

POSTGRADO DE CIRUGIA GENERAL



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
AGUASCALIENTES**

CIRUGIA GENERAL

**PREVENCIÓN EN LA FORMACIÓN DE
ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES USANDO
TALIDOMIDA Y BEVACIZUMAB EN UN MODELO
EXPERIMENTAL EN RATAS WISTAR.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO
CORRESPONDIENTE A ESPECIALIDAD EN CIRUGIA
GENERAL.**

PRESENTA: DR. LUIS MANUEL GUDIÑO AMEZCUA

ASESOR: M.C. DR. EFREN FLORES ALVAREZ

AGUASCALIENTES, AGS. 27 DE FEBRERO 2009.



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis para su defensa.

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente se autoriza la impresión de la tesis titulada **PREVENCION EN LA FORMACION DE ADHERENCIAS PERITONEALES USANDO TALIDOMIDA Y BEVACIZUMAB EN MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS**, realizada por el medico Luis Manuel Gudiño Amezcua, residente de la especialidad de Cirugía General en dicha Institución. El trabajo ha recuperado las últimas observaciones realizadas por el comité de tutores por lo que se encuentra en condiciones de presentarse para su defensa.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. EFREN FLORES ALVAREZ
PROF. TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA GENERAL

Aguascalientes., Ags. A 19 de Enero del 2009.

CARTA DE ACEPTACIÓN



MC. DR. EFRÉN FLORES ALVAREZ

**ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE POSTGRADO EN CIRUGÍA GENERAL**



**DR. CARLOS MARTÍN GAITAN MERCADO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



RESUMEN

SUSTENTANTE: LUIS MANUEL GUDIÑO AMEZCUA

ASESOR: DR EFREN FLORES ALVAREZ

27 de Febrero del 2009

Antecedentes: Desde tiempos pasados se han descrito y usado muchas técnicas, tipos de soluciones, medicamentos, para la prevención de adherencias intestinales, reportando algunos buenos resultados, otros no tan buenos, nosotros usamos la talidomida por su efecto antiangiogenico e inhibición de las metaloproteinasas. También usamos Bevacizumab por su efecto en la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular.

Objetivo: Conocer la eficacia en la aplicación intraperitoneal de la Talidomida y Bevacizumab en la disminución de la formación de adherencias peritoneales.

Materiales y métodos: Estudio experimental realizado en ratas Wistar, sanas de entre siete y ocho meses, con peso entre 250-280gr. Fueron anestesiadas con éter, realizamos una laparotomía media de 4cm se extrajo el ciego y 20cm de íleon distal los dejamos secar por diez minutos mientras tanto lesionamos el peritoneo visceral con un textil, despuliendo también el peritoneo parietal del lado derecho. Se formaron tres grupos de diez ratas cada uno; el primer grupo fue Control agregando a la cavidad peritoneal 5ml de agua estéril, grupo dos usamos Talidomida 5mg diluida en 5ml de agua y el tercer grupo con Bevacizumab .5mg en 5ml de agua. El cierre de la aponeurosis con seda 2-0 surgete continuo y la piel se cerró con cianocrilato. A las cuatro semanas hicimos una relaparotomía analizando las adherencias, midiéndolas con diferentes escalas. El análisis estadístico comparativo entre los tres grupos se usó la prueba de kruskall Wallis X^2 y ANOVA.

Resultados: El primer grupo presentó 60% de adherencias firmes que requieren corte, en el segundo grupo el 90% de las ratas se presentó ausencia de adherencias, el tercer grupo 70% presentaron adherencias firmes que requieren corte, y se presentaron mas complicaciones en este grupo.

Conclusión: La aplicación de la talidomida intraperitoneal en ratas hembras Wistar, evitó, y disminuyó el riesgo en la formación de las adherencias peritoneales en relación al grupo control y Bevacizumab.

El Bevacizumab disminuyó la formación de adherencias en comparación al grupo control, pero en menor relación a la Talidomida.

AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios por que me ha permitido llegar hasta aquí; a mis padres por que creyeron en mi me brindaron todo su apoyo y ayuda cuando la necesite. A todos los que estuvieron cerca de mi, les doy las gracias.

Y dedico la presente a mis padres y a mi esposa Bélgica.

INDICE

	Página
I Marco Teórico.....	1
II Planteamiento del problema.....	15
III Justificación.....	16
IV Hipótesis.....	17
V Objetivo general.....	18
VI Tipo de diseño.....	19
VII Definición de universo.....	19
VIII Criterios.....	20
IX Selección de la muestra.....	20
X Variables.....	21
XI Material y métodos.....	23
XII Análisis estadístico.....	24
XIII Resultados	25
XIV Discusión.....	34
XV Conclusiones.....	38
XIV Bibliografía.....	39

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

DR. EFREN FLORES ALVAREZ
DR. GUSTAVO SAUCEDO RUIZ
DR ROSENDO SANCHEZ
DR VICTOR A. GALLEGOS SAUCEDO
DR SERGIO DE LA CRUZ REYES
DR VIRGILIO RIVERA BARRAGAN
DR FRANCISCO FRANCO LOPEZ
DR ABRAHAM VARGAS
DR ENRIQUE GIL GUZMAN
DR SALVADOR LUPERCIO
DR JESUS GALLEGOS ORTEGA
DR BENITO FEMAT FLORES
DR ARIEL MENDOZA
DR ALEMAN GUZMAN
DR JORGE MAYORGA
DRA MA CARMEN VALLE
DR DAVID REYNOSO TALAMANTES
DR JOSE CRUZ DE LA TORRE
DR PEDRO PABLO GUERRERO
DR SALVADOR PASILLAS
DR LUIS E. MONZALVO
DR JAVIER ESPARZA PANTOJA
DR ALFREDO RUIZ ROMERO
DR LUIS ROMO FRANCO
DR SANTOS OLIVARES PINEDA
DR ANTONIO VILLEGAS MOCTEZUMA.

I MARCO TEORICO

Las adherencias abdominales postoperatorias son bandas anormales de fibrina y tejido conectivo formadas a partir de un proceso de cicatrización desencadenado por una lesión en la superficie peritoneal, ya sea visceral o parietal, y que llevan como consecuencia final a la unión aberrante entre estructuras intrabdominales o pélvicas. Ocurren hasta en 93% de las cirugías abdominales, y son causa frecuente de obstrucción intestinal y dolor abdominal crónico. Las adherencias posoperatorias son las mayores y hasta inevitablemente complicación de la cirugía abdominal.^{1,2}

El proceso de adherenciogénesis aun se desconoce. Se ha propuesto que a partir de una lesión peritoneal provocada por cuerpos extraños como talco, desecación de tejidos, excesiva manipulación tisular transoperatoria y hemostasia inadecuada. Ocurre un infiltrado peritoneal con células fagocíticas durante las primeras 12hrs. En este periodo se libera histamina por los mastocitos, lo que desencadena un proceso de vasodilatación y exudado rico en proteínas. Durante los siguientes siete días ocurre migración, proliferación de células inflamatorias, fibroblastos, con un consecuente desequilibrio entre depósito de fibrina y fibrinólisis.³

Las adherencias peritoneales están involucradas en la causa de dolor crónico abdominal, y muchos pacientes han presentado síntomas intestinales después de la adherenciólisis. El dolor pélvico crónico abarca el 25% de todas las visitas al ginecólogo; 30% al 50% de los procedimientos laparoscópicos causan dolor pélvico y el 5% de las histerectomías causa dolor crónico. En términos monetarios el gasto anual en recursos destinados al tratamiento de las mujeres con dolor pélvico crónico en el Reino Unido es de aproximadamente 600 millones de euros. Y por lo tanto el papel de que el dolor pélvico debe abordarse. ⁴

Esta propuesta que las adherencias peritoneales causan indirectamente dolor restringiendo la movilidad y expansión en el órgano lo cual estimula los receptores del músculo liso los cuales se adhieren a la pared abdominal.

Sus resultados muestran que las fibras nerviosas, identificadas histológicamente, estructuralmente, y con inmunohistoquímica estuvieron presentes en todas las adherencias peritoneales examinadas. La ubicación de la adhesión, tamaño, y número estima que la edad no influye en el tipo de fibras nerviosas encontradas. Además, las fibras sensoriales de la expresión de marcadores neuronales calcitonina de genes relacionados con la proteína y la sustancia P se presenta en todas las adherencias independientemente de los informes de dolor pélvico crónico.⁵

La formación de adherencias se produce sin embargo en cierta medida incluso en cirugía video asistida, por lo que la búsqueda de un anti-adhesivo ha permanecido por décadas. A pesar de que algunos agentes han mostrado buenos resultados, los estudios preclínicos y clínicos definen que actualmente su eficacia no es satisfactoria.

La separación mecánica de las heridas es una estrategia para prevenir la formación del tejido de adherencia, idealmente el material debe ser de fácil aplicación,

biodegradable, sin efectos sistémicos y puede ser aplicado repetidamente en múltiples cirugías. Se evaluó la formación de las adherencias en modelo de rata siete días después de la cirugía.⁶

Las adherencias peritoneales posoperatorias o también llamadas bridas, son bandas de tejido fibroso que conectan los órganos intrabdominales uno a otro traccionándolos entre si a la pared abdominal, tales estructuras en condiciones normales se encuentran separadas. La mayoría de las bridas contienen abundante tejido conectivo y adiposo.

Epidemiología: la causa más común de adherencias peritoneales posoperatorias es una cirugía previa. Perry reporto que 79% de los pacientes con adherencias tenían antecedentes de cirugía previas; 18% tuvieron una historia de enfermedad inflamatoria y el 3% tuvieron adherencias congénitas.⁵ La obstrucción intestinal por adherencias es mas frecuente en la edad pediátrica y 8% de los neonatos sometidos a cirugía abdominal requerirán una laparotomía exploradora a causa de esa complicación.

Aproximadamente 1% de las hospitalizaciones en los servicios de cirugía general y 3% de las laparotomías por adherencias peritoneales tuvieron una tasa de recurrencia posterior a la división de las adherencias del 11 al 21%, siendo la tasa de mortalidad de 6%.

Las adherencias peritoneales posoperatorias son en mayor o menor grado consecuencias inevitables, y un problema común después de la realización de cualquier tipo de cirugía; tiene además riesgos potenciales, algunos de ellos graves, como la obstrucción intestinal con compromiso abdominal, lo cual conlleva a una morbilidad y mortalidad elevada.

Desde el punto de vista molecular y celular se origina por procesos protectores simultáneos y secuenciales, independientemente de cual sea el origen del estímulo nocivo en la cavidad abdominal; estímulos exógenos y endógenos pueden producir lesión celular y dar lugar a una reacción en el tejido conjuntivo vascular, denominada inflamación. Algunas de las causas que pueden llevar a la formación de adherencias peritoneales posoperatorias son: trauma, isquemia, cuerpo extraño, hemorragias, infecciones, respuesta autoinmune del paciente, técnica quirúrgica.

El trauma peritoneal es el factor mas frecuente para iniciar la formación de adherencias. Se ha demostrado que las adherencias desarrolladas después de una cirugía son el resultado de un proceso exacerbado de curación normal del organismo. Durante décadas se han utilizados diversos métodos para evitar o disminuirlas. Algunos son efectivos otros no.⁷

Las adherencias posoperatorias crean muchos problemas a los cirujanos, cuando se tiene que realizar una re-operación, incrementando el tiempo quirúrgico para entrar a cavidad, limita la exposición y movilización de los órganos abdominales, también aumenta el riesgo de lesión intestinal inadvertida.⁸

Las investigaciones muestran que las adherencias han provocado un incremento en costo medico con pacientes que han requerido tratamiento quirúrgico. En 1998, una

encuesta de hospitales mostro un gasto de 1,179.9 millones de dólares en Estados Unidos a causa de las adherencias intestinales.⁹

Muchos métodos han sido estudiados para la prevención de la formación de adherencias, pero últimamente ninguno ha mostrado efectividad definitiva. Seprafilm (Genzyme, Cambridge, Massachusetts) es una membrana biorreadSORBIBLE que consiste en hialuronato sódico y carboximetilcelulosa ha demostrado reducción en la formación de adherencias en modelos animales y estudios clínicos.¹⁰⁻¹¹

Adcon-P (Adhesion control barriere solution-peritoneum; Gliatech, Cleveland, Ohio) es un nuevo antihadesivo color claro, ligeramente viscoso que contiene una mezcla de poliglicanos bioreadsORBIBLES y esteroides en solución salina con fosfato. Un estudio experimental muestra que la aplicación de adcon-P intraperitoneal, efectivamente reduce las adherencias peritoneales en ratas.¹²

Muchos de los estudios experimentales con seprafilm y adcon-P han sido realizados con una laparotomía en modelos de ratas.^{10, 11, 12} En este modelo el ciego se extrae de la cavidad virgen y se le producen abrasiones con un textil o bisturí, la barrera anti-adhesiva se coloca en la cavidad durante el mismo procedimiento.¹³

En la cirugía abdominal, la formación de adherencias peritoneales es una complicación grave confirmando un 3% de las relaparotomías realizadas.¹⁴⁻¹⁵ Algunos estudios han demostrado diferentes tratamientos y estrategias para reducir la incidencia de las adherencias, incluyendo remover los depósitos de fibrina con lavado peritoneal, usando enzimas proteolíticas, anticoagulantes, esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, agentes citotóxicos, y el uso de sustancias semejante al aceite de olivo y líquido parafina.¹⁶⁻¹⁷ Sin embargo los beneficios derivados de esos métodos no están muy claros aun.

Desde el descubrimiento del primer antimalarario sintético por Ehrlich en 1891, el Azul de metileno (AM)¹⁸, Se han encontrado diferentes usos en el área de la medicina incluyendo shock séptico, cálculos renales, metahemoglobinemia y encefalopatía.¹⁹⁻²⁰ En estudios recientes se sigue la aplicación de (AM) intraperitoneal para prevenir las adherencias peritoneales.²¹⁻²² La formación de adherencias es consecuencia de un proceso de cicatrización normal de las heridas¹⁴⁻²³. Después de cualquier trauma en la superficie peritoneal las células mesoteliales en contacto con la sangre, tejido conectivo, colágeno linfocitos, fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos.¹⁶⁻²³ Considerando la fisiopatología tan similar entre proceso de cicatrización de la anastomosis intestinal y la formación de adherencias, es probable que esos agentes las modulen.²⁴

Las adherencias peritoneales causan obstrucción intestinal, generalmente el mecanismo de formación de adherencias, intervienen mecanismos químicos y mecánicos que dañan la serosa, causando respuesta inflamatoria, incremento en la permeabilidad capilar, exudado inflamatorio, y formación de células en el sitio de la lesión. Los depósitos de fibrina, el exudado inflamatorio hace la formación de la adherencia, subsecuentemente, hay migración de fibroblastos, al depósito de fibrina

proliferando hasta ir organizando tejido de granulación, de manera se crea la adherencia.²⁵

Muchas medidas profilácticas se han tomado al respecto, incluyendo una meticulosa manipulación durante la cirugía, y numerosos agentes han sido usados de esos agentes, los corticoesteroides han reportado disminución en grado de adherencias cuando se administra intraperitoneal y sistemáticamente.²⁶ Pero hasta ahora algunos estudios siguen el uso intraperitoneal de corticoides reduciendo la formación de adherencias.²⁷

El talco de los guantes quirúrgicos ha sido implicado en la formación de adherencias peritoneales desde su descubrimiento en 1890 por William Halsted hechos a su esposa enfermera por que le producía dermatitis el liquido para limpiar el instrumental. El rol del material quirúrgico látex es poco clara.²⁸

La sépsis es la principal causa de mortalidad en terapia intensiva, a pesar de los avances y desarrollo de técnicas quirúrgicas, la mortalidad por sépsis es alta. Desafortunadamente los resultados con nuevos agentes inmunomoduladores todavía no se aplican a la practica clínica. En los modelos experimentales con ratas frecuentemente emplean materia fecal o cepas bacterianas, la infección intabdominal es relacionada con depósitos de fibrina que causan un absceso y formación de adherencias. Las adherencias están implicadas en 15 a 20% de los casos de esterilidad.²⁹

Las metaloproteinasas son enzimas parecidas a la familia de enzimas de la degradación celular de proteínas, todos los miembros de esta familia contienen un catalítico obligatorio que es el zinc, y tiene un pH neutral.

La matriz metaloproteinasas es activa, sin embargo es responsable por mucho de la degradación de la matriz extracelular, esto es necesario para el desarrollo normal, y es una característica en la patogénesis de las enfermedades como cáncer y artritis. La importancia de las enzimas degradativas es el proceso de remodelamiento del tejido. Fue reconocido muchos años antes que la matriz de metaloproteinasas, fueron encontradas y descritas en 1949, por Gersch y Catchpole postulando Durante el rápido crecimiento del tumor, quizás siempre es una condición la invasión del tejido por la neoplasia, la sustancia vecina conecta al tejido con el estroma, incluyendo la membrana basal de los pequeños vasos, puede llegar a ser mas fluido ese es el resultado de la despolimerización de sustancia en el tejido.

Esto puede ser afectado por la acción de las enzimas de despolimerización, posiblemente secretada por los fibroblastos. En una visión general, ahora aceptada el rol de los fibroblastos en la secreción y/o activación de la matriz de las metaloproteinasas en el proceso de invasión tumoral, es por lo que esta exposición puede estar cerca.^{29,5}

La angiogénesis es un importante paso importante en el proceso del crecimiento tumoral y metástasis en varios tipos de canceres. Desde que Weidner y colaboradores fueron los primeros en describir que la angiogénesis tiene un pronóstico en variable en el cáncer de mama, algunos autores han demostrado una significativa correlación la

angiogénesis y la gravedad en diferentes tumores.³⁰ La Talidomida (alfa-N-Talimidoglutaramide) fue sintetizada por primera vez en 1914 el químico germano H. W. Kuntz y usado en Alemania por sus efectos sedantes y antieméticos en 1957. Después de los terribles efectos teratógenos reconocidos en 1960 la droga fue retirada del mercado, pero surgen otras interesantes propiedades de la talidomida como antiinflamatorio, anti antigénico, e inmunomodulador aunque este último no se ha estudiado intensivamente. Algunas observaciones clínicas indican que la droga puede ayudar en el tratamiento de enfermedades como eritema nodoso (lepra), epidermólisis tóxica.³¹

El mecanismo de acción exacto no está bien comprendido, aproximadamente hay 30 hipótesis acerca del mecanismo de acción de la talidomida, el efecto anti cáncer resulta probablemente del DNA específico para producir efectos antiangiogénicos interfiriendo con la producción del factor de necrosis tumoral alfa. Interfiere con la estimulación de la transcripción de α VB3 integrando las subunidades de los genes, que es un proceso importante en la angiogénesis durante el proceso de crecimiento.³² En modelos de conejos Verheul y colaboradores estudiaron la influencia de la talidomida con carcinoma en células VX2, ellos encontraron una inhibición del crecimiento del tumor en 55% comparado con el grupo control que no tomó talidomida.³³ Los estudios clínicos han introducido el tratamiento de la talidomida a paciente con cáncer de mama, cáncer de células pequeñas, próstata y glioblastoma.

La influencia de la talidomida en el tratamiento de los tumores gastrointestinales no está bien estudiada, el mejor momento para iniciar el tratamiento con antiangiogénicos es probablemente después de la resección tumoral en este momento el tumor macroscópico ha sido eliminado por el cirujano aunque pueden existir micro metástasis. La talidomida usada en anastomosis intestinales por cáncer parece tener resultados prometedores.³⁴

El uso de las mallas protésicas mejora el éxito de la hernia a largo plazo, pero las adherencias ocurren generalmente con sus consecuencias graves, en esas circunstancias la malla no tiene que estar en contacto con intestino. Un método para prevenir las adherencias de víscera-malla es agregar en la malla una membrana biodegradable, un derivado químico de carboximetilcelulosa y hialuronato, (Seprafilm), en el cual demuestran la disminución de las adherencias peritoneales después de la cirugía abdominal y ginecológica, y en estudios experimentales también. Esta fórmula disminuye la adhesión por medio de una barrera mecánica lo que termina el período de adherencias.³⁵ En un estudio de adherencias en ratas donde comparan ácido hialurónico intraperitoneal, con solución salina y fosfato aplicado antes y después del láser con CO₂ para lesionar la serosa del útero. El pre tratamiento con ácido hialurónico reduce significativamente el desarrollo de las adherencias.³⁶

La carboximetilcelulosa (CMC) una sal soluble en agua, su carácter hidrofílico, alta viscosidad, comportamiento adhesivo, se utiliza en medicina para formar geles en cirugías de corazón, tórax, cornea, articulaciones. Sin embargo la irrigación de la cavidad peritoneal con (CMC) consume tiempo, expone al paciente a grandes cantidades de líquido. Se evaluó la efectividad de la (CMC) administrada en forma liofilizada, una esponja deshidratada lo cual permite la colocación fácil y precisa.³⁷

Varios estudios clínicos en animales indican que se pueden reducir las adherencias peritoneales colocando barreras bioabsorbibles. La mayor desventaja es el que el cirujano no puede predecir los sitios de las adherencias para colocar la barrera. Icodextrin un polímero de glucosa tiene éxito y es seguro en la diálisis peritoneal y es absorbido lentamente, prolongando la "hidroflotación" en la cavidad peritoneal.³⁸ El objetivo de el estudio fue evaluar la reducción de las adherencias, con el nuevo polímero de solución glucosa, Icodextrin en un definido modelo de ratas.³⁹

Por lo tanto para prevenir las adherencias es necesario aplicar alguna terapia, en la cirugía abdominal la protección de las capas peritoneales con las macromoléculas que separan mecánicamente las barreras, ayuda a disminuir la formación de adherencias. Por muchos años la aplicación de dextran 70 se ha propagado pero con resultados poco claros.⁴⁰ Entre barreras mecánicas, celulosa oxidada regenerada, (Interceed), carboximetilcelulosa (Septrafilm) están bajo investigación, una de esas macromoléculas apropiada para separar la serosa podría ser el poliethilene glicol 4000 (PEG). En la primera publicación en 1982, Punnonen et al⁴¹ reportaron una disminución significativa del grado de las adherencias a las ratas tratadas con 5ml de (PEG) al 50%. Sin embargo tomó más de diez años en descubrir los fundamentos hasta que O'Sullivan et al usaron modelo de ratas con 5ml al 5% de (PEG) en la prevención después de la adherenciólisis, teniendo buenos resultados acordaron realizar un nuevo modelo en ratas pero para prevenir las adherencias primarias. La primera publicación reportaron una disminución significativa de las adherencias con el (PEG), también hubo disminución de los leucocitos, y fibras de colágeno, en este estudio el (PEG) demostró ser superior al dextran 70.⁴²

Desde 1958 se demostró que el tiempo necesario para saber si una adherencia va a ser permanente o destruida es de 72 hrs.⁴³ Es importante conocer la fisiopatología en la formación de adherencias, varios autores coinciden en que existen 2 eventos clave en la formación de adherencias, ellos son: la coaptación de las dos superficies mesoteliales dañadas y el desbalance entre los depósitos de fibrina y su disolución.⁴⁴

Históricamente se ha tratado de minimizar el trauma quirúrgico manipulando cuidadosamente, los tejidos evitando la exposición innecesaria, la desecación, las temperaturas muy calientes o muy frías, la isquemia, los cuerpos extraños como el talco y el material de sutura no absorbible, utilizando la interposición del epiplón, el afrontamiento cuidadoso y la cobertura de las superficies cruentas; pero a pesar de todos estos cuidados más del 90% de los operados desarrollará adherencias, tanto en la práctica clínica como la experimental, de ellos, el 1% tendrá una oclusión intestinal por bridas en el primer año, con la consiguiente elevación de los costos, incluso después de 20 o 30 años. Se ha planteado que la sutura peritoneal es una causa de adherencias por la isquemia local y la cantidad de sutura que introduce como cuerpo extraño, además la herida de la pared abdominal cicatriza en bloque único y no por capas. No obstante de esto la mayoría de los cirujanos continúa suturando el peritoneo por la rutina establecida, invirtiendo más tiempo y material de sutura en cerrar un plano quizás nocivo y probablemente innecesario.⁴⁵

TALIDOMIDA

La talidomida sintetizó por primera vez en el año de 1954 por los laboratorios Chemie Grunenthal, en Alemania, con el nombre molecular de alfa-phthalylglutamic-acid-imida. Conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, y utilizada en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo, a mediados de los 50 era la tercera droga mas vendida, sin toxicidad entonces reconocida, ya que fue probada en ratones a dosis 10,000mg/kg, sin observar efectos colaterales fatales.

A finales de los 50 y principios de los 60 nacieron más de 12,000 niños con graves deformaciones congénitas, de madres que habían ingerido el fármaco, caracterizado por desarrollos defectuosos en brazos, piernas o alteraciones masivas internas. Cuatro años después de su creación la talidomida fue retirada del mercado. A pesar de ello la fábrica alemana Chemie continuó comercializándola exclusivamente para uso de sus pacientes con lepra. La administración de drogas y alimentos en estados unidos aprobó finalmente la comercialización del fármaco en el año de 1998, y la Corporación de Celgene en Nueva Jersey recibió en 1995 la aprobación de la patente para la fabricación de la talidomida.⁴⁶

Mecanismos de acción propuestos, a mas de tres décadas de haber sido retirada del mercado, resurge el interés de la talidomida por sus propiedades inmunológicas y anti-inflamatorias, ya que modula la síntesis de citoquinas, especialmente la del factor de necrosis tumoral alfa in vitro e in vivo. Sampaio y col. Lograron demostrar la inhibición selectiva de la síntesis de FNT alfa por los monocitos, al reducir la vida media del RNA mensajero de esta citoquina, cuyo papel es de suma importancia en la respuesta del huésped a procesos infecciosos de etiología viral, parasitaria, micótica, o bacteriana, así como en patologías autoinmunes. También altera la densidad de las moléculas de adhesión en los leucocitos inducidos por el FNT alfa.

Inhibe también la fagocitosis realizada por los polimorfonucleares y tiene propiedades coestimuladoras con las células T con aumento de la producción de interleucina 2, la cual tiene un papel importante en el efecto anti-angiogénico de la talidomida. Por ultimo influye, sobre la quimiotaxis leucocitaria al inhibir la migración de los mastocitos y linfocitos al tejido afectado, en relación directa con la dosis.⁴⁷

Los usos y aplicaciones clínicas; eritema nodoso en lepra, la rehabilitación de la talidomida comenzó en 1965 cuando Sheskin, un médico israelí, reportó que los pacientes con lesiones agudas anti-inflamatorias, asociadas a lepra, experimentaban una mejoría impresionante en 48 hrs después de la ingesta de 400mg/día de talidomida, la cual se daba como sedante; la droga se mantenía a dosis de 50mg/día y se observaban mínimos efectos colaterales tales como vómito, artralgias y mialgias, que cedían al disminuir la dosis. En 1993, en un estudio de 49 pacientes con reacción tipo II de la lepra o eritema nodoso, tratado con talidomida se observó una mejoría clínica impresionante con disminución de los niveles del (FNT) e interferon gamma. A través de diversos reportes se llegó a la conclusión de que la terapia ideal era de 6mg/Kg/día, con una dosis de mantenimiento de 100mg/día, durante siete meses, con resultados negativos en el 15%, y mínimos efectos colaterales, pero definitivas ventajas como: acortamiento de la reacción leprosa, disminuyendo así el daño neural, muscular y ocular, así como sus secuelas, opción de continuar el tratamiento específico, sin riesgo

de la reacción leprosa, el acortamiento de la hospitalización que permite continuar la rehabilitación, posibilidad de seguir una vida cotidiana sin complicaciones y de mejor calidad.

Lupus eritematoso discoide: Barba-Rubio y Franco-González, demostraron la efectividad de la talidomida en el lupus discoide con dosis de 100mg/días por dos años, se disminuyeron los niveles de proteína C reactiva, sin cambios significativas en los niveles de complemento e inmunoglobulinas, pero con regresión importante de las lesiones. Síndrome de Behechet; se sabe que las lesiones de este síndrome son mediados por complejos inmunes que ocasionan daño vascular y favorecen la migración leucocitaria. Estomatitis aftosa; Se recomienda dosis inicial de 100mg/día observándose disminución del dolor y reducción en la frecuencia de los ataques de la enfermedad.

Cáncer. El probable efecto antiangiogénicos de la talidomida, se probó en murinos con buena respuesta a dosis de 400-800mg/día, observando disminución del tamaño de hemangiomas, además de elevación de los niveles de las células natural killer y de la interleucina 2. En 89 pacientes con mieloma múltiple se dio una dosis de 400mg/día de talidomida que se aumentó en forma progresiva hasta 1200mg/día. El 20% de los pacientes tuvieron una disminución mayor al 75% de los niveles de proteínas monoclonales en orina y en aquellos en los que no se observó respuesta, no hubo progresión de la enfermedad. En otro estudio se dio la talidomida sin suspender la quimioterapia; hubo una disminución del dolor óseo en forma importante, además de reducción de la masa tumoral a nivel de la médula ósea.

Condiciones asociadas por VIH; la efectividad de la talidomida se ha demostrado en tres condiciones asociadas; las úlceras aftosas, el síndrome de desgaste y la diarrea. El síndrome de desgaste se sabe que el (FNT) alfa ha sido implicado en la patogénesis de la pérdida de peso en los pacientes con VIH. La talidomida ha demostrado tener un efecto sobre los niveles de FNT alfa. En un estudio aleatorizado en 28 pacientes con enfermedad por VIH avanzada, doble ciego con grupo control, observaron un incremento del 4% con dosis de 400mg/día. El mecanismo propuesto es un aumento en la síntesis de ácidos grasos y disminución de la lipólisis a través de la inhibición del (FNT) alfa.

Efectos adversos: los principales efectos son; focomelia, estenosis duodenal, fistulas esofágicas, anomalías del tubo neural, microftalmia, deformidades de los oídos y hemangiomas de la línea media. Aproximadamente el 30-40% de los pacientes tratados con talidomida desarrollan neuropatía simétrica, dolorosa, con parestesias, disestesias e hipoestesias, con traducción electro fisiológica, por lo que se recomienda actualmente el seguimiento bimensual con estudios electro fisiológicos y de potenciales de acción y más del 50% de la disminución de los potenciales de acción es una indicación para discontinuar el medicamento. Cabe mencionar que la neuropatía no es dosis dependiente se puede presentar en forma precoz. Las mujeres bajo tratamiento con talidomida necesitan tener 2 tipos de anticonceptivos y esperar 6 meses para embarazarse al igual que los hombres.⁴⁸

ESCALAS DE MEDICION DE ADHERENCIAS

Escalas con las que pueden usarse para medir las adherencias, siendo estas las más mencionadas en la literatura por lo que nuestro estudio se usaron estas escalas.

Tabla 1 **Escala de Granat**

Grado	Descripción
1	Sin adherencias
2	Adherencias delgadas, filamentosas y fácilmente separables.
3	Adherencias firmes y organizadas, confinadas a un área, incluye adherencias únicas a pared.
4	Adherencias firmes y organizadas diseminadas en mas de un área.
5	Adherencias grado III mas adherencias de órganos abdominales a la pared abdominal anterior.

Tabla tomada de Loera-Torres. Prevención de adherencias abdominales posoperatorias usando dextrans-70 intraperitoneal en combinación con clorhidrato de difenhidramina y metilprednisona intravenosos en un modelo experimenta en rata. Rev. San Milit mex, 2005;59(5) Sep-Oct, 299-303.

Tabla 2 **Escala de adherencias según Nair.**

Grado	Descripción de las adherencias
1	Ausencia de adherencias
2	Banda simple entre víscera o banda a la pared
3	Dos bandas entre víscera-víscera o pared
4	Mas de dos bandas entre víscera-víscera y pared abdominal o conjunto de intestinos formando una masa sin ser adherente a la pared abdominal
5	Víscera adherida directamente a la pared abdominal, independiente del número y extensión de las adherencias.

Tabla tomada de Soycan D, Chiangir O, et al. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound heling. Can J Surg 2006; 49(5): 321-328

Tabla 3 Adherencias a Ciego

1	Limpio no adherencias
2	Adherencias menor 50% del ciego-pared
3	Adherencias en 50% a 100% ciego-pared

Tabla tomada de Yong-Dong Z, Wie Y, et al. Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. The American Journal of Surgery 2002; 184:74-77.

Tabla 4 Severidad de las adherencias

Puntos	Descripción
1	No adherencias
2	Adherencia que deja pasar la luz sin ser transparente. Se separa espontáneamente.
3	Adhesión firme, densa, se separa con tracción
4	Requiere disección con tijera

Tabla tomada de Yong-Dong Z, Wie Y, et al. Topical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. The American Journal of Surgery 2002; 184:74-77.

BEVAZICUMAB (Avastin)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), Bevacizumab contiene IgG1 de estructura humana con regiones determinadas complementariamente de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF.

Es producido por tecnología recombinante del DNA en un sistema de expresión de células de mamífero en el ovario del hámster chino, en un medio nutritivo que contiene

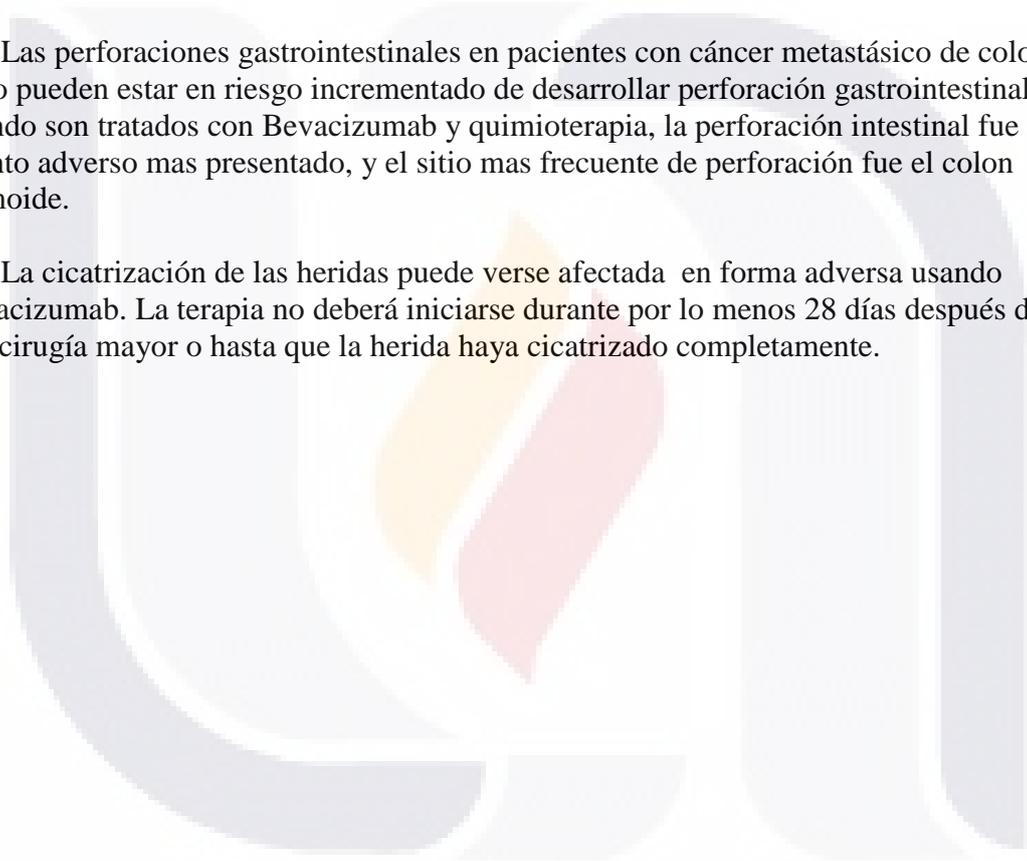
al antibiótico gentamicina y es purificado por un proceso que incluye la inactivación viral y pasos de retiro específico.

Inhibe la unión de VEGF a sus receptores Flt-1 y KDR, sobre la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores, inhibiendo por lo tanto el crecimiento tumoral disminuyendo la permeabilidad micro vascular.

La eficacia en la dosis recomendada de Bevacizumab es 5mg/kg de peso corporal cada dos semanas en carcinoma de colon o recto fue estudiada en tres estudios clínicos controlados con activo, en combinación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas.

Las perforaciones gastrointestinales en pacientes con cáncer metastásico de colon o recto pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar perforación gastrointestinal cuando son tratados con Bevacizumab y quimioterapia, la perforación intestinal fue el evento adverso mas presentado, y el sitio mas frecuente de perforación fue el colon sigmoide.

La cicatrización de las heridas puede verse afectada en forma adversa usando Bevacizumab. La terapia no deberá iniciarse durante por lo menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida haya cicatrizado completamente.



II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el este estudio se pretende demostrar la efectividad de la aplicación de Talidomida y Bevacizumab en la cavidad peritoneal, para disminuir las adherencias peritoneales diluyéndolos en 5ml de agua estéril, aplicándolo a un modelo en Ratas Wistar, comparándolos con un grupo control al cual solo se le agregaron 5ml de agua estéril.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la efectividad de la talidomina y bevacizumb intraperitoneal para disminuir las adherencias postoperatorias en ratas Wistar”?

III JUSTIFICACIÓN

Las adherencias abdominales posoperatorias son bandas de fibrina y tejido conectivo anormal, formadas a partir de un proceso de cicatrización, desencadenado por una lesión en la superficie peritoneal, ya sea visceral o parietal. Se han usado múltiples productos y medicamentos con la finalidad de evitar o disminuir las adherencias pero los resultados no son muy claros.

La causa mas común de adherencias peritoneales es la cirugía previa en 79% de los casos, 18% presentaron historia de enfermedad inflamatoria y 3% con bridas, las cuales esta demostrado que han provocado un incremento del costo médico, en 1998 Estados Unidos realizó una encuesta mostrando un gasto de 1 179.9 millones de dólares a causa de las adherencias.

Consideramos que la Talidomida tiene un buen efecto de inhibición de las adherencias, como ya esta demostrado que actúa a nivel de RNA mensajero, en las metaloproteinasas, es un antiinflamatorio, sedante, modula la síntesis de citoquinas especialmente la del factor de necrosis tumoral in vivo e in vitro.

Por lo anterior se pretende demostrar que la talidomida y el Bevacizumab ya que actúan inhibiendo la angiogénesis, pueden ser usados de forma segura con buen éxito y sin riesgo de complicación de la cavidad peritoneal, experimentando con ratas Winstar, teniendo evidencia clara para un futuro y no muy lejano disminuir al máximo la formación de adherencias, con un método barato sencillo y de fácil aplicación

HIPÓTESIS

1. ¿La aplicación de la talidomida intraperitoneal en ratas hembras Wistar, puede evitar, o disminuir el riesgo en la formación de las adherencias peritoneales?
2. ¿La aplicación de Bevacizumab intraperitoneal en ratas hembras Wistar, puede evitar, o disminuir el riesgo en la formación de las adherencias peritoneales?

V OBJETIVO GENERAL

1. Demostrar que la aplicación intraperitoneal de Talidomida, en un modelo experimental de ratas Wistar hembra, disminuye la formación de adherencias peritoneales.
2. Demostrar que la aplicación intraperitoneal de Bevacizumab, en un modelo experimental de ratas Wistar hembra, disminuye la formación de adherencias peritoneales.

VI TIPO DE ESTUDIO

EXPERIMENTAL

- Prospectivo
- Comparativo
- Transversal
- Descriptivo
- Transversal.

VII DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Ratas Wistar sanas del Bioterio de La Universidad Autónoma de Aguascalientes.

VIII CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ratas Wistar sanas entre 250-280gr de peso cada una.

De 7 a 8 meses de edad

Pertenecientes al Bioterio de La Universidad Autónoma de Aguascalientes.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ratas que fallecieron durante el proceso anestésico y/o quirúrgico.

IX SELECCIÓN DE LA MUESTRA

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

X VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Peso
2. Edad
3. Sexo
4. Grupo

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE: DESARROLLO DE ADHERENCIAS

Definición operativa: Para fines del estudio se considero como adherencias a la unión anormal entre dos asas, o asa pared; y se midieron con las escalas de Granat, Nair, adherencias al ciego, severidad de las adherencias.

Tipo de variable: Cualitativa politómica

Categoría: En relación a la escala

VARIABLE: MORTALIDAD

Definición operativa: Para fines del estudio se considero como mortalidad a las ratas que fallecieron posterior al procedimiento quirúrgico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Categoría: Presente o ausente

VARIABLE COMPLICACIONES

Definición operativa: Para fines del estudio se consideraron complicaciones los fenómenos patológicos adversos desarrollados en las ratas posteriores al evento quirúrgico que fueron sometidas.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica.

Categoría: Presente o ausente en relación al tipo de complicación

XI MATERIAL Y METODOS

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 emplearon 30 ratas Wistar sanas de cinco a seis meses de edad con peso de entre 250-280gr. La técnica anestésica utilizada fue con gas (éter) a dosis respuesta, ajustado a una mascarilla especial para ratas, previo protocolo de antisepsia, rasurado área quirúrgica, procedemos a realizar una incisión línea media hasta cavidad, se localiza y exterioriza ciego con 20 cm de íleon distal, dejamos secar por 10 minutos, y despuliendo con un textil la serosa intestinal y visceral en la línea paramedia izquierda para que se adhiera ciego, luego se introducen asas, colocamos el medicamento, se cierra pared muscular con seda 2-0 y piel con cianocrilato. Las ratas ingresaron nuevamente al Bioterio a las 12 hrs de la cirugía iniciando la dieta con alimento especial para ratas Rodent Laboratory Chow, agua a libre demanda, temperatura a 21 grados Celsius, humedad 50%, con 12 hrs de Luz y 12 hrs de noche.

Se formaron tres grupos:

- Grupo 1: (Control) seleccionamos 10 ratas, provocamos adherencias peritoneales y agregamos 5ml de agua estéril, intraperitoneal.
- Grupo 2: (Talidomida) Seleccionamos 10 ratas, provocamos adherencias peritoneales y agregamos 5mg de talidomina disuelta en 5ml de agua estéril, intraperitoneal.
- Grupo 3: (Bevacizumab) Seleccionamos 10 ratas, provocamos adherencias peritoneales y agregamos .5mg Bevacizumab diluida en 5ml de agua estéril, intraperitoneal.

Los tres grupos se sometieron a una re intervención a la cuarta semana de la cirugía, aplicando una dosis letal de Anestesal (fenobarbital) la realizó un cirujano ciego al estudio con el mismo protocolo quirúrgico y valorando la formación, número y características de las adherencias, registrando los resultados en diferentes escalas para medir las adherencias.

XII ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 12.0 y se efectuó un análisis descriptivo de cada una de las variables estudiadas.

Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos.

Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.

Para la comparación entre los tres diferentes grupos se empleó la prueba de Kruskal Wallis X^2 y ANOVA, considerando un valor de $P \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

XIII RESULTADOS

El estudio incluyó a 30 ratas Wistar, formando tres grupos de 10 ratas a cada uno, se le realizó la técnica de Harris para producir adherencias, posteriormente la aplicación intraperitoneal del medicamento, grupo 1 agua estéril, grupo 2 talidomida y grupo 3 Bevacizumab. Para la valoración de las adherencias fueron empleadas diferentes escalas para medir las adherencias intestinales, valorando severidad de las adherencias, número de adherencias, y adherencias al ciego.

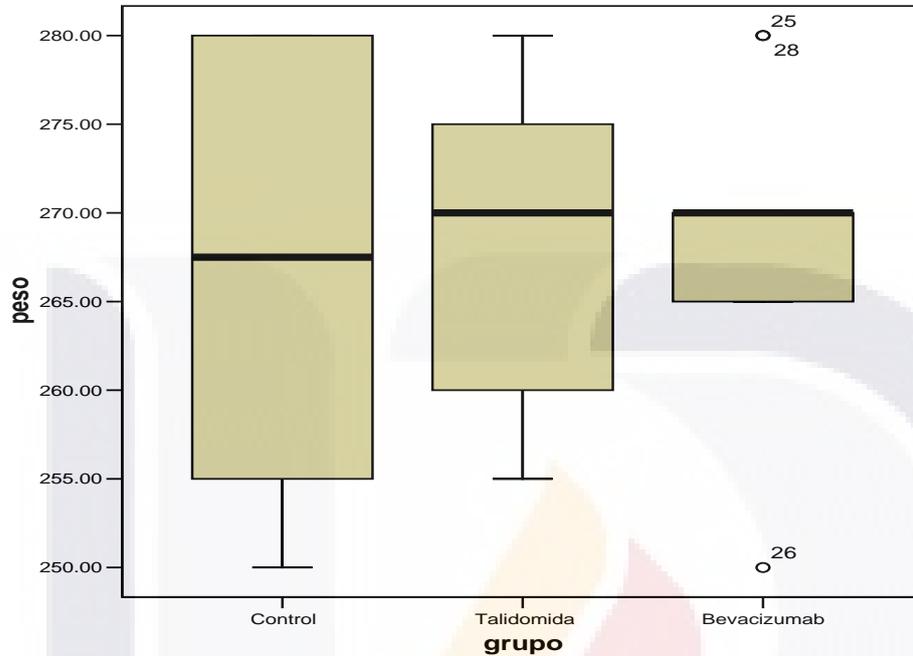


Figura1. Comparación entre peso y grupo con X y desviación estándar. (DS)

En la figura 1 se muestra en peso de cada grupo. El grupo control tuvo una X de 267.5gr con una DS (desviación estándar) de 11.36 con una (**P= .184**). El grupo de Talidomida presentó una X 269gr, una DS 8.6, una (**P= .288**) y el de Bevacizumab tuvo una X de 269.5gr una DS 8.51 y una (**P= .101**), lo cual nos indica que no hubo diferencia significativa con relación al peso.

En la figura 2 observamos la edad en meses, de cada grupo sin encontrar una diferencia significativa con una (**P=.670**)

Grupo control 40% ratas de 7 meses y 60% ratas de 8 meses, grupo Talidomida 60% ratas de 7 meses y 40% de 8 meses, el grupo de Bevacizumab 50% ratas de 7 meses y 50% de 8 meses.

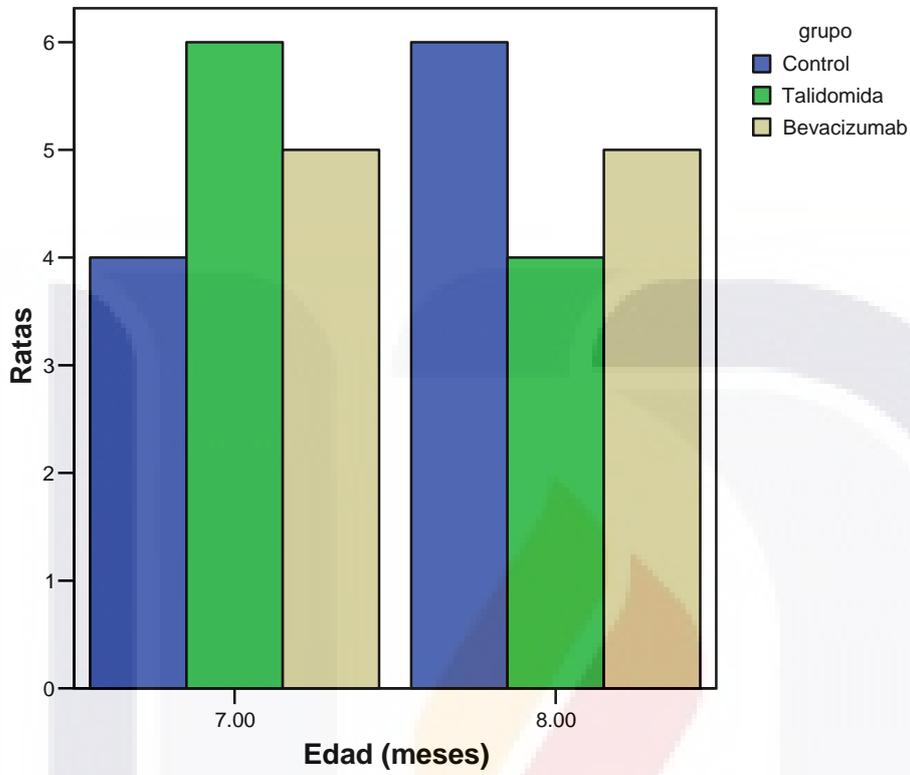


Figura 2. Muestra la edad en meses

Con respecto al género nuestro estudio incluyó solamente ratas hembras como lo muestra la figura 3.

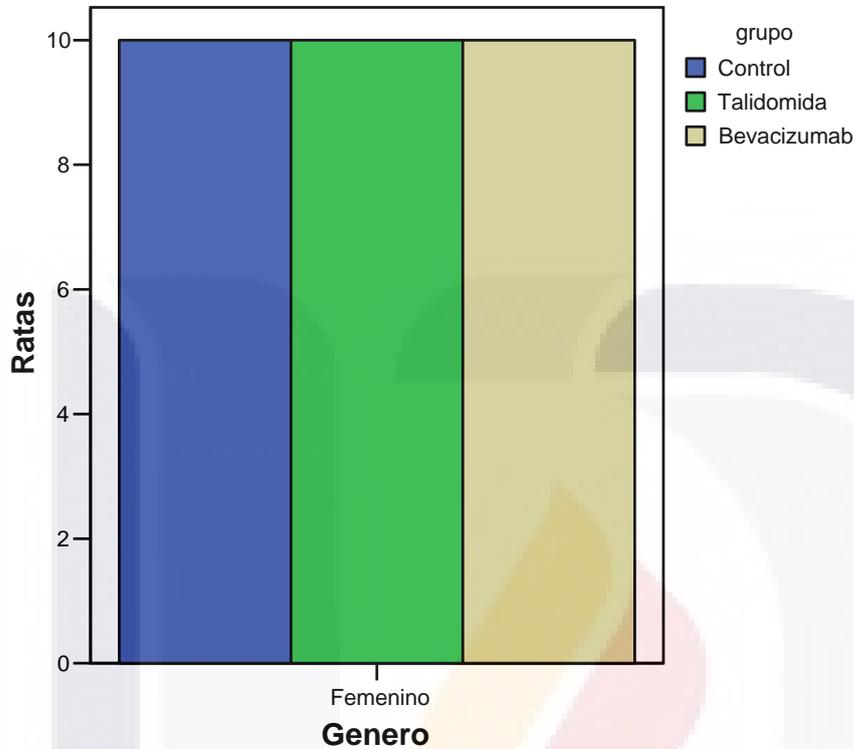


Figura 3. Muestra el género de cada grupo.

En la figura 4 se muestra la escala de Granat donde se compara con cada grupo independiente, en el grupo control el 60% de las ratas presentaron adherencias firmes y densas, el grupo de Talidomida 90% de las ratas no presentaron adherencias peritoneales, el grupo Bevacizumab 70% presentó adherencias fácilmente disecables, con una ($P < 0.001$.)

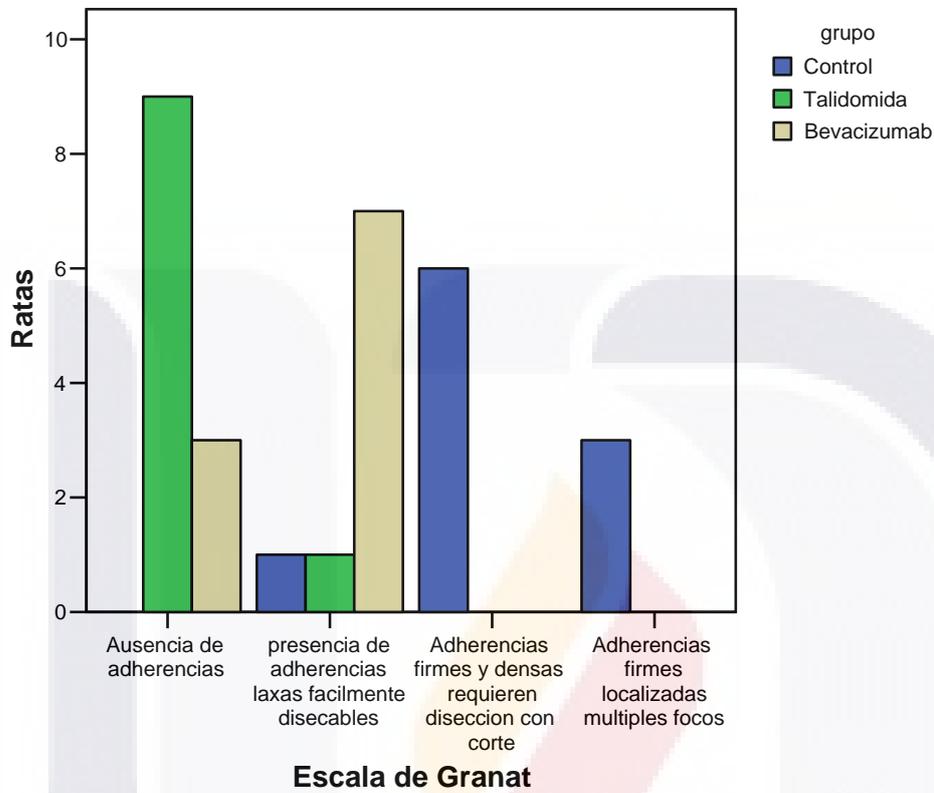


Figura 4. Comparación de los grupos con la escala de Granat.

La figura 5 compara las escala de Nair con cada grupo, encontramos que en el grupo control 80% de las ratas presentan dos bandas entre víscera y pared, el grupo de Talidomida 90% de las ratas no presentaron adherencias, y el grupo de Bevacizumab 50% no presentaron adherencias y 50% banda simple entre víscera-víscera o víscera pared, con una (**P< 0.001**).

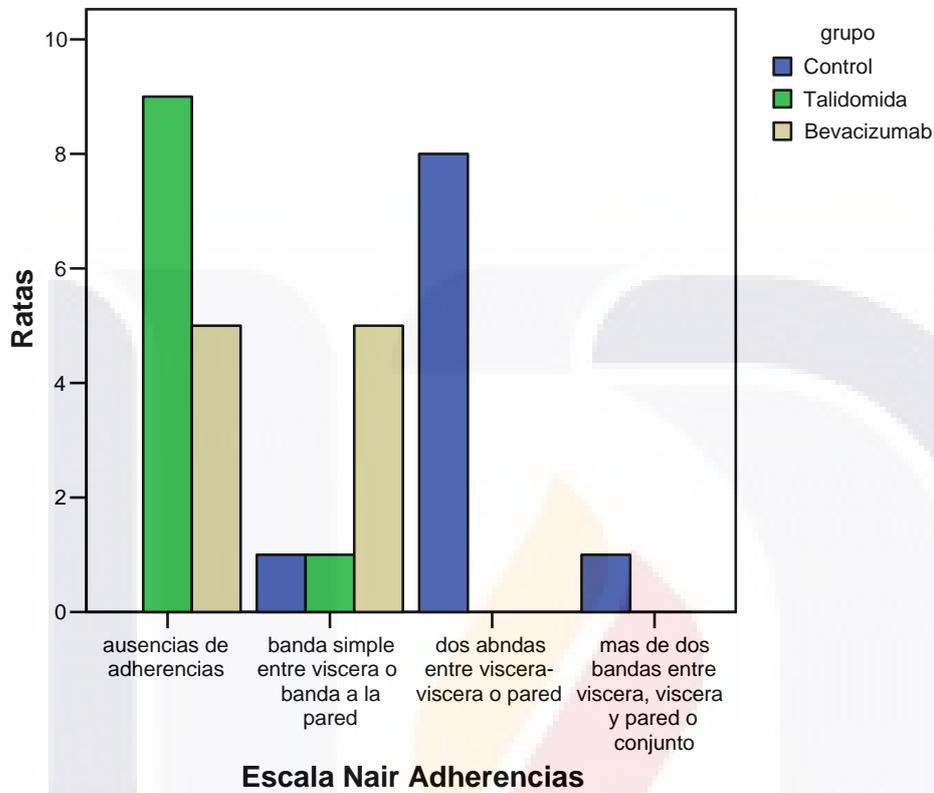


Figura 5. Comparación de los grupos con la escala de Nair.

En la figura 6 comparamos con la escala que mide las adherencias del ciego a la pared, ya que en nuestra técnica quirúrgica realiza despulimiento de la pared y el ciego. El grupo control 70% de las ratas no presentaron adherencias, grupo de Talidomida 100% presentaron ausencia de adherencias, y el grupo de Bevacizumab 80% no presentaron adherencias. Con una (**P< 0.001**).

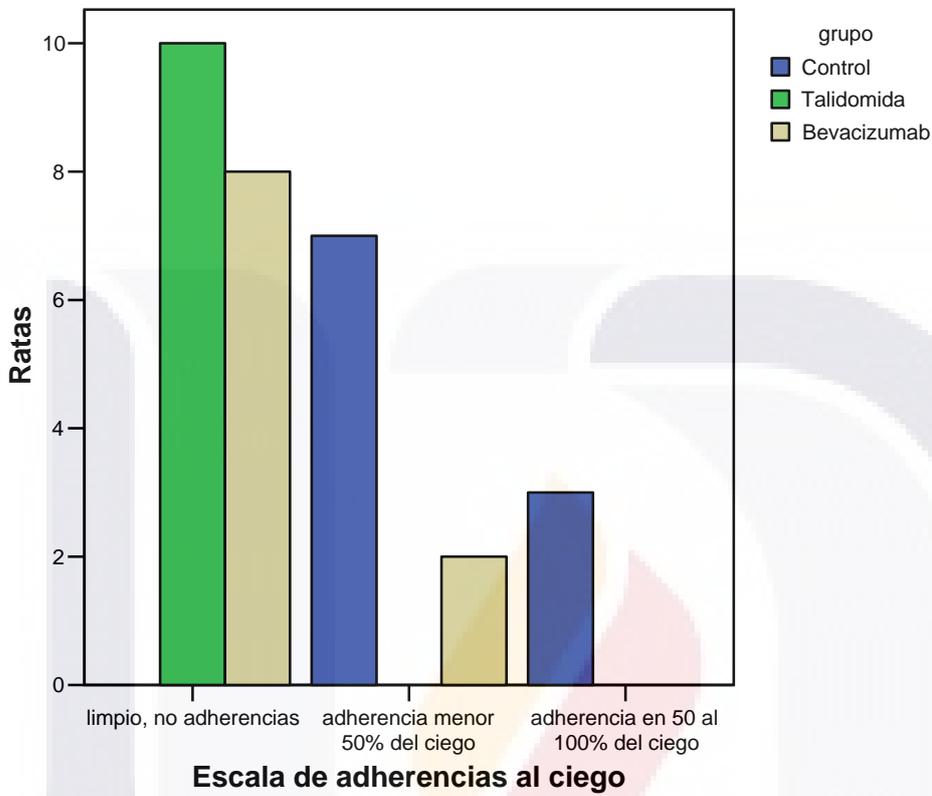


Figura 6. Comparación con la escala de adherencias del ciego a la pared con cada grupo.

En la figura 7 se comparan los grupos con la escala de severidad de adherencias encontrando el grupo control 80% de las ratas presentaron adherencias que dejan pasar la luz sin ser transparente, el grupo de Talidomida 90% de las ratas no presentaron adherencias, y el grupo de Bevacizumab 40% de las ratas no presentaron adherencias. Con una ($P < 0.001$).

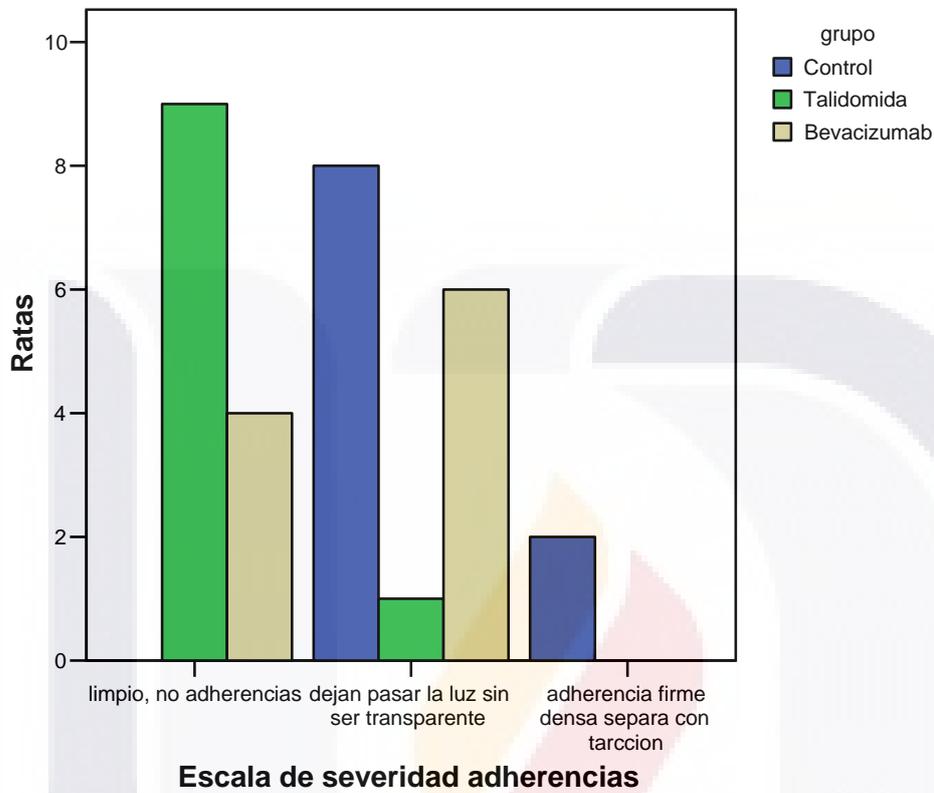


Figura 7. Esta figura compara los grupos con la escala de severidad de adherencias.

En la figura 8 observamos las complicaciones que se presentaron en el estudio, en total hubo 4 complicaciones, 1 del grupo control siendo esta una mortalidad, y 3 del grupo de Bevacizumab siendo estas infección de herida, el grupo de Talidomida no presentó ninguna complicación. Con una ($P < 0.133$) no encontrando una diferencia significativa.

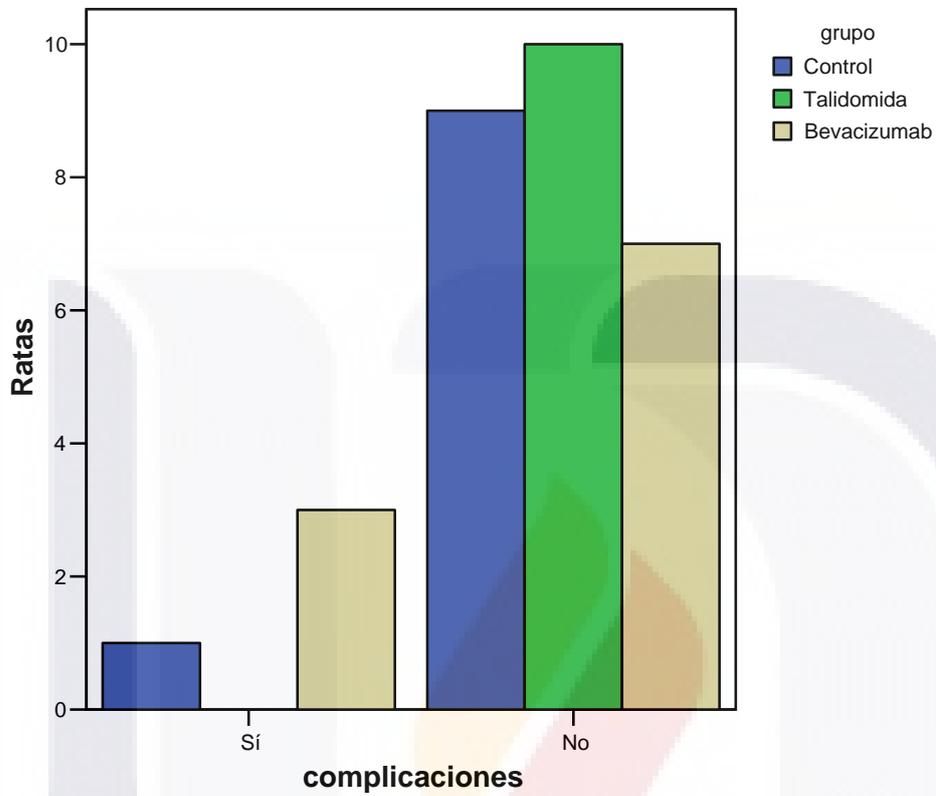


Figura 8. Compara las complicaciones de cada grupo.

En la figura 9 muestra una mortalidad del 10% del grupo control, el grupo de Talidomida y Bevacizumab no presentaron mortalidad. Cabe destacar que la rata que falleció al tercer día se le realizó necropsia y se evaluó en las escalas de adherencias. Con una ($P < 0.355$).

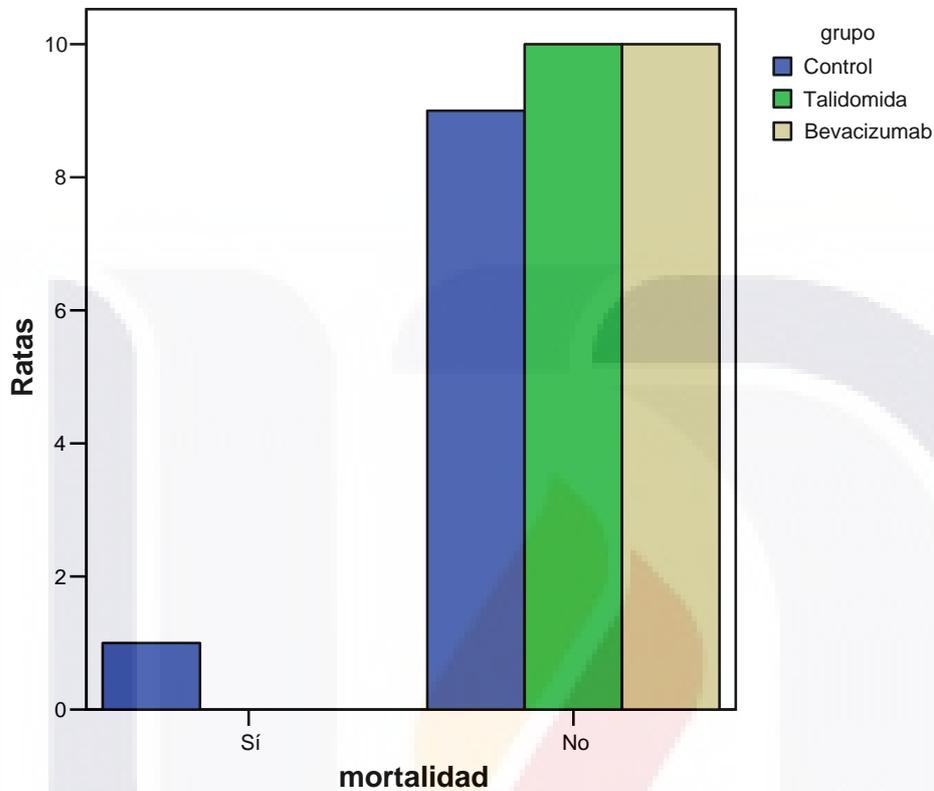


Figura 9. Muestra la mortalidad que se tuvo.

XIV DISCUSIÓN

Las adherencias abdominales postoperatorias son bandas anormales de fibrina y tejido conectivo formadas a partir de un proceso de cicatrización desencadenado por una lesión en la superficie peritoneal, ya sea visceral o parietal, y que llevan como consecuencia final a la unión aberrante entre estructuras intrabdominales o pélvicas. Ocurren hasta en 93% de las cirugías abdominales, y son causa frecuente de obstrucción intestinal y dolor abdominal crónico. ¹⁻²

Las adherencias peritoneales están involucradas en la causa de dolor crónico abdominal, y muchos pacientes han presentado síntomas intestinales después de la

adherenciólisis. El dolor pélvico crónico abarca más del 25% de todas las visitas al ginecólogo, 30% al 50% de los procedimientos laparoscópicos y aproximadamente 5% de las histerectomías.

Son en mayor o menor grado consecuencias inevitables, y un problema común después de la realización de cualquier tipo de cirugía; tiene además riesgos potenciales, algunos de ellos graves, como la obstrucción intestinal con compromiso abdominal, lo cual conlleva a una morbilidad y mortalidad elevada

En la cirugía abdominal, la formación de adherencias peritoneales es una complicación grave confirmando un 3% de las relparotomias realizadas.¹⁴⁻¹⁵

Algunos estudios han demostrado diferentes tratamientos y estrategias para reducir la incidencia de las adherencias, incluyendo remover los depósitos de fibrina con lavado peritoneal, usando enzimas proteolíticas, anticoagulantes, esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, agentes citotóxicos, y el uso de sustancias semejante al aceite de olivo y líquido parafina.¹⁶⁻¹⁷

Las metaloproteinasas son enzimas parecidas a la familia de enzimas de la degradación celular de proteínas, todos los miembros de esta familia contienen un catalítico obligatorio que es el zinc, y tiene un pH neutral.

La matriz metaloproteinasa es activa, sin embargo es responsable por mucho de la degradación de la matriz extracelular, esto es necesario para el desarrollo normal, y es una característica en la patogénesis de las enfermedades como cáncer y artritis. La importancia de las enzimas degradativas es el proceso de remodelamiento del tejido. Fue reconocido muchos años antes que matriz metaloproteinasa, fueron encontradas y descritas en 1949, por Gersch y Catchpole postulando "Durante el rápido crecimiento del tumor, quizás siempre es una condición la invasión del tejido por la neoplasia, la sustancia vecina conecta al tejido con el estroma, incluyendo la membrana basal de los pequeños vasos, puede llegar a ser más fluido ese es el resultado de la despolimerización de sustancia en el tejido.

Nosotros consideramos que la talidomida actúa a nivel de la matriz de las metaloproteinasas ya que se encuentra en la mayor cantidad de sitios de formación de adherencias y disminuye la angiogénesis lo que se traduce como disminución o ausencia de adherencias.

El mecanismo de acción exacto no está bien comprendido, aproximadamente hay 30 hipótesis acerca del mecanismo de acción de la talidomida, el efecto anti cáncer resulta probablemente del DNA específico para producir efectos antiangiogénicos interfiriendo con la producción del factor de necrosis tumoral alfa. Interfiere con la estimulación de la transcripción de α VB3 integrando las subunidades de los genes, que es un proceso importante en la angiogénesis durante el proceso de crecimiento.³²

La influencia de la talidomida en el tratamiento de los tumores gastrointestinales no esta bien estudiada, el mejor momento para iniciar el tratamiento con antiangiogénicos es probablemente después de la resección tumoral en este momento el tumor macroscópico ha sido eliminado por el cirujano aunque pueden existir micro metástasis. La talidomida usada en anastomosis intestinales por cáncer parece tener resultados prometedores.³⁴

Históricamente se ha tratado de minimizar el trauma quirúrgico manipulando cuidadosamente, los tejidos evitando la exposición innecesaria, la desecación, las temperaturas muy calientes o muy frías, la isquemia, los cuerpos extraños como el talco y el material de sutura no absorbible, utilizando la interposición del epiplón, el afrontamiento cuidadoso y la cobertura de las superficies cruentas; pero a pesar de todos estos cuidados mas del 90% de los operados desarrollará adherencias, tanto en la practica clínica como la experimental, de ellos, el 1% tendrá una oclusión intestinal por bridas en el primer años, con la consiguiente elevación de los costos, incluso después de 20 o 30 años.

Se ha planteado que la sutura peritoneal es una causa de adherencias por la isquemia local y la cantidad de sutura que introduce como cuerpo extraño, además la herida de la pared abdominal cicatriza en bloque único y no por capas. No obstante de esto la mayoría de los cirujanos continúa suturando el peritoneo por la rutina establecida, invirtiendo más tiempo y material de sutura en cerrar un plano quizás nocivo y probablemente innecesario.⁴⁵

El probable efecto antiangiogénico de la talidomida, se probó en murinos con buena respuesta a dosis de 400-800mg/día, observando disminución del tamaño de hemangiomas, además de elevación de los niveles de las células natural killer y de la interleucina 2. En 89 pacientes con mieloma múltiple se dio una dosis de 400mg/día de talidomida que se aumentó en forma progresiva hasta 1200mg/día. El 20% de los pacientes tuvieron una disminución mayor al 75% de los niveles de proteínas monoclonales en orina y en aquellos en los que no se observó respuesta, no hubo progresión de la enfermedad. En otro estudio se dio la talidomida sin suspender la quimioterapia; hubo una disminución del dolor óseo en forma importante, además de reducción de la masa tumoral a nivel de la médula ósea.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), Bevacizumab contiene IgG1 de estructura humana con regiones determinadas complementariamente de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF.

Las perforaciones gastrointestinales en pacientes con cáncer metastásico de colon o recto pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar perforación gastrointestinal cuando son tratados con Bevacizumab y quimioterapia, la perforación intestinal fue el evento adverso mas presentado, y el sitio mas frecuente de perforación fue el colon sigmoide.

La cicatrización de las heridas puede verse afectada en forma adversa usando Bevacizumab. La terapia no deberá iniciarse durante por lo menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida haya cicatrizado completamente.

En nuestro estudio encontramos que hubo disminución de la formación de adherencias con el Bevacizumab pero se presentaron todas las infecciones de herida siendo un total de 3. Como esta descrito en la literatura de Bevacizumab se puede presentar infecciones de herida en 60% de los pacientes.

Consideramos que la Talidomida puede ser un medicamento que puede emplearse con seguridad en la cavidad abdominal sin efectos secundarios, debiendo utilizar anticonceptivos orales en la mujer y preservativo en el hombre por 2 meses posterior a la aplicación para evitar problemas de malformaciones fetales. Obteniendo muy buenos resultados en cirugías de re intervención o en cavidades hostiles con datos de peritonitis; pero aun falta evidencia clínica ya que estos momentos no hay nada reportado en la literatura mundial sobre la utilización de estos medicamentos en la prevención de adherencias peritoneales.

V CONCLUSIONES

La aplicación de la talidomida intraperitoneal en ratas hembras Wistar, evitó, y disminuyó el riesgo en la formación de las adherencias peritoneales en relación al grupo control y Bevacizumab.

El Bevacizumab disminuyó la formación de adherencias en comparación al grupo control, pero en menor relación a la Talidomida.

XVI BIBLIOGRAFIA

1. Goldberg EP, JW Yaacobi Y. Prevention postoperative adhesions by precoating tissues with dilute sodium hyaluronate solutions. *Prog Clin Biol Res.* 1993;381:191-204.
2. Nagelschmidt M, Minor T et al. Polyethylene glycol 4000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. *The American Journal of Surgery.* 1998;176:76-80.
3. Mayor MC, Loera-Torres MA, et al. Prevencion de adherencias abdominales postoperatorias usando dextran-70 intraperitoneal en combinacion con clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosos en un modelo experimental en rata. *Rev Sanid milit Mex* 2005;59(5):299-303.
4. Carolina S, Haiko N, Jose H. El resurgimiento de la talidomina. *Rev fac Med UNAM* 2001;44(5):212-215.
5. Hassan S, Giorgio G, Christine D, et al. Presence and Distribution of Sensory Nerve Fibers in human Peritoneal Adhesions. *Annals of Surgery* 2001;234(2):256-261.
6. Yotaro I, Michiko Y, Masafumi K, et al. Cross-Linked poly (gamma-glutamic acid) attenuates peritoneal adhesion in rat model. *Surgery* 2007; 141(5):678-681.
7. Mares-sanchez JL, Tejeda-Tapia HD, Garibay-Gonzalez F, et al. Polientilenglicol vs solución salina para la prevención de adherencias peritoneales posoperatorias en ratas. *Rev Sanid Milit Mex* 2006;60(6):401-405.
8. Potter ME, Partridge EE, Shingleton HM et al. Intraperitoneal chromic phosphate in ovarian cancer: riesgos y beneficios. *Gynecol Oncol* 1989;32:314-8.
9. Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ et al. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the united states in 1998. *Surg Gynecol obstet* 1993;176:1297-9.
10. Reijnen MM, Meis JF, Postuma VA et al. Prevention of intrabdominal abscesses and adhesions using a hyalurinic acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999;134:997-1001.
11. Moreira H, Wexner SD, Yamagushi T et al. Use of bioresorbable membrane (sodium hyaluronate plus carboxymethylcellulose) after controlled bowel injuries a rabbit model. *Dis Colon Rectum* 2000;43:182-7.
12. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ et al. Comparison of a novel liquid (Adcon-P) and a sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose membrane (seprafilm) in postsurgical adhesion formation in a murine.
13. Mustafa O, Feza R, Senagore A et al. Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *The American Journal of Surgery* 2004; 187:304-308.
14. Menzies D, Ellis H. Intestinal Obstruction from adhesions-how big is the problem?. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-3.
15. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996;41:35-41.
16. Hickey MJ, Di Zeraga GS. Recent advances in adhesion prevention. *Contemp obstet Gynecol* 1990;35:14-6.
17. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, et al. adhesions: pathogenesis and prevention panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997;557:56-62.

18. Guttman P, Ehrlich P, Ueber Die wirkung des methylenblau bei malaria. Berlin Klin Wochschr 1891;39:953-6.
19. Waiwright M, Crossley KB. Methylene blue-a therapeutic dye for all seasons?. J Chemother 2002;14:431-43.
20. Clifton J II, Leikin JB. Methylene blue. Am J Ther 2003;10:289-91.
21. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, et al. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by metylene blue. Am J Surg1998;175:30'2.
22. Cetin M, AK D, Duran B, et al. use of metylene blue and N,O-Carboxymethylchitosan to prevent postoperative adhesion in a rat uterine horn model. Fertil Steril 2003;80:698-701.
23. Liakakos T, Thomakos N , Fine PM, et al.Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and managemenet. Dig Surg 2001;18:260-73.
24. Soykan D, Cihangir O, bekir K, et al. Metylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesión but impairs the early phase of anastomotic wound healing. Can j Surg 2006; 149(5):321-8.
25. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions:a light electron microscopical study. Br J Surg 1974;61:274-81.
26. Replogle RL, Johnson R, Gross RE, et al. Prevention of preoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexametasone therapy: experimental and clinical studies. Ann Surg 1996;163:580-8.
27. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB, et al. Prevention of peritoneal adhesions in rats whit verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidycholine. Eur J surg 1992;158:33-5.
28. Kamffer WJ, Jooste EV, Nel JT, et al. Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation. An appeal for the use of powder-free surgical gloves. S Afr Med J 1992;81: 158-9.
29. Abdulkadir B, Selma G, Omer S, et al. Prevention of intraperitoneal adhesion formation using beta-glucan after ileocolic anastomosis an a rat bacterial peritonitis model. The Am J Surg 2003;185:339-343.
- 29.5 Tai-Ping D. Fan, Elise C Kohn. The new Angiotherapy. Publicado por Humana Pres, 2001.
30. R,Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med 1995;1:27-31.
31. Sheskin J, Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol 1965;6:303-306.
32. Stephens TD, Bunde CJW, Fillmore BJ, et al. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. Biochem. Pharm 2000;59:1489-1499.
33. Verheul HMW, Panigrapy D, Yuan J, et al. Combination oral antiangiogenic therapy with thalidomine and sunlindac inhibits tumor growth in rabbits. Br J Cancer 1999;79:144-118.
34. Julian W, Wolfgang S, Andreas W, et al. Intraperitoneal administration of the angiogenesis inhibitor thalidomides does not impar anastomotic healing following large bowel resection in a rabbit model. Word J Surg 2003;27:1119-1123.
35. Michael L, Baptista MD, Margeret E, et al. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh.Surgery 2000;128:86-92.

36. Urman B, Gomel V, Jetha N, et al. Effect of hyalurinic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 1998;56:563-7.
37. Charlotte K, Ryan MD, Harry C, et al. Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions. *The Am J Surg* 1995;169:154-160.
38. Verco SJ, diZerega G, and the classic study group. Tolerability and effectiveness of 4% icodextrin solution in the reduction of post-surgical adhesions following laparoscopic surgery; a multicenter, pilot, clinical study. *J Reprod Fertil* 2000;25:62-68.
39. Petrousjka VT, Sander R, Helma VG, et al. Icodextrin reduces postoperative adhesion formation in rats without affecting peritoneal metastasis. *Surgery* 2005;137(3):348-54.
40. Holtz G, Overview of classical adjuvant approaches: gynecologic surgery and adhesion prevention. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:81-95.
41. Punnonen R, Viinamakai O, Polyethylene glycol 4000 in the prevention of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1982;38:491-492.
42. Manfred N, Thomas M, Stefan S, et al. Polyethylene glycol 4000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. *The Am J Surgery* 1998;176:76-80.
43. Jackson BB, Observations on intraperitoneal adhesions: An experimental study. *Surgery* 1958;44:507-14.
44. Elizondo H, Lopez J, Jauregui A, et al. Estudio piloto experimental para la prevención de adherencias con estreptocinasa en roedores. *Cirujano general* 2004;26:93-6.
45. Sulleng S, Medina V, Cabrera M, et al. Efecto de la sutura peritoneal en la formación de adherencias post-operatorias. Estudio experimental en ratas. *Cirujano General* 2002;24(1): 22-27.
46. Leslie H, Thalidomida: Polemica y potencial. *SF AIDS Fnd* 1998;5(98):1-6.
47. Meierhofer C, Dunzenhofer S, Wiedermann CJ, et al. Protein Kinase C-dependent effects on leukocyte migration of thalidomide. *The J Infect Dis* 1999;180(1):216-232.
48. Sigala C, Haiko N, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44(5):212-215.
49. Harris E, Morgan R, Rodeheaver G. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995;117(6):663-669.