cuyas características en su superficie hacen que la respuesta a la lesión sea única y específica.²⁻⁶⁻¹⁹

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO

Se estima que en los Estados Unidos hay 117 hospitalizaciones por cada 100.000 personas por problemas relacionados con las adherencias y el costo total de los gastos de hospital y cirujano es de \$ 1,3 billones, en algunos países europeos los costos médicos directos son más costosos que el gasto quirúrgico para el cáncer gástrico y para el cáncer rectal. A la vista de la magnitud de los problemas de salud y la carga financiera, la prevención o la reducción de las adherencias postoperatorias es una prioridad importante. Numerosos artículos sobre la prevención de adherencias postoperatorias se han publicado, pero todavía existen varias controversias, como la eficacia de los agentes disponibles y su indicación en los pacientes de cirugía general. La mayor parte de la literatura disponible se basa en pacientes ginecológicos y para los pacientes de cirugía general no existen recomendaciones o directrices.

Aproximadamente un tercio de los pacientes sometidos a cirugía abierta abdominal o pélvica fueron readmitidos con un promedio de 2 veces en 10 años relacionados con adherencias posoperatorias, 20% de todas esas readmisiones ocurrieron durante el primer año después de la cirugía inicial y el 4,5% de readmisiones fueron por obstrucciones del intestino delgado.

Los pacientes sometidos a una laparotomía por diversas razones tienen el riesgo de desarrollar adherencias intraperitoneales en un 90%, la incidencia de readmisiones directamente relacionadas con este problema varía del 5% al 20%.²⁻³⁻⁷⁻⁸

Las adherencias dependiendo de su ubicación y estructura, pueden permanecer sin dar sintomatología o causar complicaciones clínicamente importantes como la obstrucción intestinal, dolor pélvico crónico, infertilidad y dificultades en el momento de una re-operación. Las adherencias postoperatorias aumentan tiempos quirúrgicos y el riesgo de lesión intestinal durante la posterior cirugía. Las adherencias también tienen importantes implicaciones financieras, en Estados Unidos, la salud relacionada con las adherencias los costos de atención superan los mil millones de dólares anualmente.⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁸⁻⁹

CLASIFICACIÓN ADHERENCIAS

Las adherencias pueden clasificarse como congénitas o adquiridas. Las congénitas están presentes desde el nacimiento como una anomalía embriológica en el desarrollo de la cavidad peritoneal (bandas vitellointestinales). Las adquiridas se subdividen en inflamatorias o post quirúrgicas. Las adherencias inflamatorias surgen después de procesos inflamatorios intraabdominales, tales como apendicitis, colecistitis aguda, diverticulitis aguda, enfermedad inflamatoria pélvica, y el uso previo de un dispositivo intrauterino, la proporción real de cada uno de estos tipos no se conoce, pero ha sido reportado que la mayoría de las adherencias son posquirúrgicas. Las adherencias posquirúrgicas son una consecuencia resultante de la lesión de la superficie de los tejidos cuando a raíz de la incisión, cauterización, de sutura u otros medios de trauma forman tejido cicatrizal, recientemente se encontró que todos los pacientes que se habían sometido al menos a una cirugía abdominal desarrolló de 1 a 10 adherencias.³

Las Adherencias peritoneales se pueden clasificar de acuerdo a su etiología, como congénitas o adquiridas, que a su vez puede ser clasificar como inflamatorias o postoperatorias.

Las adherencias postoperatorias, pueden distinguirse:

- Adherencias tipo 1 o la formación de adherencias de novo :
Adherencias formadas en los sitios que no tenían adherencias previamente.
 - ❖ 1A: no hay procedimientos quirúrgicos previos en el sitio de adherencias.
 - ❖ 1B: procedimientos operativos anteriores en el sitio de adherencias.

- Adherencias tipo 2 o la reformación de adherencias:
Adherencias formadas en los lugares donde se realizó la adherensiólisis.
 - ❖ 2A: no hay procedimientos quirúrgicos en el sitio de adherencias además de adherensiólisis.
 - ❖ 2B: otros procedimientos quirúrgicos en el lugar de adherencias además de adherensiólisis.⁴

Para poder estudiar las adherencias existen varias clasificaciones en base a las características de las mismas como la propuesta por Le Blank en 2002 en la cual describen la extensión, severidad y disección, ubicado en 4 categorías de acuerdo a las características macroscópicas, siendo el de menor puntaje de 0 y el mayor de 9.

Tabla 1. Clasificación de adherencias Le Blank 2002

	0	1	2	3
Extensión	Sin adherencias	Cubre menos del 25%	Cubre menos del 50%	Cubre más del 50%
Severidad	Sin adherencias	Delgadas avasculares	Vascularizado denso	Vascularizado firme
Disección	Sin adherencias	Se separa sin tracción	Se separa con tracción	Se separa solo con corte

Otra escala de medición macroscópica de las adherencias formadas es por el método de graduación desarrollado por Granat.

Tabla 2. Clasificación de las adherencias por Granat

0	Sin adherencias
I	Adherencias delgadas, filamentosas y fácilmente separables
II	Adherencias firmes y organizadas confinadas a un área, incluye adherencias únicas a la pared abdominal
III	Adherencias firmes y organizadas diseminadas en más de un área
IV	Adherencias grado III + adherencias de órganos abdominales a la pared anterior

FISIOPATOLOGÍA DE LA ADHESION PERITONEAL

El peritoneo es uno de los órganos más grandes en los seres humanos con una superficie de 10.000 cm², sirve para minimizar la fricción y facilitar la libre circulación de las vísceras abdominales, para resistir y localizar infecciones y para almacenar grasa, especialmente en el epiplón mayor, forma un saco cerrado en los hombres y un saco abierto en las mujeres, que recubre las paredes abdominales

(peritoneo parietal) y las vísceras (peritoneo visceral). Está compuesta de una capa continua de células mesoteliales y una capa de tejido conectivo laxo, las células mesoteliales peritoneales están altamente diferenciadas, como las células mesoteliales pleurales y pericárdicas, su superficie apical contiene abundantes microvellosidades que aumentan la superficie funcional del peritoneo para la absorción y la secreción, están conectadas entre sí por desmosomas y muy vagamente unidas a la membrana basal, el tejido conectivo está compuesta de haces de fibras de colágena y elásticas orientadas en diferentes direcciones y una rica red de vasos sanguíneos y linfáticos, intercaladas entre estas fibras y vasos hay células similares a fibroblastos, macrófagos, mastocitos y células de grasa, la cavidad peritoneal intacta contiene 3-50 ml de fluido con un pH de 7,5-8,0. El líquido peritoneal contiene plasma, proteínas, que incluyen una gran cantidad de fibrinógeno, y una variedad de células libres-flotantes, incluidos los macrófagos, linfocitos, eosinófilos, mastocitos y células mesoteliales.⁴

Las adherencias son la consecuencia de un trauma al tejido que puede resultar de una lesión aguda, mecánica o térmica; infección; la radiación; isquemia; la desecación; abrasión; o reacción de cuerpo extraño. Tal trauma desencadena una cascada de eventos que comienza con la interrupción de los mastocitos del estroma, que libera sustancias vasoactivas como la histamina y cininas que aumentan la permeabilidad vascular. Se forman entonces depósitos de fibrina, que contiene exudados de células, leucocitos, y macrófagos. La curación se produce por una combinación de fibrosis y regeneración mesotelial. A diferencia de heridas de la piel, que curan de los bordes, la reparación de defectos peritoneales se produce a partir del mesénquima subyacente. Como resultado, tanto grandes y pequeños defectos peritoneales se curan relativamente rápido. Los exudados de fibrina se forman dentro de las 3 horas después de la lesión. La mayoría de los exudados de fibrina son transitorios y se descomponen por la fibrinólisis dentro de las 72 horas. Inducida por la supresión local del trauma por la fibrinólisis peritoneal. La invasión de fibroblastos y vasos sanguíneos pronto llegaran a formar las nuevas adherencias vasculares permanentes.⁸

COMPONENTES CELULARES

Los leucocitos, células mesoteliales y macrófagos, son componentes celulares importantes de la cicatrización, la cual caracteriza por infiltración celular y una respuesta aumentada de las células mesoteliales en el área dañada, en respuesta a la lesión, las células peritoneales como los macrófagos y células mesoteliales producen mediadores que modulan y dirigen la respuesta en cadena de otras células involucradas en la respuesta inflamatoria.

RESPUESTA CELULAR

Se ha estudiado la respuesta celular encontrando una secuencia celular de la siguiente manera:

- 12 horas se encuentran polimorfonucleares múltiples entre las bandas de fibrina con escaso infiltrado celular en la profundidad de la herida.
- 24-36 horas se incrementa el infiltrado celular en la superficie de la herida, sobre todo por macrófagos, permaneciendo escaso infiltrado en la base de la herida
- Día 2: la superficie se encuentra cubierta por una capa de macrófagos, encontrándose además dos tipos celulares nuevos: la célula mesenquimal primitiva e islotes de células mesoteliales interconectadas por desmosomas y uniones estrechas
- Día 3: aumentan las células primitivas, sin superar el número de macrófagos y en la base de la herida se observan algunas células primitivas y fibroblastos, en este día se equipara la cantidad de células en la superficie y en la profundidad de la herida.
- Día 4: las células de la superficie (mesenquimales primitivas y fibroblastos) entran en contacto
- Día 5: la cicatrización parece completa en algunas áreas, donde se observa una sola capa de células mesoteliales interconectadas por desmosomas y uniones estrechas
- Día 6: el numero de macrófagos disminuyen en la superficie de la herida
- Día 7: se hace evidente una membrana basal discontinua
- Día 8: se observa una capa continua de células mesoteliales en la superficie

- Día 10: se observa una capa continua de células mesoteliales en la membrana basal, fibroblastos y fibras de colágeno

El recambio celular se observa tan pronto como a los 30 minutos y a las 8 horas es posible observar una variedad de células.⁹

DAÑO TISULAR Y SISTEMA FIBRINOLITICO

Desde 1958 se demostró que el tiempo necesario para saber si una adherencia va a ser permanente o destruida es de 72 horas. Es ampliamente aceptado que el sistema fibrinolítico desempeña un papel central en la curación peritoneal postoperatoria.

Inmediatamente después de una lesión quirúrgica en el peritoneo hay sangrado y un aumento en la permeabilidad vascular con la extravasación de líquido rico en fibrinógeno, casi al mismo tiempo, se produce una respuesta inflamatoria, con la migración de células inflamatorias, liberación de citoquinas, activación de la cascada de la coagulación y como resultado la formación de trombina, que es necesaria para la conversión de fibrinógeno a fibrina. La fibrinólisis es un factor clave en la determinación de la cantidad de la formación de adherencias. La fibrinólisis temprana, dentro de los primeros 5 días, favorece la cicatrización del peritoneo sin adhesión a los tejidos. Sin embargo, si la fibrinólisis no ocurre en 5 a 7 días de la lesión peritoneal, la matriz temporal de fibrina persiste y se vuelve gradualmente más organizada y conduce a la formación de la adhesión. Varios autores coinciden en que existen dos eventos clave en la formación de adherencias, ellos son: 1. La coaptación de las dos superficies mesoteliales dañadas y, 2. El desbalance entre los depósitos de fibrina y su disolución. Hay 2 principales activadores del sistema fibrinolítico: activador tisular del plasminógeno y activador de plasminógeno uroquinasa similar. Ellos son los principales factores que convierten el plasminógeno en plasmina activa, una proteasa de amplio alcance capaz de degradar fibrina. Los inhibidores del activador del plasminógeno inhiben la fibrinólisis y aumentan la formación de adherencias.²⁻⁵⁻⁶

Se ha considerado como la más importante defensa natural anti adherencias al activador tisular del plasminógeno (tAP), ya que la plasmina degrada la matriz gelatinosa de fibrina.⁶

Los materiales externos como suturas, polvo de talco, materia fecal y / o infección bacteriana inducen una respuesta inflamatoria que conduce a la formación de adherencias. La manipulación de los tejidos durante la cirugía, desvascularización excesiva, la disección roma de los tejidos, secado de tejidos, infecciones tales como peritonitis, endometriosis peritoneal y coágulos de sangre intraabdominales son otros factores de riesgo que se han relacionado a la formación de adherencias.⁵

El plasminógeno es una glicoproteína sintetizado en el hígado, abundante en casi todos los tejidos. Es el precursor inactivo de la plasmina, una serina proteasa que es muy eficaz en productos de degradación de la fibrina (FDP) y que tiene un papel en la otras etapas de la reparación de tejidos tales como la degradación de la matriz extracelular (ECM), activador de la familia de proenzimas de metaloproteasas de la matriz (MMP) y la activador de factores de crecimiento.

El activador tisular del plasminógeno es una serina proteasa de tipo tisular (tAP), que es expresada en células endoteliales, células mesoteliales y macrófagos, tAP tiene una alta afinidad por la fibrina y se une a un receptor específico, que se expone en la superficie de la molécula de fibrina.

Por lo tanto, en la presencia de fibrina, la tasa de activación de plasminógeno es notablemente mayor, mientras que en ausencia de la fibrina, el tAP es un pobre activador de plasminógeno. Esto se traduce en una mayor activación del plasminógeno en los sitios donde se requiere. El otro activador de plasminógeno es la serina proteasa de tipo uroquinasa PA (uPA). Las propiedades de uPA difiere de las de tAP ya que carece de unión de alta afinidad por fibrina y por lo tanto el aumento de la actividad en presencia de fibrina. Por lo tanto, de uPA está limitada en su capacidad para activar plasminógeno.

La angiogénesis es un proceso auto-limitado y estrictamente controlado que se produce de una manera secuencial, con la participación la degradación de la matriz intersticial, vascular y de membrana basal, la migración y la proliferación de células endoteliales y finalmente la formación de capilares. La producción de enzimas proteolíticas tales como MMP, en respuesta a factores angiogénicos es fundamental para todas las etapas de la angiogénesis, es decir, la degradación de la matriz

perivascular y estroma de tejido, la migración y la proliferación de las células endoteliales.

Dado que estas proteasas son producidas en formas inactivas y deben activarse para iniciar sus acciones, sus actividades están reguladas por inhibidores fisiológicos de origen natural, es decir, TIMPs y los PAI (inhibidor tisular del plasminógeno). Las citocinas y factores de crecimiento tales como IL 1, IL 8, TNF- α , el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), TGF- α , TGF- β , factor de crecimiento derivado de las plaquetas-(PDGF) son considerados como factores angiogénicos, debido a su capacidad de regular la expresión de MMPs, las AP y sus inhibidores y para modular la migración de células endoteliales y la proliferación. VEGF, el factor angiogénico conocido más potente, una familia que incluye VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF y factor de crecimiento placentario (PIGF).⁴

La atenuación y / o la inhibición de uno o más componentes en la formación de fibrosis en este tipo de lesiones representaría el objetivos clave en las estrategias de prevención a formación de adherencias intraperitoneales. Una clase de compuestos que pertenecen a la familia PDE ha surgido como potencial inhibidor de la adhesión debido a su amplia gama de actividades en el tejido de proliferación a través de la regulación de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos. Un inhibidor de la PDE disminuye la degradación de cAMP / cGMP y ha sido utilizado para el tratamiento de trastornos vasculares (Lin et al. 2002). Este compuesto ha demostrado que disminuye la proliferación celular en el mesotelio peritoneal in vitro (Hung et al. 2003), atenúa la fibrosis renal y fibrosis peritoneal.¹⁰

La curación peritoneal difiere al de la piel. La reepitelización de la piel se lleva a cabo a través de la proliferación de células epiteliales de la periferia hacia el centro de la herida. Por el contrario, el peritoneo se convierte en mesotelio al mismo tiempo, y sin importar el tamaño de la lesión, con el nuevo desarrollo de las islas de células mesoteliales que luego proliferan en hojas de células mesoteliales. En consecuencia, las lesiones grandes de piel tardan más en reepitelizarse que las lesiones pequeñas en la piel. Las lesiones grandes del peritoneo mesotelizan casi

tan rápido como las heridas pequeñas, en un plazo de 5-6 días para el peritoneo parietal y de 5-8 días para el mesotelio visceral que cubre el íleon terminal y la capa mesotelial de el peritoneo parietal. El sitio clave en la formación de adherencias es la superficie que recubre del peritoneo. La delicadeza de la superficie peritoneal y su posterior susceptibilidad a daños, así como el rápido ritmo de remodelización dentro de 5-8 días son factores importantes en la formación de adherencias. Las células mesoteliales peritoneales reepitelizan el defecto en aproximadamente 8 días.⁵

La lesión o inflamación del peritoneo desencadena un estado de coagulación al comienzo de la reparación peritoneal posquirúrgica que libera varios mensajeros químicos en el lugar de la lesión que dan lugar a una serie de eventos. Los leucocitos, las células mesoteliales, y la fibrina desempeñan un papel importante en esta cascada de eventos. También presente en la cavidad peritoneal antes de la cirugía es una pequeña cantidad de líquido que contiene macrófagos y proteínas plasmáticas que contienen una gran cantidad de fibrinógeno. Después de la cirugía, los macrófagos aumentan en número. Los macrófagos postquirúrgicos son totalmente diferentes a los macrófagos residentes y secretan sustancias variables, incluyendo la ciclooxigenasa y metabolitos de la lipoxigenasa, activador del plasminógeno, colagenasa, elastasa, interleucinas (IL) 1 y 6, factor de necrosis tumoral (TNF), leucotrieno B4, la prostaglandina E2, etc. Los Macrófagos intraperitoneales postoperatorias reclutan nuevas células mesoteliales sobre la superficie de la lesión. Estas células mesoteliales en respuesta a citoquinas y otros mediadores de macrófagos forman pequeñas islas que proliferan en láminas de células mesoteliales en el área lesionada lo que conducirá a remodelización peritoneal. La organización de la matriz en gel de fibrina es de gran importancia en la formación de adherencias. Esta matriz se forma en varios pasos, comenzando a partir de fibrinógeno en monómero de fibrina, a continuación, a un polímero soluble de fibrina, y finalmente se convierte en polímero insoluble de fibrina. Este último interactúa con proteínas, incluyendo fibronectina, para formar un gel de matriz de fibrina. Dos superficies peritoneales dañadas entran en aposición mientras está cubierto con una matriz de gel de fibrina que puede formar una adhesión, no sólo en el momento de la lesión quirúrgica, sino también durante los próximos 3-5 días.³

PROTEASAS E INHIBIDORES DE PROTEASAS

Las metaloproteinasas son una familia de enzimas que pueden degradar componentes de la matriz extracelular, para su acción catalítica requieren zinc y sus acciones son opuestas a los inhibidores. Se han descrito más de 17 metaloproteinasas entre ellas las colagenasas, gelatinasas y estromelisin y otras metaloproteinasas de matriz, se han descrito a su vez 4 tipos inhibidores, su papel se ve involucrado en procesos de reproducción como la menstruación, ovulación, implantación, involución de mama y próstata, así también en el proceso de cicatrización, la lesión tisular afecta este equilibrio entre degradación e inhibición, el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas han mostrado reducción en la formación de adherencias en el posoperatorio, al alterar el equilibrio entre remodelación y fibrinolisis.¹¹

RELEVANCIA CLÍNICA

Las adherencias abdominales suponen un importante problema de salud con importantes efectos adversos en la calidad de vida, el uso de los recursos de atención de salud y costos financieros y son la causa más frecuente de SBO (obstrucción del intestino delgado) del 60 al 70 % en el mundo desarrollado. Las adherencias pélvicas secundarias son responsables en 15% a 40% de la infertilidad, se ha sugerido que interfieren con el mecanismo de ovulación. La presencia de adherencias marca una re operación más difícil, añade un promedio de 24 minutos a la cirugía, aumenta el riesgo de lesión intestinal iatrogénica, y hace una futura cirugía laparoscópica más difícil o incluso no es posible.

Las adherencias se forman entre la herida y el omento en más del 80% de los pacientes, y puede involucrar a los intestinos en 50%. Las adherencias intraabdominales son casi inevitables después cirugía abdominal mayor. La adherenciólisis extiende el tiempo operativo, la anestesia y el tiempo de recuperación y riesgos adicionales para el paciente, tales como la pérdida de sangre, daño visceral, fístulas enterocutáneas, y la resección de intestino dañado.

En los pacientes pediátricos la obstrucción intestinal por bridas es más frecuente; 8% de los recién nacidos requerirán de una laparotomía en un futuro para esta complicación.²⁻³

FACTORES DE RIESGO

Los factores asociados con la formación de adherencias post quirúrgicas incluyen trauma, lesión térmica, infección, isquemia, y los cuerpos extraños. Otros factores, incluyen una sutura apretada, donde la tensión dentro del peritoneo suturado produce isquemia, abrasiones, exposición a cuerpos extraños tales como talco y polvo de los guantes, las pelusas de paquetes abdominales, o fibras de artículos de papel desechables, suturas, el contenido intestinal, sobrecalentamiento de lámparas, o fluidos de irrigación, pueden contribuir a la formación de adherencias. Esto sugiere relaciones entre material extraño, un cuerpo extraño a granulomas, y esta a la formación de adherencias. Los granulomas de sutura se encuentran a menudo en pacientes que recientemente se sometieron a cirugía.³

La formación de adherencias postoperatorias puede ser a menudo minimizado por la técnica quirúrgica cuidadosa con la adhesión a principios de microcirugía, que incluye suave manipulación del tejido; hemostasia meticulosa; escisión de tejido necrótico; minimizar la isquemia y la desecación; el uso de materiales de sutura no reactivos.

El riesgo para el desarrollo de adherencias de novo de la pared anterior abdominal está relacionado con la longitud de la incisión abdominal. La cirugía endoscópica mínimamente invasiva también puede resultar en menos manipulación del tejido, de órganos y trauma, evita la contaminación con cuerpos extraños tales como el talco de guantes quirúrgicos y las pelusas de almohadillas de laparotomía, y facilita la manipulación más precisa de el tejido, todo lo cual puede ayudar a reducir el riesgo de formación de adherencias postoperatorias. La incidencia de infección postoperatoria, otro factor de riesgo para la formación de adherencias, es menor después de la laparoscopia que después de la laparotomía. El neumoperitoneo tiene un efecto de taponamiento que pueden ayudar a la hemostasia durante la laparoscopia. Sin embargo, como más comúnmente se realiza utilizando insufladores estándar, también puede disecar el peritoneo y, por lo tanto, puede

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aumentar el riesgo de la formación de adherencias. El uso de CO₂ humidificado calentado ha demostrado que disminuye adherencias en un modelo experimental de ratas.⁸

En general, los procedimientos abiertos, tienen un riesgo mayor para el desarrollo de las adherencias que una intervención laparoscópica. Otros posibles factores de riesgo incluyen la edad menor de 60 años, laparotomía previa dentro de 5 años, la peritonitis, múltiples laparotomías, cirugía de emergencia, la resección de epiplón y traumatismo abdominal penetrante. Algunos estudios examinaron los posibles factores de riesgo para la recurrencia de SBO. Hay evidencia de que con el creciente número de episodios previos de SBO requieran adherencias, el riesgo para el futuro de la readmisión de SBO se incrementa. Los mismos estudios identificaron el tratamiento conservador del episodio inicial como un factor de riesgo para la recurrencia.

La cirugía laparoscópica con el desarrollo de técnicas endoscópicas parece ser menos traumático en las superficies serosas, causando menos reacción y formación de adherencias. La formación de adherencias después de una cirugía laparoscópica se produce en el 12% la de casos frente a 50% después de una laparotomía.

En vista de la magnitud de los problemas médicos y la carga financiera relacionados con las adherencias, la prevención o la reducción de adherencias postoperatorias es una prioridad importante. Algunos grupos han reconocido la importancia del problema y han tratado de educar a los médicos sobre este tema. Numerosos artículos sobre barreras de adherencia han sido publicados, pero todavía existen varias controversias, como la eficacia de los agentes disponibles y su indicación en los pacientes de cirugía general. La mayor parte de la literatura disponible se basa en pacientes de ginecología. Cualquier estrategia de prevención debe ser segura, eficaz, práctica y rentable. Una combinación de estrategias de prevención puede ser más eficaz, pero nuestro conocimiento sobre este tema es bastante limitada. Las estrategias de prevención se pueden agrupar en 4 categorías: principios generales, técnicas quirúrgicas, barreras mecánicas y agentes químicos.

Técnicas intraoperatorias, tales como evitar la disección peritoneal, evitar el derrame del contenido intestinal o cálculos biliares, y el uso de guantes de almidón son principios básicos que se deben aplicar a todos los pacientes. Los guantes almidonados son un importante factor de riesgo para formación de adherencias postoperatorias. Varios estudios experimentales han demostrado que el uso de guantes de almidón en polvo durante la laparotomía se asocia con un mayor riesgo de adherencias. Cooke y Hamilton encontraron que en la mayoría de los pacientes con una cirugía abdominal que se habían sometido a laparotomía en los 2 años anteriores, los granulomas de almidón pueden ser detectados en adherencias peritoneales y fueron responsables del desarrollo de SBO. Los investigadores sugirieron que a pesar de almidón generalmente se absorbe dentro de 2 años, las adherencias de banda asociados pueden persistir. El papel de derrame de cálculos biliares en la formación de adherencias no está claro. La evidencia experimental implica el derrame de cálculos biliares dentro de la cavidad peritoneal en la formación de adherencias. En más del 7% de las colecistectomías laparoscópicas hay perforación accidental de la vesícula biliar los cálculos biliares infectados se asociaron con mayor formación de adherencias.

El abordaje quirúrgico (abierto frente a la cirugía laparoscópica) juega un papel importante en el desarrollo de adherencias y SBO. En la mayoría de los procedimientos abdominales el abordaje laparoscópico se asocia con una incidencia significativamente menor de adherencias y SBO o readmisión relacionada con las adherencias. En una revisión colectiva de la literatura la incidencia de reingresos relacionados con adherencias fue del 7,1% en colecistectomías abiertas en comparación con 0,2% en colecistectomías laparoscópicas, 9,5% en colectomías en cirugía abierta frente a un 4,3% en la colectomías laparoscópicas, el 15,6% en histerectomías en cirugía abierta frente al 0% en la histerectomía total abdominal laparoscópica, y el 23,9% en cirugía abierta anexial frente al 0% en la cirugía anexial laparoscópica. Sólo en apendicetomías no hubo diferencia entre las 2 técnicas. El papel de la manipulación quirúrgica del peritoneo durante la cirugía en la formación de adherencias no está claro. Muchos estudios experimentales han demostrado que no cerrar el peritoneo se asoció con la disminución de la formación de las adherencias. Sin embargo, algunos estudios no informaron diferencia o

incluso disminuyó la formación de adherencias con su cierre. Hay evidencia de clase I en obstetricia que apoya la teoría de que suturar el peritoneo aumenta el riesgo de formar adherencias. Komoto et al aleatorizaron 124 mujeres sometidas a una cesárea en 2 grupos, el cierre o no cierre del peritoneo. Estos pacientes fueron evaluados en una segunda cesárea para la formación de adherencias. El estudio informó que los pacientes que habían suturadas su peritoneo tenían una mayor incidencia de formación de adherencias extensas. Resultados similares fueron reportados por Malvasi et al en un estudio aleatorio prospectivo de las mujeres sometidas a la cesárea. Al repetir la cirugía, las mujeres con cierre peritoneal tuvieron una mayor incidencia de adherencias que aquellos sin cierre (57% vs 20,6%, $p < 0.05$). En la Microscopía mostró un aumento de la hiperplasia mesotelial, fibrosis, y la neoangiogénesis en el grupo con cierre peritoneal. En vista de estos resultados, es prudente evitar el cierre peritoneal durante las laparotomías.²⁻³

Es un hecho bien conocido que la formación de adherencias postoperatorias sigue siendo un problema ineludible en la cirugía intra-abdominal, aunque la mejora de las técnicas quirúrgicas potencialmente pueden reducir formación de adherencias, que no puede ser eliminado completamente. Por lo tanto, la búsqueda de materiales más eficaces para prevenir las adherencias en el postoperatorio es imperativo.⁵

ESTRATEGIAS PROFILACTICAS

Aunque la cuestión de la adhesión no es nueva, no existe actualmente ninguna estrategia definitiva a prevenir su formación. Evaluar y comparar la efectividad de los tratamientos siguen siendo difíciles porque no hay estandarización de inducción y clasificación protocolos. Combinado con la técnica quirúrgica apropiada, los agentes más comúnmente utilizado como adyuvantes en la inhibición de la adhesión. Evaluar y comparar la efectividad de los tratamientos siguen siendo difíciles porque no hay estandarización de inducción y clasificación protocolos.⁹

CLASIFICACIÓN DE AGENTES PARA PREVENCIÓN

- Antiinflamatorios

- Barreras de materiales absorbibles
- Geles o soluciones
- Anticoagulantes
- Antioxidantes

El cirujano puede adoptar varias estrategias quirúrgicas a disminuir el impacto de la formación de adherencias. Estas estrategias son lógicas y libre de costos adicionales, incluyendo estricta asepsia, el uso de guantes sintéticos sin polvo, mínimo trauma quirúrgico, irrigación intestinal continua, el uso mínimo de electrocirugía, estricta la hemostasia, el uso de suturas biocompatibles, y la disección del tejido mínima. Aunque los cirujanos aplican estas técnicas, la aparición de adherencias persiste.

Las barreras sólidas comprenden la mayor categoría de productos aprobado para su uso contra la formación de adherencias, estos productos han demostrado eficacia en la reducción de la incidencia y la gravedad de la formación de adherencias en las personas. Hay muchos materiales diferentes en esta categoría, pero dos los principales productos son Seprafilm (Genzyme Corporation) e Interceed. Ambos productos se utilizan en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica como adyuvantes para reducir la formación de adherencias intraabdominales. Seprafilm consta de CMC y ácido hialurónico, Interceed consiste en celulosa oxidada, ambos productos son biodegradables y diseñado para una sola aplicación. Seprafilm es el más ampliamente estudiado en la prevención de adherencias en humanos. No hay consenso acerca de la efectividad de estos productos, aunque estudios en ratas, ratones, conejos y seres humanos demuestran que disminuyen la incidencia de la adhesión, la gravedad, y el área de formación de adherencias.

Algunos agentes, tales como hialuronato de sodio / carboximetilcelulosa (HA / CMC) y regenerada oxidada celulosa, han sido aprobados por la FDA y son la normas de oro para la prevención de la formación de peritoneal adhesión, presentan alto costo y difícil manejo. Es por ello que decidimos utilizar la pentoxifilina como agente para la prevención de las adherencias intraabdominales, por su bajo costo y su disponibilidad en el medio hospitalario.⁹

PENTOXIFILINA

La atenuación y / o la inhibición de uno o más componentes en la formación de fibrosis en este tipo de lesiones representaría el objetivo clave en las estrategias de prevención a formación de adherencias intraperitoneales. Una clase de compuestos que pertenecen a la familia PDE ha surgido como potencial inhibidor de la adhesión debido a su amplia gama de actividades en el tejido de proliferación a través de la regulación de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos. Por lo tanto, la pentoxifilina (PTX), un inhibidor de la PDE (1-5) disminuye la degradación de cAMP / cGMP y ha sido ampliamente utilizado clínicamente para el tratamiento de trastornos vasculares (Lin et al. 2002). Este compuesto ha demostrado que disminuye la proliferación celular en el mesotelio peritoneal in vitro (Hung et al. 2003), atenúa la fibrosis renal y fibrosis peritoneal, y para mejorar la cicatrización de la anastomosis en ratas (Colmillo et al 2003; Wang et al 2006).

Barros Mendes J, Peixoto y colaboradores en el artículo Cilostazol and pentoxifilina decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice. Publicado en la revista Life Sciences vol 84 en el año 2009, investigaron los efectos de utilizar dos inhibidores de la fosfodiesterasas (PDE, cilostazol un inhibidor de PDE 3 (40 y 400 mg / kg), y pentoxifilina (PTX), un inhibidor de PDE 1-5 (50 y 500 mg / kg) utilizados en un período de 7 días para inhibir la angiogénesis, la inflamación y la fibrosis en un modelo ratas murino. La angiogénesis se evaluó por el contenido de hemoglobina, los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y análisis morfométrico. La acumulación de neutrófilos y macrófagos se determinó midiendo mieloperoxidasa (MPO) y N-acetilglucosaminidasa (NAG). Los niveles de TNF- α fueron también determinados. La fibrosis se evaluó mediante la determinación de la cantidad de colágeno en el implante; Concluyeron que el cilostazol y PTX disminuyeron el desarrollo de adherencias peritoneales en el modelo recomendando su uso para la prevención de estas lesiones. ¹⁰

Jafari-Sabet M, y colaboradores publicaron el artículo Pentoxifyline Increases Antiadhesion Effect of Streptokinase on Postoperative Adhesion Formation: Involvement of Fibrinolytic Pathway. Publicado en la revista Indian J Surg. Irán, en

el 2013 investigaron los efectos de la pentoxifilina y la estreptoquinasa tanto solo como combinados en el postoperatorio para inhibir la formación de adherencias intra-abdominales en ratones NMRI hembras adultas. Los fármacos se administraron el día de la cirugía, hasta 10 días posterior al evento quirúrgico. Se reintervinieron y las adherencias se calificaron utilizando el sistema de clasificación de adherencias. La administración oral de pentoxifilina (25 y 50 mg / kg) disminuyó significativamente la formación de adherencias posquirúrgicas. Por otra parte, la inyección intraperitoneal de estreptoquinasa (75 y 150 unidades / kg) disminuyó significativamente la formación de adherencias posquirúrgicas. La coadministración de dosis más bajas de la pentoxifilina y dosis de estreptoquinasa, que eran ineficaces cuando se dan solo, disminuyó significativamente la formación de adherencias intraabdominales posquirúrgica en comparación con el grupo control de la estreptoquinasa. Los resultados sugieren que la pentoxifilina puede interferir con la estreptoquinasa en la reducción de la formación de adherencias intraabdominales mediante la mejora de la actividad local fibrinolítica.¹¹

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina-inhibidor de la fosfodiesterasa que puede ser utilizado en la prevención de postoperatoria en la prevención de formación de adherencias. Se ha sugerido que la pentoxifilina ejerce su acción probablemente alterando la actividad fibrinolítica peritoneal. Por otra parte, la evidencia indica que la pentoxifilina es capaz de inhibir la proliferación y la síntesis de colágeno, aumentando la actividad fibrinolítica del plasma, disminuyendo los niveles de fibrinógeno en plasma, e inhibiendo la agregación de plaquetas, mejorando el flujo sanguíneo.

Los experimentos que investigan el papel de los agentes fibrinolíticos en la prevención de la formación de adherencias y los procesos de reformación han demostrado que estos agentes elevan la actividad fibrinolítica durante el período inicial después de un traumatismo peritoneal durante que se observa un aumento de la formación de fibrina en combinación con una deficiencia de la actividad fibrinolítica endógena. Las estreptoquinasas fueron los primeros agentes fibrinolíticos que eran probado por sus propiedades antiadherentes.

La pentoxifilina (PXF) u oxipentifilina es una xantina metilada con propiedades hemorreológicas y relajantes de la musculatura lisa, principalmente a nivel vascular periférico. A lo largo de los años, la utilización clínica fundamental está representada por su empleo en trastornos circulatorios periféricos de naturaleza isquémica (claudicación intermitente, enfermedad vascular periférica, úlcera vascular de miembros inferiores, etc.); donde ha demostrado su eficacia y adecuado perfil de tolerancia biológica.

La PXF pertenece a la familia de las metilxantinas. Las xantinas (cafeína, Teofilina y teobromina), son alcaloides obtenidos de diferentes clases de vegetales ampliamente distribuidos geográficamente. La PXF, químicamente 3,7 dihidrometil-1-5- oxo-hexil-1H-purina-2,6-diona, es una metilxantina derivada de la teobromina, sintetizada en el año 1963.

Las principales acciones farmacológicas de la PXF; esto es, aquellas más íntimamente relacionadas con el empleo clínico habitual del fármaco, se desarrollan a nivel de músculo liso vascular y hemorreológico. Como resultado, se evidencia una modificación favorable de parámetros hemodinámicos en pacientes afectados de déficit circulatorio periférico, que incrementa el flujo micro circulatorio y la oxigenación tisular.¹¹

Un inhibidor de la PDE (1 a 5) disminuye la degradación de cAMP / cGMP y ha sido ampliamente utilizado clínicamente para el tratamiento de trastornos vasculares (Lin et al. 2002).¹⁰

GEL DE ÁCIDO HIALURÓNICO MÁS CARBOXIMETILCELULOSA

Maurizio Guida, Giuseppe Acunzo, y colaboradores, publicaron el artículo Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study en la revista Human Reproduction publicado en el 2004, donde evaluaron la eficacia del gel de ácido hialurónico para evitar el desarrollo de adherencias intrauterinas de novo después de una cirugía histeroscópica. Se incluyeron ciento treinta y dos pacientes con una única cirugía intrauterina, donde fueron asignados al azar en dos grupos: el grupo A se sometió a cirugía histeroscópica con aplicación intrauterina de gel de ácido hialurónico con carboximetilcelulosa (10 ml), mientras que grupo B se sometió a cirugía histeroscópica sin aplicación del gel (grupo control). La tasa de formación de adherencias y la adhesión a 3 meses después de la cirugía fueron estudiadas. Los resultados del grupo A mostró una significativa reducción en el desarrollo de adherencias de novo intrauterinas a los 3 meses de seguimiento en comparación con el grupo control concluyendo que el gel de ácido hialurónico con carboximetilcelulosa reduce significativamente la incidencia y la gravedad de la formación de adherencias intrauterinas de novo después de la cirugía histeroscópica.¹³

Yi-Chen Chuang y colaboradores, en el artículo A novel technique to apply a Seprafilm (Hyaluronate-carboxymethylcellulose) barrier following laparoscopic surgeries, publicado en la revista Fertility and Sterility 2008, describieron una nueva técnica para la aplicación de Seprafilm (hialuronato con carboximetilcelulosa) como barrera en la cirugía laparoscópica, y así evaluar la adecuación de la cobertura de los sitios deseados. Incluyeron a ciento veintisiete pacientes que se sometieron a la cirugía laparoscópica conservadora de la fertilidad. Seprafilm fue desenrollado y posicionado para cubrir la superficie traumatizada del útero, los ovarios y las trompas. Durante su aplicación, la pelvis fue fotografiada, filmada, y las imágenes fueron revisadas. De los primeros 15 pacientes, 4 de 15 (26%) tenían una cobertura satisfactoria de la superficie traumatizada con la primera hoja de Seprafilm. De los siguientes 112 pacientes, 97 de los 112 (86,5%) tenían cobertura exitosa con la primera hoja. La tasa de éxito subió a 96% después de la segunda o tercera hoja. Concluyeron que es factible aplicar la barrera anti adhesión Seprafilm laparoscópica.

Refiriendo que aun necesitan más estudios para evaluar la eficacia de la reducción de adherencias después de dicho uso.¹⁴

Hom Kim, J.Lee, Joo-Hwan, y colaboradores en el artículo *Antiadhesive effect of the mixed solution of sodium hyaluronate and sodium carboxymethylcellulose after endoscopic sinus surgery* en la revista *American Journal of Rhinology.*, 2007, evaluaron la eficacia y seguridad clínica de la solución mixta de hialuronato sódico y carboximetilcelulosa de sodio (HA-CMC) para la prevención de adherencias después de la cirugía endoscópica de los senos. Donde a un grupo se le aplicó HA-CMC y al otro grupo se le aplicó solución salina normal. La tasa de adhesión fue la más alta en el grupo control a las 2 semanas después de la operación y fue significativamente menor en el grupo tratado con HA-CMC. Concluyeron que HA-CMC es un material eficaz y seguro para disminuir la incidencia de adherencias después de la cirugía endoscópica de los senos.¹⁵

Laetitia Picaud, Benoît Thibault, y colaboradores publicaron en el artículo; *Evaluation of the effects of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose barrier on ovarian tumor progression*, en la revista *Journal of Ovarian* 2014., determinaron el riesgo oncológico del uso de este material, en presencia de enfermedad residual, a pesar de la ventaja obtenida por que la disminución de las adherencias postquirúrgicas con el fin de proporcionar una evaluación inequívoca de su idoneidad para su uso en el tratamiento quirúrgico de ovario. Métodos: Se evaluaron los efectos de la barrera de HA-CMC sobre la proliferación in vitro de líneas celulares tumorales de ovario humano (OVCAR-3, IGROV-1 y SKOV-3). Se evaluó, in vivo en ratones la capacidad de este biomaterial para regular la progresión del tumor de los modelos subcutáneos e intraperitoneal de xenoinjertos de tumor de ovario. Resultados: Se demostró que la barrera HA-CMC no aumenta la proliferación in vitro de las líneas celulares de cáncer de ovario comparación con el control. In vivo, HA-CMC presencia de barrera con xenoinjertos subcutáneos no indujo un aumento en el volumen del tumor ni la proliferación celular (Ki67 y el índice mitótico). Conclusión, apoyan la falta de activación de la progresión del tumor debido a HA-CMC de barrera.¹⁶

Sung Hoon, Oh. Yong Eun, Jin. Byung Ho, Jin. Publicaron en el artículo A Clinical study to evaluate the efficacy and safety of Guardix-Sol for prevention adhesión after spinal surgery. Hanayang University Medical Center, Seoul, Korea. 2006 un estudio comparativo de Guardix-sol vs placebo en 64 pacientes entre 20 y 60 años sometidos a cirugía de columna. Los pacientes fueron seguidos durante 6 semanas y fueron evaluados con RNM al final del tratamiento. Se evaluó dolor según la escala de weber. Durante la realización del estudio no se presentaron reacciones adversas significativas, conclusión: los resultados muestran una diferencia significativa en la formación de adherencias después de cirugía de columna con la aplicación de Guardix-sol en un seguimiento a 6 semanas, por lo que se concluye que la aplicación de este producto previene la formación de adherencias.¹⁷

Wook Do, Jong. Woo Lee, Yong,y colaboradores en el artículo. The effective of hyaluronic acid/Sodium Carboxymethyl Cellulose in the prevention of intrauterine adhesión after intrauterine surgery. Publicado en la revista Journal of Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Surgery. 2005. Estudio clínico, prospectivo, doble ciego, comparativo Guardix vs placebo en 64 años entre 20 y 44 años con diagnostico de aborto, mioma submucoso, tabique septal intrauterino, quienes fueron sometidos a cirugía intrauterina. Los pacientes fueron seguidos durante 4 semanas y fueron evaluados con histeroscopia al final del tratamiento. Durante la realización del estudio no se presentaron reacciones adversas significativas, concluyendo que el uso de acido hialurónico con carboximetilcelulosa reduce significativamente el desarrollo y la severidad de las adherencias intrauterinas.¹⁸

Soo King,K. Chang Hong,S. publicaron el artículo A Clinical study to evaluate the efficacy and safety of Guardix-sol for prevention of adhesión following operation of intranasal mucosa in otorhinolaryngology en el 2004. Un estudio clínico comparativo Guardix vs placebo en 94 pacientes con diagnostico de sinusitis crónica entre 16 y 70 años. Se evaluó la incidencia, extensión y severidad de las adherencias por endoscopia nasal durante la primera, segunda y cuarta semana. Durante la realización del estudio no se presentaron reacciones adversas significativa concluyendo en su estudio que el uso de gel de acido hialurónico con

carboximetilcelulosa reduce significativamente el desarrollo y la severidad de las adherencias después de cirugía endoscópica nasal.¹⁹

Ácido hialurónico/ carboximetilcelulosa (Seprafilm) es el agente más ampliamente probado para la prevención de adherencias en cirugía general. Se absorbe dentro de 7 días y se excreta del cuerpo en 28 días. Su seguridad con respecto a las complicaciones sistémicas o específicas, tales como absceso abdominal, sepsis de la herida, fuga anastomótica, e íleo prolongado, se ha establecido en muchos estudios, incluyendo un estudio de seguridad de 1.791 pacientes con cirugía abdominal o pélvico y existen dudas acerca de una mayor incidencia de fugas anastomóticas en los casos en que la película se coloca directamente en la anastomosis. Numerosos estudios prospectivos aleatorizados y ensayos controlados mostraron eficacia en la reducción de la incidencia y la extensión de las adherencias postoperatorias.

Kusunoki et al, 14 en un estudio aleatorio prospectivo de 62 pacientes que se sometieron a cirugía para el cáncer de recto, en comparación Seprafilm con ningún tratamiento. Los resultados incluyeron la severidad de las adherencias en la cirugía posterior para el cierre de ileostomía. Seprafilm redujo significativamente las adherencias tanto en el área de la incisión en la línea media y la zona periestomal. Esto se asoció con un menor tiempo quirúrgico, la reducción de la pérdida de sangre, y de incisiones más pequeñas para el cierre de ileostomía.

El uso del hialuronato de sodio y la carboximetilcelulosa previenen en forma significativa las adherencias post-operatorias en cirugía endoscópica nasal sin producir efectos secundarios. Además, SH – CMC demostró ser costo-efectivo cuando se utilizó en pacientes con histerectomía radical en pacientes con cáncer de cérvix en estadio IB, tanto para el paciente como para la aseguradora (11). Giuseppe et al (12) reportaron una disminución significativa en la formación de adherencias intrauterinas cuando se utilizó hialuronato de sodio en gel después de la cirugía intrauterina vs placebo en el grupo control (13.9% vs 31%), respectivamente. Existen diversos tipos de barrera pero la combinación HA+CMC

ha mostrado los mejores beneficios en la disminución de la formación de adherencias.

Guardix- SOL es un gel viscoso, transparente, no pirógeno, y estéril compuesto de Hialuronato de sodio (SH) y Carboximetilcelulosa sódica (CMC). Actúa como una barrera temporal ofreciendo un recubrimiento viscoso y lubricante al tejido adyacente al sitio quirúrgico, después de la cirugía, puede reducir la adhesión mediante la separación de las superficies de los tejidos expuestos posterior a la cirugía, mientras el proceso de reparación del tejido normal tiene lugar. El Hialuronato de sodio (SH) es un polisacárido aniónico de origen natural que consta de 1,3 – glucosamina- D- acetilo- de enlace N y 1,4 – unidad de repetición de ácido glucurónico – de enlace D. El SH es un compuesto natural que se encuentra presente en diversos tejidos incluyendo tejido, piel, cartílago, líquido sinovial, y es uno de los principales ingredientes de la matriz extracelular.

El Hialuronato de sodio (SH) es un polímero estable, con una alta propiedad hidrófila, no genera respuesta inmune y tiene capacidad visco-elástica. Puede mostrar una propiedad lubricante cubriendo la superficie del tejido.

La Carboximetilcelulosa (CMC) es también un polisacárido aniónico. Es derivado de la celulosa que se vuelve un poco más hidrofílica debido a que el grupo hidroxilo de celulosa es cambiado a carboximetilcelulosa. La CMC es soluble en agua de igual manera que el SH y es ampliamente usada como excipiente, antiadherente, agente espesante, lubricante y estabilizador de varios productos médicos, cosméticos, alimentos, etc. Adicionalmente se está considerando la posibilidad de que pueda tener algún efecto bacteriostático debido a su pH ácido.

El Hialuronato de sodio y la Carboximetilcelulosa (SH-CMC) actúan en la superficie por un periodo de siete a veinte (7-20) días. Posterior a ese tiempo la totalidad del producto es absorbido naturalmente por el cuerpo, sin generar una respuesta inmunológica.¹⁷

METODOLOGÍA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En este trabajo de investigación se pretende demostrar la eficacia de utilizar Pentoxifilina y Gel de Ácido Hialurónico más Carboximetilcelulosa para disminuir las adherencias abdominales en ratas wistar, en este caso comparando la efectividad de cada uno de estos con un grupo control al cual no se le administró ningún medicamento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la utilidad de la Pentoxifilina y Gel de Ácido Hialurónico más Carboximetilcelulosa para disminuir las adherencias abdominales en ratas wistar?

JUSTIFICACIÓN

A la vista de la magnitud de los problemas de salud y la carga financiera, la prevención o la reducción de las adherencias postoperatorias es una prioridad importante. Se han publicado numerosos artículos sobre la prevención de adherencias postoperatorias, pero todavía existen varias controversias, como la eficacia de los agentes disponibles y su indicación en los pacientes de cirugía general. La mayor parte de la literatura disponible se basa en pacientes ginecológicos y para los pacientes de cirugía general no existen recomendaciones o directrices.

Conocemos las complicaciones que implican la formación de las adherencias intraabdominales como la obstrucción intestinal, tiempos quirúrgicos prolongados, disección difícil, lesiones incidentales abdominales al momento de realizar la adherensiolisis entre otros.

Esto nos hace pensar en alternativas para prevenir o disminuir la formación de adherencias intraabdominales posterior a un evento quirúrgico.

Teóricamente si utilizamos un inhibidor de la fosfodiesterasa que actúe sobre la prevención de la formación de las adherencias en los primeros 10 días posterior a un evento quirúrgico o utilizando un gel como barrera entre los tejidos previo al cierre de la pared abdominal las condiciones generales para la formación de adherencias mejorarían y así disminuirían las complicaciones postoperatorias futuras. Una opción podría ser el uso de pentoxifilina o gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa para tratar de prevenir o disminuir la formación de las adherencias intraabdominales.

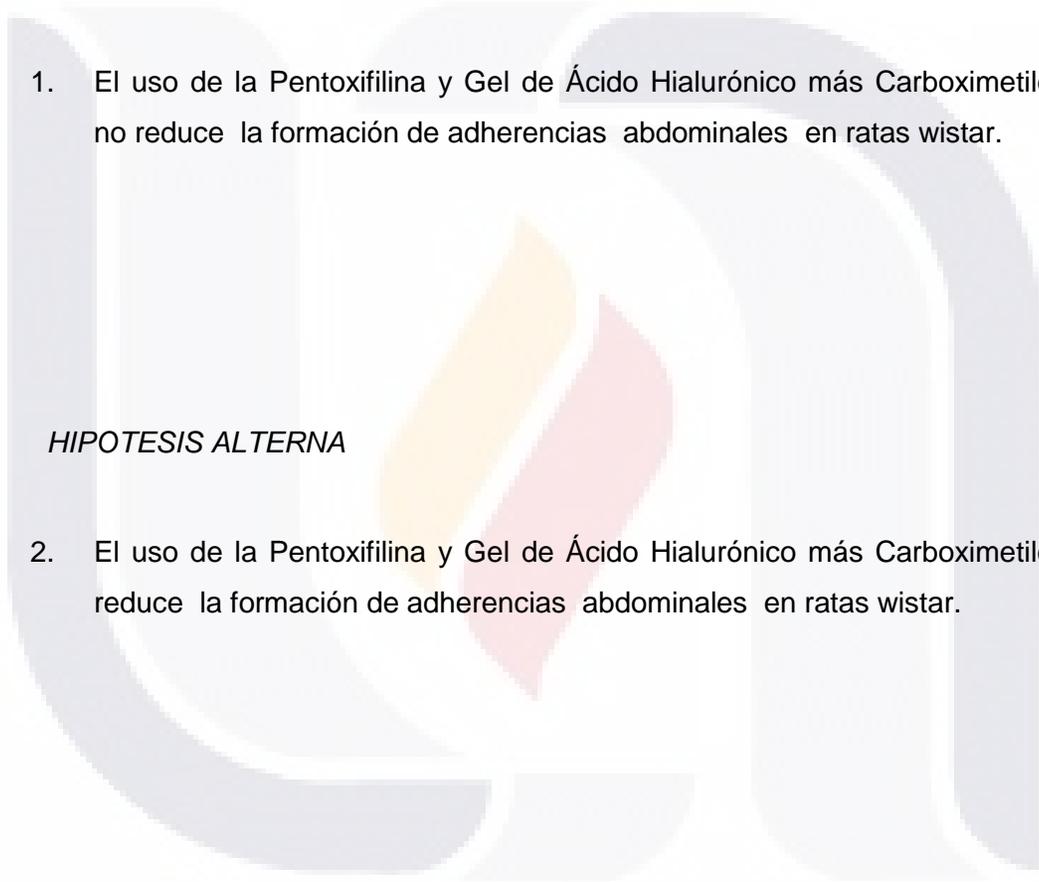
HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

1. El uso de la Pentoxifilina y Gel de Ácido Hialurónico más Carboximetilcelulosa no reduce la formación de adherencias abdominales en ratas wistar.

HIPOTESIS ALTERNA

2. El uso de la Pentoxifilina y Gel de Ácido Hialurónico más Carboximetilcelulosa reduce la formación de adherencias abdominales en ratas wistar.



OBJETIVO GENERAL

Demostrar la utilidad de la Pentoxifilina y Gel de Ácido Hialurónico más Carboximetilcelulosa para disminuir la formación de adherencias abdominales en un modelo experimental en ratas wistar.

TIPO DE ESTUDIOS Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO: Experimental

- Prospectivo
- Comparativo
- Transversal
- Descriptivo
- Analítico

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Un total de 30 ratas wistar adultas entre 200 a 400 gr, obtenidas del Bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, divididas en 3 grupos, 10 en cada uno de ellos.



CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Ratas tipo Wistar.
- 2.- Sanas.
- 3.- Entre 200 - 400gr. de peso cada una.
- 4.- De 6 a 8 meses de edad
- 5.- Pertenecientes al Bioterio de La Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- 6.- De cualquier sexo.
7. Todos los animales operados que sobrevivan los 10 días de seguimiento antes de ser sacrificadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ratas Wistar que fallecieron durante el proceso anestésico, quirúrgico o de seguimiento menor a 10 días.

Animales extraviados.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionaron ratas Wistar sanas escogidas al azar y pertenecientes al Bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental aprobado por el comité interno para el cuidado y uso de animales de laboratorio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes y de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-200-1999, en el que se emplearan 30 ratas Wistar sanas de seis a ocho meses de edad con peso de entre 200 - 400gr.

Área física:

Bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Método Anestésico:

Midazolam a 40 ugr/kg/dosis Intramuscular, y Ketamina a 50 ug/kg/dosis Intramuscular, lidocaína 1 mg/kg/dosis local.

TÉCNICA QUIRÚRGICA:

Grupo control:

Se utilizaron 10 ratas, previo protocolo de asepsia y antisepsia, tricotomía del área quirúrgica en región abdominal, colocación en decúbito dorsal y colocación de campos estériles se realizó incisión línea media disección por planos hasta la cavidad abdominal, aplicación de 1 gr de talco diluido en 10 ml de solución fisiológica 0.9% y aplicación de 1 ml en forma directa a la cavidad, afrontando la herida por planos, aponeurosis con vicryl tres ceros y piel con prolene tres ceros.



Figura 1. Aplicación de 1 gr de talco



Figura 2. Cierre de la pared abdominal

Posteriormente las ratas ingresan al contenedor de 10 animales, durante el tiempo de el estudio se mantuvieron a una temperatura de 21 grados Celsius, humedad 50%, con 12 hrs. de luz y 12 hrs. de noche, seguimiento a 10 días fecha en que se realiza el sacrificio de los animales con obtención de hallazgos.



Figura 3. 10 días en observación

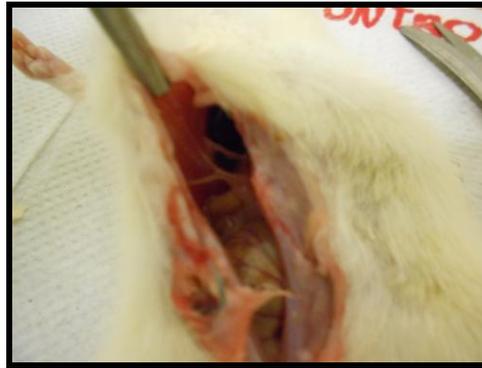


Figura 4. Reintervención a los 10 días

Grupo pentoxifilina:

Mismo procedimiento, terminada la cirugía el animal pasa a un contenedor de 10 animales, vigilando su recuperación anestésica (60-90 min). Los animales fueron evaluados al menos cada 24 hrs, indicación de pentoxifilina vía oral el cual fue administrado en una jeringa con agua de 5cc dosis de 250 mg/Kg./día durante 10 días para cada animal. Se llevo una bitácora donde se hace una hoja de verificación con seguimiento durante 10 días, fecha del sacrificio con obtención de hallazgos.



Figura 5. Pentoxifilina por 10 días



Figura 6. Captura de datos pentoxifilina

Grupo Ácido Hialurónico más Carboximetilcelulosa:

Mismo procedimiento agregando antes del cierre de pared, 1 ml de gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa, terminada la cirugía el animal pasa a un contenedor de 10 animales, vigilando su recuperación anestésica (60-90 min). Los animales fueron evaluados al menos cada 24 hrs. Se llevó una bitácora donde se hace una hoja de verificación con seguimiento durante 10 días, fecha del sacrificio con obtención de hallazgos.



Figura 7. Reintervención grupo gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa

Los 3 grupos se les realizaron a una segunda intervención a los 10 días, bajo anestesia con midazolam y ketamina por vía intramuscular que corresponde a la fase de obtención de muestra y lectura de las adherencias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

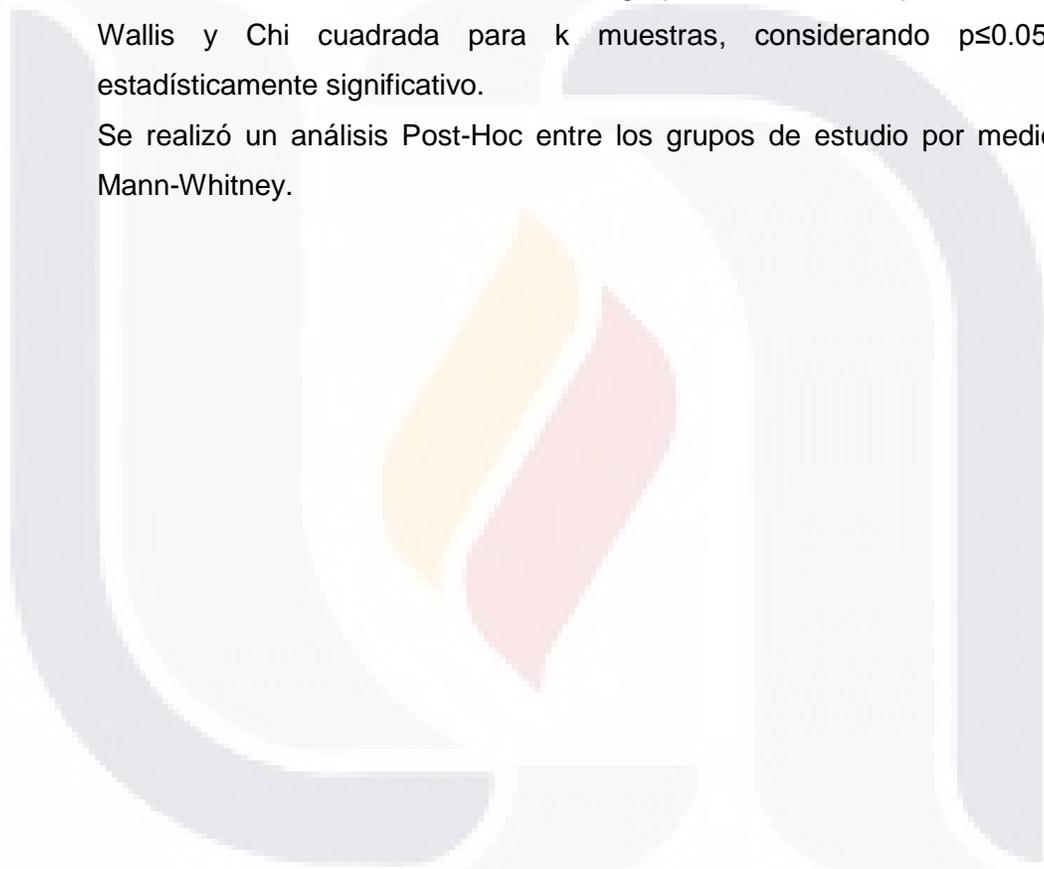
Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21.

Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión.

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes.

Para medir las diferencias entre los 3 grupos se utilizó la prueba de Kruskal Wallis y Chi cuadrada para k muestras, considerando $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se realizó un análisis Post-Hoc entre los grupos de estudio por medio de U-Mann-Whitney.



RESULTADOS

Se analizaron un total 30 ratas tipo wistar adultas, las cuales 15 ratas (50%) fueron machos y 15 (50%) hembras. 15 ratas fueron de 6 meses de edad (50%) y 15 (50%) de 8 meses de edad. Con respecto al peso se observo una media de 324.5 gr \pm 45.8 gr. (rango 250-400 gr).

Tabla 3. Estadística descriptiva género, mes, peso.

Genero	Frecuencia	porcentaje
Macho	15	50
Hembra	15	50
Total	30	100
Mes		
6 meses	15	50
8 meses	15	50
Total	30	100
Peso	Media	Desviación estándar
200-400 gr	324.5	45.83234

En la estadística descriptiva de la variable dependiente tipo de adherencias; se observo un predominio de adherencias tipo I en 11 ratas (36.7%), seguido de adherencias tipo III en 5 ratas (16.7%), de las adherencias tipo II Y IV se presentaron en 4 ratas (13.3%) cada uno, 6 ratas no presentaron adherencias el cual representa el 20%.

Tabla 4. Predominio de adherencias tipo I

adherencias		
	frecuencia	porcentaje
Sin adherencias	6	20
Tipo I	11	36.7
Tipo II	4	13.3
TIPO III	5	16.7
Tipo IV	4	13.3
Total	30	100.0

Dentro de la variable extensión de la adherencia se observó en 5 ratas (16.7%) no presentaron adherencias, 12 ratas (40%) cubrían menos del 25%, 9 ratas (30%) cubrían menos del 50%, y 4 ratas (13.3%) cubrían más del 50%.

Tabla 5. Predominio de adherencias por extensión

Extensión		
Sin adherencias	5	16.7
Cubre menos del 25%	12	40.0
Cubre menos del 50%	9	30.0
Cubre más del 50%	4	13.3
total	30	100.0

Dentro de la variable severidad de la adherencia predominaron las adherencias delgadas avasculares en 12 ratas (40%), seguida de las adherencias vasculares densas en 7 ratas (23.3%) y en 6 ratas no presentaron ningún tipo de adherencias.

Tabla 6. Predominio de adherencias por severidad

Severidad		
Sin adherencias	6	20.0
Delgadas avasculares	12	40.0
Vascularizado denso	7	23.3
Vascularizado firme	5	16.7
Total	30	100.0

Y de la variable disección de la adherencia predominaron la disección sin tracción en 12 ratas (40%) seguidas de disección con tracción 9 ratas (30%), en 6 ratas no presentaron adherencias.

Tabla 7. Predominio de adherencias por facilidad de disección

Disección		
Sin adherencias	6	20.0
Sin tracción	12	40.0
Con tracción	9	30.0
Con corte	3	10.0
Total	30	100.0

Entre cada uno de los grupos, tanto el grupo pentoxifilina y gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa predominaron las adherencias tipo I en 5 y 6 ratas respectivamente y previnieron la formación de adherencias en 3 ratas cada uno, y en el grupo control predominaron las adherencias tipo III (5 ratas) y IV (4 ratas).

Tabla 8. Variable adherencias por grupos

	adherencias					total
	Sin adherencias	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
pentoxifilina	3	5	2	0	0	10
AHCMC	3	6	1	0	0	10
Control	0	0	1	5	4	10
Total	6	11	4	5	4	30

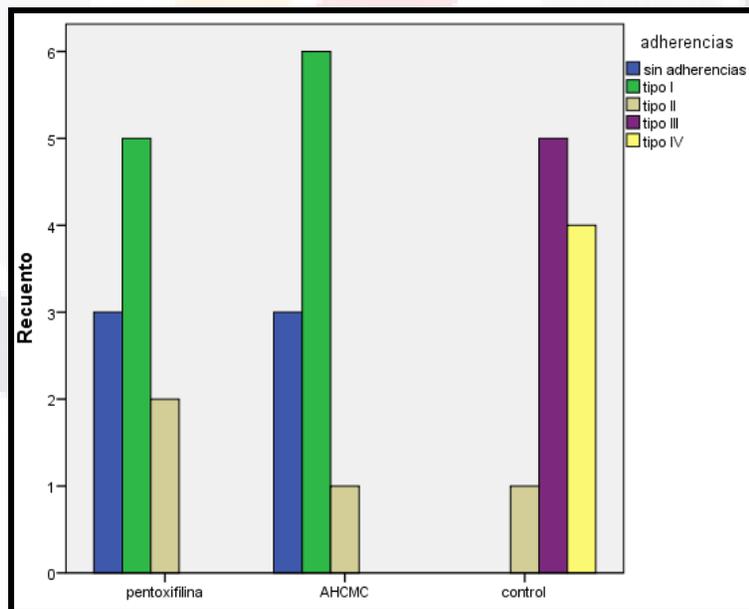


Gráfico 1. Variable adherencias por grupos

Con respecto de la variable extensión, del grupo pentoxifilina 2 ratas no desarrollaron adherencias, 5 ratas cubren menos del 25%, 3 ratas cubren menos del 50%, del grupo AHCMC, 3 ratas no formaron adherencias, 7 ratas cubren menos del 25%, y del grupo control 6 ratas cubren menos del 50% y 4 ratas cubren más del 50%.

Tabla 9. Variable extensión por grupos

	Extensión				Total
	Sin adherencias	Cubre < 25%	Cubre < 50%	Cubre > 50%	
Pentoxifilina	2	5	3	0	10
AHCMC	3	7	0	0	10
Control	0	0	6	4	10
Total	5	12	9	4	30

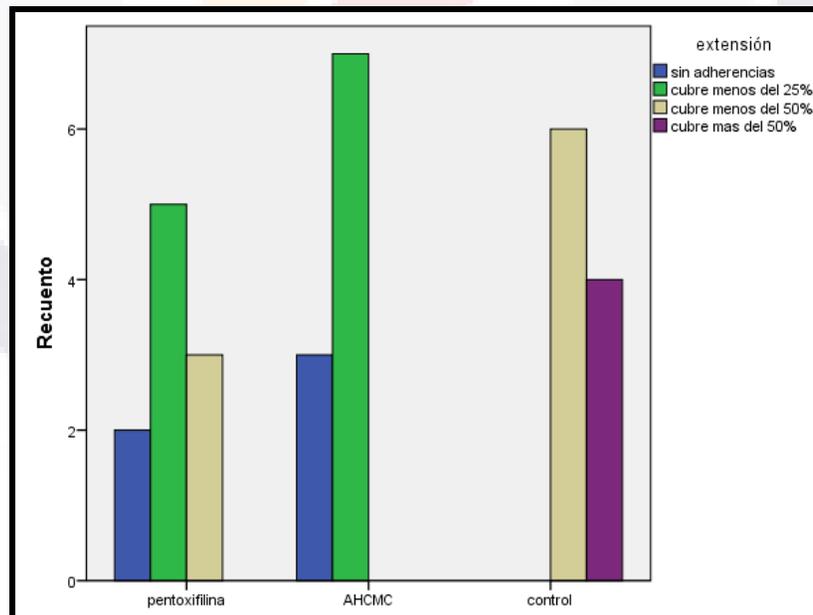


Gráfico 2. Predominio de adherencias que cubren menos del 25%

Con respecto a la variable severidad de la adherencia, del grupo pentoxifilina 3 ratas no formaron adherencias, 5 ratas presentaron adherencias delgadas avasculares, 2 ratas vasculares densas, del grupo AHCMC 3 ratas no formaron adherencias, 7 ratas presentaron adherencias delgadas avasculares, y del grupo control 5 ratas presentaron adherencias vasculares densas, y 5 ratas adherencias vasculares firmes.

Tabla 10. Variable severidad por grupos

severidad					
	Sin adherencias	Delgadas avasculares	Vascularizado denso	Vascularizado firme	Total
Pentoxifilina	3	5	2	0	10
AHCMC	3	7	0	0	10
Control	0	0	5	5	10
Total	6	12	7	5	30

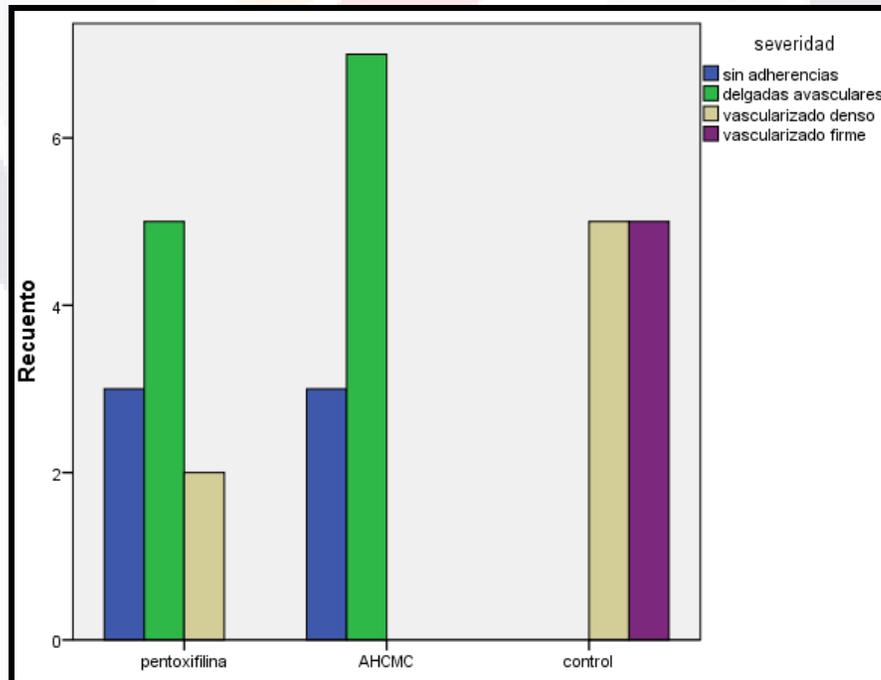


Gráfico 3. Predominio de adherencias delgadas avasculares

De la variable disección de la adherencia; del grupo pentoxifilina 3 no formaron adherencias, 5 ratas las adherencias se separan sin tracción, 2 ratas las adherencias se separan con tracción. Del grupo AHCMC 3 ratas no formaron adherencias, 7 ratas las adherencias se separan sin tracción, y del grupo control 7 ratas las adherencias se separan con tracción y 3 ratas las adherencias se separan con corte.

Tabla 11. Variable disección por grupos

Disección					
	Sin adherencias	Se separa sin tracción	Se separa con tracción	Se separa con corte	Total
Pentoxifilina	3	5	2	0	10
AHCMC	3	7	0	0	10
Control	0	0	7	3	10
Total	6	12	9	3	30

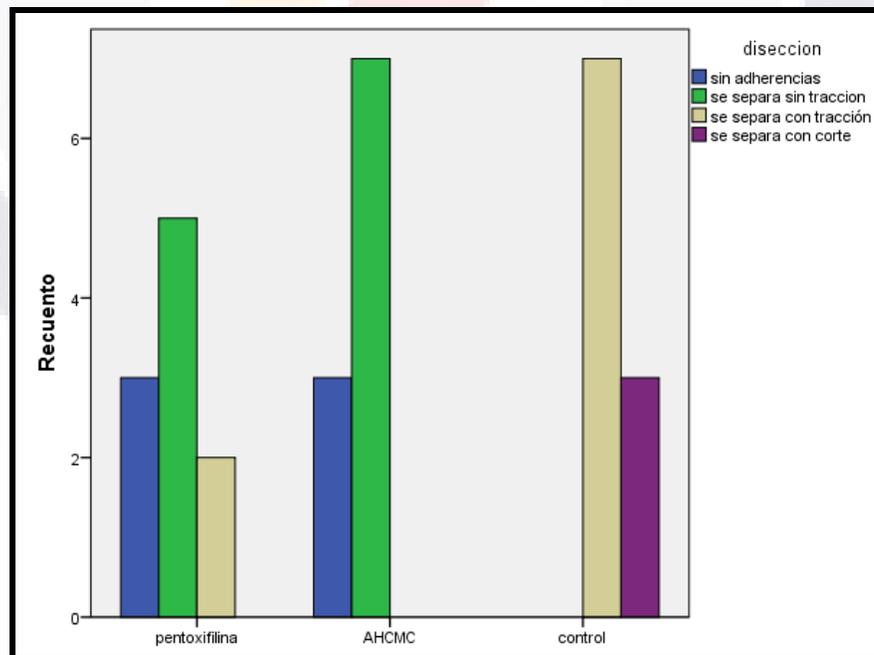


Gráfico 4. Predominio de adherencias que se separan con tracción en los grupos pentoxifilina y AHCMC

Al analizar los 3 grupos de manera Univariada aplicando la prueba estadística de Kruskal-Wallis se encontró diferencias en las variables dependientes estudiadas con una $p < 0.001$.

Tabla 12. Diferencias entre variables por grupos

Prueba de Kruskal-Wallis				
	grupo	N	Rango promedio	p
adherencias	pentoxifilina	10	10.95	0.001
	AHCMC	10	10.20	
	control	10	25.35	
	Total	30		
extensión	pentoxifilina	10	12.95	0.001
	AHCMC	10	8.95	
	control	10	24.60	
	Total	30		
severidad	pentoxifilina	10	11.70	0.001
	AHCMC	10	9.80	
	control	10	25.00	
	Total	30		
disección	pentoxifilina	10	11.90	0.001
	AHCMC	10	9.80	
	control	10	24.80	
	Total	30		

Al analizar si existía diferencia entre los grupos experimentales de pentoxifilina y AHCMC aplicando la prueba estadística U- Mann-Whitney no se obtuvo significancia estadística.

Tabla 13. Pruebas post-Hoc. U de Mann-Whitney

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos	p
adherencias	Pentoxifilina	10	10.85	108.50	0.768
	AHCMC	10	10.15	101.50	
	Total	20			
extensión	Pentoxifilina	10	12.05	120.50	0.247
	AHCMC	10	8.95	89.50	
	Total	20			
severidad	Pentoxifilina	10	11.20	112.00	0.631
	AHCMC	10	9.80	98.00	
	Total	20			
disección	Pentoxifilina	10	11.20	112.00	0.631
	AHCMC	10	9.80	98.00	
	Total	20			

DISCUSIÓN

La cirugía es un evento que condiciona cambios a nivel celular y activa directa o indirectamente la respuesta celular a la lesión y a los cambios tisulares locales; en este estudio se valoran conjuntamente las causas importantes para nuestro ejercicio profesional como son los pacientes que presentan adherencias posquirúrgicas.

Por una parte no existe un manejo estándar para la prevención de la formación de adherencias posoperatorias, si tomamos en cuenta los factores de riesgos para la formación de adherencias posquirúrgicas condicionando una reacción local en el peritoneo que condiciona un mayor riesgo para presentar adherencias.

Las adherencias intraabdominales, secundarias a un procedimiento quirúrgico se presentan en un porcentaje estimado desde el 55-100%, con complicaciones que puede generar oclusión intestinal, dolor abdominal crónico, y en el caso de re intervención, prolongación del transoperatorio, con el riesgo de lesión del intestino, útero o vasos mayores, los costos económicos de reingresos y complicaciones se estiman en 1.3 billones anuales en Estados Unidos, la cual hace indispensable el uso de materiales que sirvan de barreras físicas o químicas, aun en la actualidad no se ha encontrado un material idóneo.

Así como lo menciona Hung et al en el 2003 la pentoxifilina disminuyó la proliferación celular en el mesotelio peritoneal in vitro, en nuestro estudio disminuyó la formación de las adherencias abdominales en el modelo experimental en ratas wistar.

Colmillo et al 2003 y Wang et al 2006 demostraron que la pentoxifilina atenúa la fibrosis renal y fibrosis peritoneal, obteniendo resultados similares como en nuestro estudio.

Utilizar un inhibidor de la fosfodiesterasa 1-5 como la pentoxifilina disminuye significativamente la angiogénesis, inflamación y la fibrosis intraabdominales así como lo demostró Barros et al en su estudio del 2009.

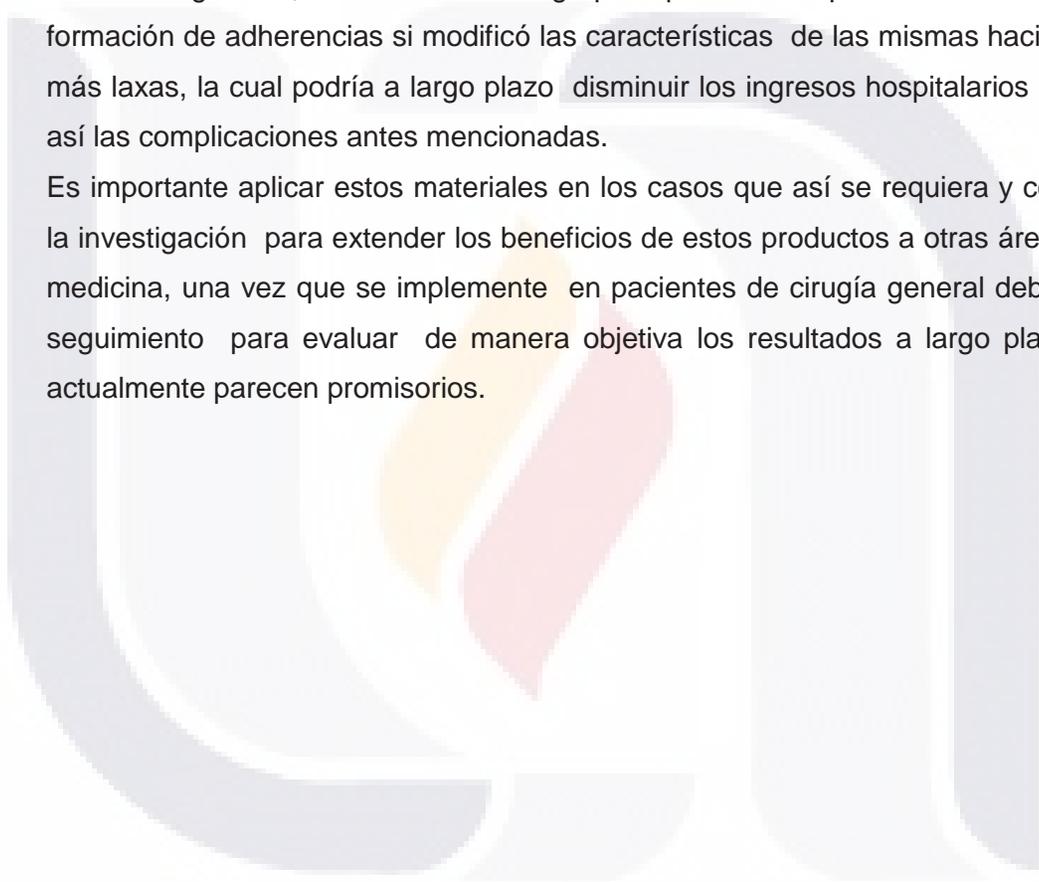
Nuestro estudio demostró que es seguro utilizar pentoxifilina para disminución de las adherencias abdominales en ratas wistar así como lo demuestran Jafari- Sabet donde investigaron los efectos de la pentoxifilina y la estreptoquinasa tanto solo

como combinados en el postoperatorio para inhibir la formación de adherencias intra-abdominales en ratones NMRI hembras adultas.

Soo King.k. et al utilizo el ácido hialurónico más carboximetilcelulosa para disminuir las adherencias posterior a un evento quirúrgico en la mucosa intranasal, el cual en nuestro estudio demostramos que es seguro utilizar este compuesto para disminuir la formación de las adherencias intraabdominales.

El efecto del gel de acido hialurónico y pentoxifilina se utilizo para bloquear la adherensiogénesis, encontrando en el grupo experimental que si bien no se evito la formación de adherencias si modificó las características de las mismas haciéndolas más laxas, la cual podría a largo plazo disminuir los ingresos hospitalarios y evitar así las complicaciones antes mencionadas.

Es importante aplicar estos materiales en los casos que así se requiera y continuar la investigación para extender los beneficios de estos productos a otras áreas de la medicina, una vez que se implemente en pacientes de cirugía general debe darse seguimiento para evaluar de manera objetiva los resultados a largo plazo, que actualmente parecen promisorios.



CONCLUSIONES

El uso de Pentoxifilina y gel de ácido hialurónico más Carboximetilcelulosa redujo el grado y severidad de las adherencias y permitió una más fácil disección de las mismas en ratas Wistar sometidas a un procedimiento quirúrgico.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ergul, Emre, Korukluoglu, Birol. Peritoneal Adhesions: Facing the enemy. *International Journal of Surgery*. 2008. (6): 253-260.
2. Beat Schnüriger, M.D., Galinos Barmparas, M.D., Bernardino C. Branco, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literatura. /elsevier 2011.
3. Theodoros Liakakosa Nikolaos, Thomakosc Paul M. Finec Christos Dervenisb Ronald L. Youngc. Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance *Dig Surg* 2001; 18: 260–273.
4. Carlos Roger Molinas. Maria Mercedes Binda. Philippe Robert Koninckx. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation. *Gynecol Surg*. (2006) 3: 157–167.
5. Serkan Kahyaoglu, Hakan Timur, Metin Kaba, et al. Prevention of adhesion formation in Wistar-albino rats by increased bowel movements achieved with oral Ricinus oil use for 8 days postoperatively: An experimental study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 165 (2012), 337–341.
6. Elizondo-Hinojosa, Jose L. López-Gutierrez, Javier. Poblano Morales, Manuel. Pérez-García Roberto. Adherencias peritoneales post-quirúrgicas: Fisiopatología y prevención. *Rev Hosp Jus Mex*, 71 (1), 36-42.
7. Geoffrey Trew. Postoperative adhesions and their prevention. *Gynaecological and perinatal Practice*. 2006: (6): 47-56
8. American Society for Reproductive Medicine. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesión in gynecologic surgery. *Fertility and Sterility*. 2008,90:144-149
9. Juliana deMoura Alonso, Ana Liz Garcia Alves, Marcos JunWatanabe,Celso et al, Peritoneal Response to Abdominal Surgery:The Role of Equine Abdominal Adhesions and Current Prophylactic Strategies, *Veterinary Medicine International Volume* 2014.
10. Barros Mendes J, Peixoto Campos P, Angela Rocha M, Passos Andrade S,; Cilostatol and pentoxifilina decrease angiogénesis, inflamación, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesión in mice. *Life Siences. Brazil* 84 (2009) 537-543.
11. Jafari-Sabet M, Azita Shishegar, Ali-Reza Sacedi, Siavash Ghahari. Pentoxifyline Increases Antiadhesion Effect of Streptokinase on Postoperative Adhesion Formation: Involvement of Fibrinolytic Pathway. *Indian J Surg. Irán*.(2013).

12. Mustafa Cömert, Ferit Taneri, Ercüment Teki, Emin Ersoy, Selçuk Öktemer, Erhan Onuk, Ersel Düzgün, and Ferruh Ayoglu; The Effect of Pentoxifylline on the Healing of Intestinal Anastomosis in Rats with Experimental Obstructive Jaundice, *Surg Today* (2000) 30:896–902.

13. Giuseppe A, Maurizio G, Massimiliano P, Giovanni AT, Attilo DSS, Giuseppe B, Domenico C, Alex T and Carmine N. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis: A prospective, randomized, controlled study. *Human Reproduction*.2003 (18): 1918-21

14. Yi-Chen Chuang. M.D, Chun-Nan Fan. M.D, Fu-Nan Cho, M.D, Yuan-Yee Kan, M.D, Yu-Hsiang Chang, M.D. et al. A novel technique to apply a Sepralfim Hyaluronate-carboxymethylcellulose) barrier following laparoscopic surgeries. *Fertility and Sterility*.2008, 90(5): 1959-1963

15. Hom Kim, J.Lee, Joo-Hwan, et al. Antiadhesive effect of the mixed solution of sodium hyaluronate and sodium carboxymethylcellulose after endoscopic sinus surgery *American Journal of Rhinology*.2007; 21:95-99

16. Laetitia Picaud, Benoît Thibault, Eliane Mery, Monia Ouali, Alejandra Martinez, Jean-Pierre Delord, Bettina Couderc and Gwenael Ferron; Evaluation of the effects of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose barrier on ovarian tumor progression. *Journal of Ovarian Research* 2014, 7:40

17. Sung Hoon, Oh. Yong Eun, Jin. Byung Ho, Jin. A Clinical study to evaluate the efficacy and safety of Gaurdix-Sol for prevention adhesion after spinal surgery. Hanayang University Medical Center, Seoul, Korea. Yong Severance Hospital, Seoul, Korea. April 10, 2006.

18. Wook Do, Jong. Woo Lee, Yong, et al. The effective of hyaluronic acid/Sodium Carboxymethyl Cellulose in the prevention of intrauterine adhesion after intrauterine surgery. *Journal of Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Surgery*. 2005; 17(2):1-5

19. Soo King, K. Chang Hong, S. A Clinical study to evaluate the efficacy and safety of Guardix-sol for prevention of adhesion following operation of intranasal mucosa in otorhinolaryngology. Hanayang Institute of Technology. Seoul Korea. June 2004.

20. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: Inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*. 1998; (186): 1-9

21. Bristow, Robert Santillan, Antonio, Prevention of adhesion formation after radical hysterectomy using sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier. A cost-effectiveness analysis. *Gynecologic Oncology*.2007 (104):739-746

22. Reijnen, B. M. de Man, Th. Hendricks, Va. Postma, J.F.M. Mesi and H.van Goor. Hyaluronic acid-based agents do not affect anastomotic strength in the rat colon, in

the presence or absence of bacterial peritonitis. *British journal of Surgery*: 2000, 87:1222-1228

23. Sang-Mook Lee, Hwan-Soo Jang, Jae-Sung Bae, Jung-Eun Kim and Kwang-Ho Jan.

Los efectos del ácido hialurónico - Carboximetilcelulosa membrana (GUARDIX) Barrera física para la Prevención de postoperatoria; *J Vet Clin* 25(6) : 494-500 (2008)

24. Shunichiro Tsuji a, Kentaro Takahashi, Hiroko Yomo, Mutsuko Fujiwara, Nobuyuki Kita, Koichi Takebayashi, Kohji Miyazaki, Yoichi Noda; Comparación directa entre HA/CMC, Adept, Intercoat, y Spraygel para la profilaxis de Síndrome Adherencial; *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 123 (2005) 244–248

25. *Peter B. Arnold, B.A., Colleen W. Green, B.S., Pamela A. Foresman, B.A., and George T. Rodeheaver, Ph.D.*; Evaluación de las barreras reabsorbibles para la prevención de adherencias quirúrgicas; *Fertil Steril* 2000; 73:157–61.

26. Mustafa Sahin, Murat Cakir, Fatih Mehmet Avsar, Ahmet Tekin, Tevfik Kucukkartallar, and Mehmet Akoz; Los efectos de los materiales anti-adherencia en la prevención de adherencias postoperatorias en la cavidad abdominal; *Inflammation*, Vol. 30, No. 6 December 2007 (# 2007) DOI: 10.1007/s10753-007-9043-1

27. José Gonzalez G. Pentoxifilina: Revisión de sus características Farmacoogicas y utiliacion en la práctica clínica. 4.2007