

Prevención de adherencias intraperitoneales postquirúrgicas con tres diferentes métodos.

Estudio experimental en modelos caninos[†]

Mayor M.C. Rafael **Medélez-Borbonio**,* Mayor M.C. Adrián Eliseo **Soto-Fernández****

Escuela Médico Militar, Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Las adherencias peritoneales resultan de inflamación y reparación del peritoneo, secundarias a traumatismo. En mujeres embarazadas sometidas a cesárea, las adherencias postquirúrgicas disminuyen, atribuyendo al líquido amniótico propiedades inhibitorias de su formación.

Material y método. Se estudiaron 60 perros, divididos en tres grupos intervenidos con solución salina isotónica, dextrán 10% y líquido amniótico, respectivamente. El líquido amniótico se filtró con poros de 0.22 y 0.45 μ . Se realizó apendicectomía y lavado intraperitoneal con 200 mL de la sustancia asignada. Mediante una cirugía al mes, se registró la presencia o ausencia de adherencias. Se aplicó el método estadístico de Kruskal Wallis.

Resultados. De los animales con líquido amniótico, 65% no formaron adherencias con dextrán al 10%, el 100% presentó adherencias y con solución salina isotónica, 15% no presentó adherencias ($p < 0.001$).

Conclusiones. El líquido amniótico disminuye la formación de adherencias peritoneales.

Prevention of postsurgical intraabdominal adhesences with three different methods.

Experimental study in canid models

SUMMARY

Background. The peritoneal adhesences comes from inflammation and repair of the peritoneum, as well as from surgical trams. In pregnant woman subjected to cesarean operation, the adhesences postquirurgical diminish, attributing to the liquid amniotic inhibitory properties of their formation.

Material and method. We study 60 dogs, divided in 3 groups intervened respectively with isotonic saline solution, dextran 10% and amniotic liquid. We filter the amniotic liquid with pores of 0.22 and 0.45 μ . We carry out apendicectomy and washed intraperitoneal with 200 mL of the assigned substance. By means of a surgery a month; we register the presence or absence of adhesences. We apply the statistical method of Kruskal Wallis.

Results. The 65% of those subject with amniotic liquid didn't form adhesences, with dextran to 10%, 100% presented adhesences and with isotonic saline solution, 15% didn't present adhesences, we obtained a $p < 0.001$.

Conclusions. The amniotic liquid diminishes the formation of peritoneal adhesences.

Palabras clave: adherencias intraperitoneales, solución salina isotónica, dextrán 10%, líquido amniótico.

Introducción

Las adherencias o bridas son bandas de tejido fibroso que conectan órganos intraabdominales entre sí o con la

Key words: Intraabdominal adhesences, isotonic saline solution, dextran 10%, amniotic liquid.

pared abdominal. Están constituidas por fibras de colágeno alineadas paralelamente al eje longitudinal de las adhesiones, estas fibras proveen al tejido neoformado de fuerza para resistir estiramientos, movimiento normal de la cavi-

* Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Hospital Central Militar.

† Trabajo de investigación, Mención Honorífica en el Examen de Tesis el 6 de abril de 2002, Escuela Médico Militar, Ciudad de México.

Correspondencia:

Rafael Medélez-Borbonio

Hospital Central Militar. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Cerrada de Palomas s/n, Col. Lomas de Sotelo Delegación Miguel Hidalgo, CP 11200. México, D.F.

Recibido: Junio 21, 2002.

Aceptado: Julio 5, 2002.

dad peritoneal y peristaltismo. Las adherencias son una entidad de significancia clínica porque son uno de los principales factores que aumentan la morbilidad y mortalidad postquirúrgica. En el terreno de la Obstetricia y Ginecología, las complicaciones de las adherencias incluyen: dolor pélvico crónico (20 a 50%), obstrucción del intestino delgado (49 a 74%), obstrucción intestinal en pacientes con cáncer de ovario (22%) e infertilidad debida a complicaciones de la trompa de Falopio, ovario y útero (15 a 20%).¹

Durante la formación de adherencias, la cicatrización del peritoneo inicia a epitelizarse simultáneamente mediante siembra de islas de células mesoteliales y no en forma gradual a partir de los bordes como ocurre en la cicatrización de heridas en la piel.

Cuando hay lesión peritoneal, existe reacción inflamatoria inicial, la cual puede ser desencadenada por: cirugía o infección bacteriana, radiación, reacciones alérgicas, lesión química o tisular; posteriormente hay secreción de exudado inflamatorio y depósito de fibrina. Las células mesoteliales normales lisan los depósitos de fibrina mediante la enzima activador del plasminógeno (AP) cuya actividad es importante en la prevención de formación de adherencias. La lesión tisular también genera liberación de inhibidor 1 y 2 del activador del plasminógeno (IAP1, IAP2) a partir de células inflamatorias, mesoteliales y endoteliales, lo que ocasiona pérdida de la actividad de AP. La producción de IAP1 e IAP2 es mediada por citocinas, las cuales se encuentran elevadas en el líquido peritoneal con posterioridad a la lesión. Entre las citocinas que desempeñan este papel se encuentran: TNF, IL-1 e IL-6, como lo corroboró Saba al medir los niveles séricos de citocinas en pacientes.² La inhibición de AP produce que el plasminógeno no se transforme en plasmina y al no estar presente ésta, la fibrina no se degrada.

Alí demostró que el TGF- β 1 tiene un papel primordial en la formación de adherencias por ser un potente mitógeno, quimioatrayente y factor estimulante de las colonias de fibroblastos. La sobreexpresión de éste puede exacerbar la formación de adherencias.³ Cabe mencionar que el TGF- β 1 se sobreexpresa principalmente cuando hay peritonitis, exacerbando la formación de adherencias peritoneales.⁴

La prevención fisiológica determinada mediante la recuperación de la actividad del AP ocurre de tres a cuatro días postlesión, lo que conduce a lisis de fibrina y cicatrización del tejido libre de adherencias. La depresión prolongada de la actividad fibrinolítica permite la organización y formación de adherencias permanentes. Por último, los depósitos fibrinosos se convierten en tejido fibroso, mediante invasión de fibroblastos, actividad de factores de crecimiento que favorecen la angiogénesis, depósito y maduración del colágeno y permanencia de las adherencias.

La tasa de prevalencia de adherencias postquirúrgicas alcanza cifras hasta de 90% después de cirugías ginecológicas mayores y 67 a 100% posterior a cirugías abdominales. En 1994, en Estados Unidos de Norteamérica, se realizaron estudios para evaluar los procedimientos de adhesiolisis. El costo total de estos procedimientos fue de 1.33 miles de mi-

llones de dólares. Los costos de adhesiolisis fueron de 764 millones de dólares y combinados con otros procedimientos alcanzaron 561.9 millones de dólares.¹

Se han empleado varios agentes para tratar de disminuir la formación de adherencias. Entre las distintas sustancias empleadas se encuentran: cristaloides, halofuginona, fibras de polipropileno, azul de metileno, celulosa regenerada, hialuronato de sodio, ácido hialurónico, galactolípidos,⁵⁻¹¹ además de fármacos y hormonas como piroxicam, ketorolaco, tolmetín, mitomicina C, heparina y óxido nítrico.¹²⁻¹⁵

De forma predictiva se han considerado marcadores biológicos de formación de adherencias postquirúrgicas, como concentraciones de IL-1 y TNF-beta, así como marcadores histológicos del peritoneo principalmente activadores o inhibidores del plasminógeno.^{2,16}

El líquido amniótico se produce en el amnios desde el noveno día de gestación; es un líquido claro, de olor característico, estéril, baña al producto para protegerlo de traumatismos, impide que se adhiera con las membranas y lo mantiene a una temperatura adecuada.¹⁷ La composición química del mismo es: albúmina, bilirrubina, cloruros, creatinina, estríol, lecitina, esfingomielina, CO₂, proteínas, sodio, urea y ácido úrico.^{18,19} Se ha observado de manera empírica que en pacientes sometidas a operación cesárea, disminuye la formación de adherencias debido posiblemente a la presencia de líquido amniótico, hecho que se observa en una segunda cirugía.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo en perros. Se sometieron al estudio 60 perros criollos (*Cannis familiaris*) hembras, edad de dos a cinco años, 15 a 25 kg, en condiciones de temperatura ambiental, mantenidas con alimento estandarizado y agua *ad libitum*. Se dividieron en tres grupos de 20 perras cada uno. Realizándoseles apendicectomía, posteriormente se lavó la cavidad abdominal con 200 mL de cualquiera de las siguientes sustancias: líquido amniótico, solución salina isotónica y dextrán 10%. No se utilizaron antibióticos o analgésicos para evitar variaciones en los resultados.

Los criterios de exclusión para obtención de líquido amniótico fueron: contaminación con meconio, pacientes gestantes con menos de 37 o más de 42 semanas de gestación; pacientes con infecciones abdominal y/o pélvica, así como pacientes clasificadas con embarazo de alto riesgo por causas diversas. Este líquido se filtró en la campana de flujo laminar bajo aspiración, utilizando filtros con membrana de éster celulosa poro de 0.45 micras y 0.22 micras, diámetro de 47 mm.

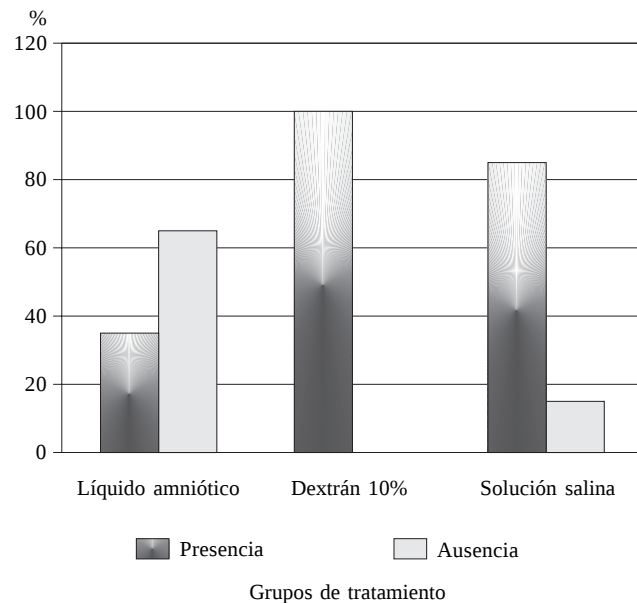
Después de cuatro semanas, las perras fueron sacrificadas y se registró la presencia o ausencia de adherencias. El análisis estadístico fue realizado mediante método de Kruskal Wallis, a través del programa SigmaStat versión 4.06. Se tomó como significativo un valor de $p < 0.001$.

Resultados

De las 20 perras que se manejaron con líquido amniótico, 13 (65%) no formaron adherencias; mientras que siete (35%) sí lo hicieron. Del grupo manipulado con dextrán al 10%, las 20 perras estudiadas (100%) presentaron adherencias posteriores. En el grupo que se manejó con solución salina isotónica, 17 (85%) de los 20 perras hicieron adherencias poquirúrgicas (*Figura 1*). La prueba de normalidad fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La diferencia de la media entre los grupos de tratamiento demostró que en el grupo de tratamiento manejado con líquido amniótico hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a los demás ($p < 0.001$).

Un hallazgo importante fue la relación existente entre tamaño del poro del filtro, asociación con el trabajo de parto en el momento de la obtención del líquido y formación de adherencias. El líquido filtrado con el poro de 0.22 micras se utilizó en 12 sujetos, de los cuales uno (8%) formó adherencias; en cambio, el líquido filtrado con el poro de 0.45 micras y utilizado en ocho sujetos, mostró adherencias en seis (75%) (*Figura 2*).

Otro dato importante de registro fue la relación existente entre el trabajo de parto de las pacientes embarazadas sometidas a la operación cesárea y la obtención de líquido de las mismas. En nueve sujetos se utilizó líquido amniótico de pacientes que sí habían entrado en trabajo de parto. De esas nueve perras, cinco (55.55%) formaron adherencias. En 11 sujetos de experimentación se utilizó líquido amniótico de mujeres que no habían entrado en trabajo de parto; de éstas 11, sólo dos (18.18%) formaron adherencias (*Figura 3*).



* $p < 0.001$ entre líquido amniótico vs. dextrán 10% y solución salina isotónica

Figura 1. Porcentaje de aparición de adherencias intraperitoneales en los diversos grupos de tratamiento.

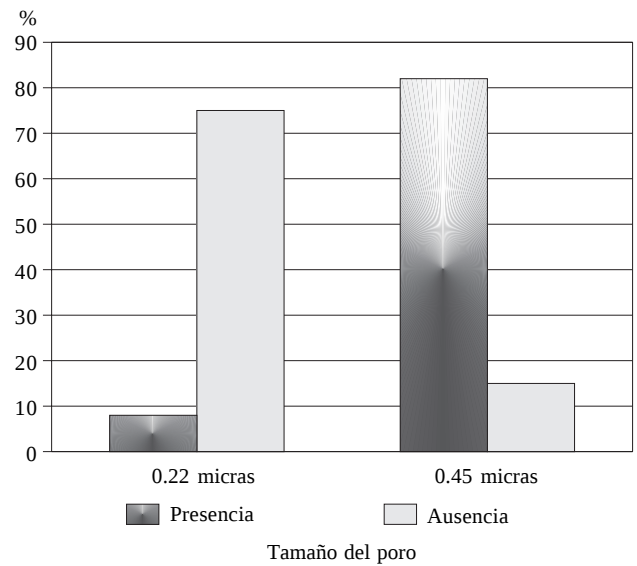


Figura 2. Porcentaje de adherencias en relación con el poro utilizado.

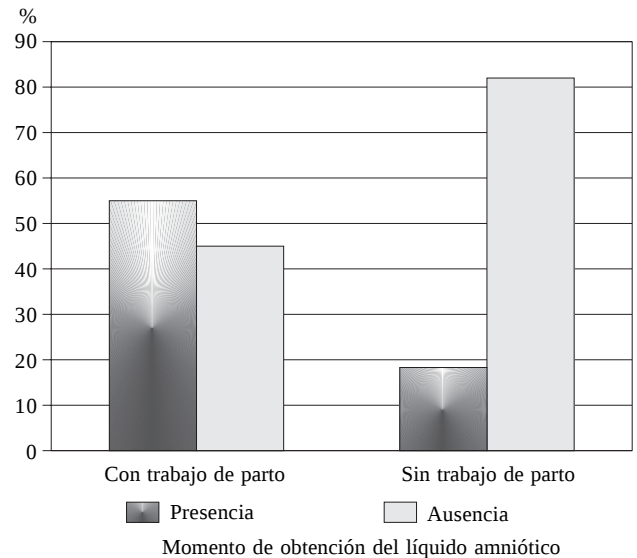


Figura 3. Porcentaje de adherencias y su relación con el trabajo de parto

Discusión

Las adherencias peritoneales postquirúrgicas son resultado de un proceso que inicia con inflamación, posteriormente fibrosis y como resultado final diversas complicaciones.

Este estudio mostró que la formación de adherencias peritoneales disminuye utilizando líquido amniótico para lavado intraabdominal en perros, después de haberles realizado una laparotomía y apendicectomía ($p < 0.001$).

Un rubro importante a considerar es que el líquido amniótico utilizado fue humano y se aplicó en cavidad peritoneal de perros, de donde fue absorbido, esto puede traer la pregunta obligada de si ¿existe o no reacción hacia el xenoinjerto?, la cual, en caso de presentarse, puede ocasionar lesión al animal intervenido.

Utilizando el filtro de 0.22 micras sólo se formó 8% de adherencias, en comparación con 75% de adherencias formadas al utilizar el líquido filtrado con la membrana de 0.45 micras, debido muy probablemente a que las células pasan por este último filtro e inician la respuesta inmune con la subsecuente formación de adherencias. El paso de los elementos a través del filtro se debe posiblemente a la acción de esteroides IFN-gamma, TGF-beta 2 o el sinergismo entre ellos, lo que inhibe la formación de adherencias peritoneales, ya sea bloqueando efectos inflamatorios, inhibiendo el crecimiento fibroblástico o deprimiendo la expresión de algún gen procolágeno.^{18,19}

En cuanto al TGF-beta se tiene que aclarar que es una familia de citocinas formada por tres tipos (beta 1, beta 2 y beta 3), los cuales comparten características estructurales a nivel molecular, modulan el crecimiento celular ya sea incrementándolo o disminuyéndolo, dependiendo de la cantidad del factor que se exprese o el tipo presente. Por ejemplo, la literatura menciona que TGF-beta 2 inhibe el crecimiento celular y disminuye la respuesta inmune; en cambio, TGF-beta 1 favorece el crecimiento de fibroblastos.^{3,11,21} Asimismo, existe un factor que inhibe la formación de adherencias que actúa posiblemente suprimiendo las acciones del TGF-beta 1, IL-1 o TNF-alfa.^{2,3}

También se observó formación de adherencias en 55.55% de los casos en que se empleó líquido de pacientes que habían estado en trabajo de parto al momento de la obtención; mientras que sólo hubo adherencias en 18.18% cuando se utilizó líquido procedente de aquellas pacientes que no habían estado en trabajo de parto. Esto puede explicarse por la relación observada de líquido amniótico filtrado con 0.22 micras en el cual no pasan células, pero sí muy probablemente citocinas como las prostaglandinas, que activan la respuesta inmune y la formación de adherencias posteriores. Aunque se reporta que la PGE2 presente en el líquido amniótico actúa como inmunosupresor.¹⁸

En la literatura mundial hay sustancias que han demostrado tener mejores resultados que los del estudio actual; por ejemplo: el Seprafilm, usado por Alponat en 1997,²² el cual es una membrana compuesta de carboximetil celulosa y ácido hialurónico; su mecanismo de acción es por medio de barrera física, que impide el contacto entre las superficies y además está modificada químicamente para obtener una mayor vida media *in vivo* ($p = 0.0008$).

Otra sustancia es el polietilenglicol, Okuyama demostró en 1998²³ que disminuía las adherencias retroesternales por medio de factor mecánico de barrera y Nagelschmidt, en el mismo año,²⁴ reportó que disminuía las adherencias intraperitoneales en 85% si se aplicaba la sustancia a una concentración de 50% al 3/er. día de la cirugía abdominal.

Se han utilizado sustancias complejas y muy costosas, sin embargo, Bhatia, en 1997,⁵ demostró que se reduce significativamente la aparición de adherencias intraperitoneales postquirúrgicas con la utilización de solución salina hiperosmolar ($p < 0.001$) similar al de este estudio. Se puede argumentar que métodos sencillos, fáciles de reproducir y con resultados prometedores, pueden ser la solución del problema de la incidencia de adherencias.

Conclusiones

La utilización del líquido amniótico en el lavado intraabdominal disminuye significativamente la formación de adherencias intraperitoneales ($p < 0.001$) en comparación con dextrán al 10% y solución salina isotónica.

Referencias

1. Fox Ray, Nancy MS, et al. Abdominal adhesiolysis: In patient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Col Surg* 1998; 186(1): 11-9.
2. Saba A, et al. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor a correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg* 1998; 64: 734-7.
3. Ghellai AM, et al. Role of transforming growth factor beta-1 in peritonitis-induced adhesions. *J Gastro Surg* 2000; 4: 316-23.
4. Ghellai AM, et al. Role of a hyaluronate-based membrane in the prevention of peritonitis-induced adhesions. *J Gastro Surg* 2000; 4: 310-15.
5. Devinder SB, Allen JE, MD. The prevention of experimentally induced postoperative adhesions. *Am Surg* 1997; 63: 775-7.
6. David FS, Zage PE, Marcantonio EE. Integrins interact with focal adhesions through multiple distinct pathways. *J Cel Physi* 1999; 181(1): 74-82.
7. De Virgilio C, MD. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg* 1999; 178: 577-80.
8. Jahoda, Andrew E, et al. Fibrin sealant inhibits connective tissue deposition in a murine model of peritoneal adhesion formation. *Surg* 1999; 125: 53-9.
9. Kluger Y, et al. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: A dose response study. *Eur J Surg* 2000; 166: 568-71.
10. Schier F, Danzer E, Bondartschuk M. Hyaluronate, tetrachlorodecaoxide, and galactolipid prevent adhesions after implantation of Gore-Tex and duramater into the abdominal wall in rats. *Ped Surg Inter* 1999; 115(34): 255-9.
11. Vela AR, Littleton JC, O'leary JP. The effects of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat. *Am Surg* 1999; 65(5): 473-7.
12. Celebioglu B, Eslambouli NR, Olcay E, Atakan S. The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 88(4): 939-42.
13. Fukatsu K, et al. Nitric oxide donor decreases neutrophil adhesion in both lung and peritoneum during peritonitis. *J Surg Res* 1998; 74: 119-24.
14. Jansen RPS. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon women to reduce adhesions. *Surg Gyn Obst* 1998; 166: 154-9.
15. Tayyar M, Basbug M. The effects of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. *Res Exp Med* 1999; 198(5): 269-75.
16. Ivarsson ML, et al. Tissue markers predictors of postoperative adhesions. *B J Surg* 1998; 85: 1549-54.
17. Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KI. Williams Obstetrics. 21 Ed. USA: Ed. Mc Graw Hill; 2001, p. 19, 26, 103.
18. Creasy RSR, Branch W. The immunology of pregnancy. USA. 1999; 4: 72-89.
19. Roja MW. Tratado de Inmunología. 1/a Ed. Colombia: Editorial: CI; 1999, p. 1(37): 377-83.
20. Robbins, et al. Patología estructural y funcional. 5/a. Ed. España: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 1999, p. 1(3): 57-104.
21. Avsar Fatih Mehemet, et al. Effects of diphenhydramin HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *J Am Surg* 2001; 181: 512-15.
22. Alponat Ahmet, et al. Prevention of adhesions by seprafilm, an absorbable adhesion barrier: An incisional hernia model rats. *The American Surgeon* 1997; 63(9): 818-9.
23. Okuyama Naoki, et al. Prevention of retrosternal adhesion formation in a rabbit model using bioresorbable films of polyethylene glycol and polylactic acid. *J Sur Res* 1998; 78(2): 118-21.
24. Nagelschmidt M, Minor T, Saad S. Polyethylene glycol 4000 attenuates adhesion formation and collagen incorporation. *Am J Surg* 1998; 176: 76-80.