



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias Médicas

MODELO EXPERIMENTAL EN ANIMALES PARA LA PRODUCCIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES.

Tesis que como parte de los requisitos para obtener
el grado de Maestro en Ciencias Médicas

Presenta:

Méd. Esp. Carlos Raúl Ávila Jiménez

Dirigida por:

M. en C. César Gutiérrez Samperio

SINODALES

M. en C. César Gutiérrez Samperio
Presidente

Dr. Jorge Hernández Rodríguez
Secretario

Dr. León Cintra Mc Glone
Vocal

Dr. Mauricio Díaz Muñoz
Suplente

Dra Sofía Y. Díaz Miranda
Suplente

Méd. Esp. Benjamín Roberto Moreno Pérez
Director de la Facultad de Medicina

Dr. Sergio Quesada Aldana
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
octubre, 2003
México

BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

No. Adq. 1468774

No. Título TS

Clas 619

A958m

2j 1

RESUMEN

Introducción. Las adherencias peritoneales post-quirúrgicas, son una respuesta “normal” del peritoneo inflamado. Su presencia, extensión y severidad, depende del balance entre la liberación de sustancias fibrogénicas y el sistema de fibrinólisis. Son responsables de alteraciones graves como: oclusión intestinal, infertilidad y dolor crónico pélvico. No se cuenta en la actualidad, con un modelo experimental adecuado y aceptado por unanimidad. Lo anterior dificulta la comparación entre los diferentes trabajos. Es indispensable contar con un modelo experimental, donde sea posible estudiar los diferentes fenómenos involucrados en su formación, así como para el ensayo terapéutico dirigido a evitarlas o eliminarlas.

Objetivo. Desarrollar un modelo experimental en animales, donde se formen adherencias peritoneales post-operatorias, en condiciones semejantes a lo que ocurre durante una intervención quirúrgica en humanos.

Material y métodos. 77 ratas Wistar fueron estudiadas en 3 etapas para realizar diferentes procedimientos quirúrgicos. En la primera etapa se formaron cinco grupos, y en cada grupo se desarrolló una técnica diferente: despulimiento de asas de intestino delgado, despulimiento de pared abdominal, isquemia, desecación y aplicación de sangre en la cavidad peritoneal. En la segunda etapa, se formaron 4 grupos donde se combinaron dos técnicas de las arriba mencionadas en cada uno. Finalmente en la tercera etapa, se combinaron todas las variables en un sólo grupo. Los animales fueron sacrificados 30 días después para registrar los resultados.

Resultados. La variable que dio origen al mayor número de adherencias fue el despulimiento intestinal seguida de la isquemia. La combinación de ambas fue superior a cualquiera de las variables en forma individual. La combinación de las cinco variables no fue estadísticamente mejor que la combinación de las variables despulimiento intestinal + isquemia. El procedimiento que mostró mayor mortalidad fue la desecación.

Conclusiones. El modelo experimental desarrollado produce resultados consistentes, reproducibles, objetivamente evaluables y superiores a otros procedimientos utilizados, por lo que se propone como estándar para trabajos futuros.

Palabras clave. Adherencias peritoneales, adherencias abdominales, adherencias post-quirúrgicas, modelo experimental.

SUMMARY

Introduction: Post-surgical peritoneal adhesions show up as a “normal” response to peritoneal inflammation. Its presence, extension and severity depend on the balance between fibrogenic substances liberation and fibrinolytic system. Such adhesions are responsible for severe problems such as: intestinal occlusion, infertility and pelvic chronic pain. We do not have an adequate experimental model which could be accepted by those who work on this field. So, it is complicated to make up our mind in dealing with different published papers. In case we had an adequate experimental model, it could pave the way for searching adherence formation and the best way to avoid it.

Objective: We tried to develop an experimental modeling animal to make post-surgery peritoneal adhesions. It could work the same way as surgery does in human beings.

Materials and methods: 77 Wistar rats were operated on. They were divided in three phases. Phase number one was divided in five groups; each one sustained one of these different surgical procedures: small bowel scratch, abdominal wall scratch, ischemia, dehydration or blood instillation in abdominal cavity. In phase number two we made a surgical combination between two of the five surgical procedures mentioned in phase one in each animal. Finally, in phase number three, all animal received the five surgical techniques mentioned above. All animals were sacrificed 30 days after surgery.

Results: The surgical procedures that produced more adhesions were small bowel scratch and ischemia. Combination of both procedures was more adhesion making than any other surgical procedure. In those animals which sustained the five surgical procedures, their adhesion formation was not superior to small bowel scratch plus ischemia. Dehydration were the most lethal procedure.

Conclusions: The experimental model we developed (small bowel scratch plus ischemia) ends up with consistent, reproducible and better results than other procedures. So, we propose this technique as a standard for further research.

Key words: Peritoneal adhesions, abdominal adhesions, post-surgical adhesions, experimental model.

DEDICATORIAS

A mis padres, mi hermana, mi esposa y mis hijas

AGRADECIMIENTOS

A la UAQ
Al M. en C César Gutiérrez Samperio
A mis profesores y compañeros de la Primera Generación de la Maestría en
Ciencias Médicas
A los Drs. Hernández Rodríguez, Cintra Mc Glone, Díaz Miranda y Díaz Muñoz
A mis amigos por su invaluable apoyo

INDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros y tablas	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Definición.....	1
1.2 Peritoneo.....	1
1.3 Histología de las adherencias peritoneales.....	2
1.4 Importancia.....	2
1.5 Planteamiento del problema.....	2
1.6 Hipótesis.....	3
1.7 Objetivo.....	3
1.8 Justificación.....	4
1.9 Modelo teórico ideal.....	5
II. REVISION DE LA LITERATURA.....	6
2.1 Clasificación.....	6
2.2 Fisiopatología. La lesión e inflamación, son factores que propician la formación de adherencias peritoneales post-quirúrgicas.....	7
2.3 Creación de la matriz de fibrina.....	8
2.4 Origen y lisis de las adherencias fibrinosas.....	10
2.5 Origen de las adherencias fibrosas organizadas.....	11
2.6 El trauma quirúrgico contribuye a la formación de adherencias...	12
2.7 Repercusiones económicas y sociales de las adherencias peritoneales.....	14
2.8 Oclusión intestinal secundaria a adherencias peritoneales.....	17
2.9 Tratamientos propuestos para las adherencias peritoneales.....	18
III. METODOLOGÍA.....	23
3.1 Sujeto experimental.....	23
3.2 Mediciones.....	23
3.3 Técnica quirúrgica.....	25
3.4 Análisis estadístico.....	28

IV. RESULTADOS.....	29
V. DISCUSIÓN.....	37
5.1 Animales de experimentación	38
5.2 Procedimientos creados para producir adherencias	39
VI. CONCLUSIONES.....	44
VII. LITERATURA CITADA.....	45
VIII. APÉNDICES.....	50
8.1 Glosario de abreviaturas	50

INDICE DE CUADROS Y TABLAS

CUADRO		PÁGINA
1	Clasificación	6

TABLA		PÁGINA
1.	Mortalidad de animales en estudio. Primera etapa.	30
2.	Presencia de adherencias en los grupos de la primera etapa.	30
3.	Extensión de adherencias en los animales sobrevivientes en los grupos de la primera etapa.	31
4.	Órganos involucrados en el proceso adherencial en los grupos de la primera etapa.	31
5.	Mortalidad de animales en estudio. Segunda etapa.	33
6.	Presencia de adherencias en los animales sobrevivientes. Grupos de la segunda etapa.	33
7.	Extensión de adherencias en los grupos de la segunda etapa.	33
8.	Órganos involucrados en el proceso adherencial en los grupos de la segunda etapa.	34
9.	Mortalidad de animales en estudio. Tercera etapa.	34
10.	Presencia de adherencias en los animales sobrevivientes. Grupos de la tercera etapa.	35
11.	Extensión de adherencias en los grupos de la tercera etapa.	35
12.	Órganos involucrados en el proceso adherencial en los grupos de la tercera etapa.	35

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición.

Las adherencias son formaciones de tejido conjuntivo que unen a manera de puente un órgano con otro, o bien, una estructura con la pared de una cavidad cubierta por tejido mesotelial como son: la pleura, el peritoneo y algunas articulaciones. Las adherencias pueden ser congénitas o adquiridas; las adquiridas, a su vez, se subdividen en inflamatorias y post-quirúrgicas. Las adherencias peritoneales ocurren, como su nombre lo indica, dentro de la cavidad abdominal y pélvica, donde el peritoneo participa activamente.

1.2 Peritoneo.

El peritoneo, cuya superficie en el ser humano mide aproximadamente 10,000 cm², es considerado como uno de los órganos más extensos. Se encuentra recubierto por una capa fina de células mesoteliales altamente diferenciada. Dicho tejido es tan especializado, que además del peritoneo sólo algunas estructuras, como la pleura y el pericardio comparten estas propiedades. Las células mesoteliales se caracterizan por la debilidad de sus uniones, condición que le confiere tanto al peritoneo visceral como al parietal, consistencia frágil y relativamente fácil de dañar durante la manipulación quirúrgica (diZega, 1992).

Por debajo de esta capa, el tejido de sostén se encuentra integrado por proteínas tisulares de tejido conectivo, fibras de colágena casi exclusivas de este órgano y fibras de elastina que le proporcionan movilidad y elasticidad. El peritoneo es uno de los órganos más vascularizados, en términos de flujo sanguíneo por unidad de tejido; ello le confiere excelente capacidad de absorción. Aún más, en eventos patológicos donde el peritoneo se encuentra inflamado, la irrigación, y en consecuencia, su capacidad de absorción, se ven incrementadas en proporciones considerables. Este hecho, dificulta el cálculo de dosis terapéuticas de fármacos administrados por vía intraperitoneal.

1.3 Histología de las adherencias peritoneales.

Las adherencias, están recubiertas por la misma capa simple de células mesoteliales descritas en el peritoneo. En su interior se observan fibras de colágena en cantidad variable, y células de diferente extirpe histológico y en diferente proporción, de acuerdo al período de evolución en que se encuentre el proceso inflamatorio. Frecuentemente están vascularizadas como resultado de la angiogénesis. Los vasos pueden ser atípicos sin una verdadera capa íntima.

A través de técnicas de inmunohistoquímica, histológicas y ultraestructurales, Sulaiman, demostró que las adherencias peritoneales contienen fibras nerviosas, las cuales posiblemente estén involucradas en la conducción de estímulos dolorosos (Sulaiman et al., 2001).

1.4 Importancia.

Su importancia en el campo clínico es indiscutible (Vipond et al., 1990). Ocupan el primer lugar en la etiología de la oclusión intestinal secundaria a cirugía abdominal y/o inflamación peritoneal (Bevand, 1984; Rodríguez, 1990; Colasante et al., 1981), participan en la génesis de ciertas enfermedades del tórax, su presencia incrementa en mayor o menor grado la dificultad para el abordaje y disección quirúrgicos (Segesser et al., 1987), y contribuyen en forma trascendental en la patología pélvica como causa de dolor crónico pélvico y disminución de la fertilidad (Chmielewski et al., 1992; Bowmman et al., 1993; Vrijland et al., 2002).

1.5 Planteamiento del problema.

Es un hecho conocido por la mayoría de los cirujanos el carácter impredecible implícito en el proceso de formación de las adherencias peritoneales. Éstas se organizan en forma caprichosa, aparentemente al azar, en extensiones muy variables y con diversos grados de angiogénesis y firmeza. No es raro que en el mismo paciente podamos observar, en un momento dado, diferentes tipos de adherencias. Lo anterior

constituye por sí mismo un verdadero problema para evaluar de manera objetiva el curso de las adherencias o el resultado de los diversos tratamientos propuestos para prevenirlas o evitarlas. Si a ello se agrega que, tanto los criterios para medir y valorar las adherencias, como los *modelos experimentales que han sido utilizados para su estudio*, difieren entre sí en mayor o menor grado, no es difícil comprender lo complejo que resulta el tratar de confrontar resultados, o comparar informes de los diversos autores, y en consecuencia, se pierde la trascendencia de una valiosa parte de las investigaciones. Aún más, algunos de estos modelos experimentales se alejan tanto de las condiciones clínicas verdaderas donde las adherencias suelen aparecer, que resultan poco confiables para el momento en que se intenta extrapolar sus resultados al organismo humano.

Por lo tanto, en el presente proyecto se busca desarrollar un modelo que pueda ser aplicado como estándar para el estudio y ensayo terapéutico de las adherencias peritoneales fibrosas en animales de laboratorio.

1.6 Hipótesis.

En condiciones de laboratorio, algunos factores determinantes para la formación de adherencias, serán más efectivos en el establecimiento de esta situación experimental. Con ellos, podrá desarrollarse un modelo con características que permitirá la formación de adherencias peritoneales en condiciones experimentales semejantes a las observadas en la práctica quirúrgica diaria.

1.7 Objetivo.

Desarrollar un modelo que valore aquellos **factores** observados en la clínica diaria, que son **determinantes** para la formación de adherencias peritoneales post-quirúrgicas y diferenciar la influencia específica de cada uno de ellos, o bien, de la combinación que demuestre tener el papel principal en la producción del fenómeno. El modelo así diseñado debe permitir el estudio de los aspectos bioquímicos, celulares, farmacológicos y terapéuticos de las adherencias.

1.8 Justificación.

Aunque las adherencias peritoneales sean consideradas como un proceso colateral consumado de la reparación tisular después de un evento inflamatorio severo, el paciente que sufre sus complicaciones está condenado a una vida desdichada: mujeres con dolor pélvico crónico o infertilidad, y pacientes con repetidos internamientos hospitalarios y con frecuencia sujetos a múltiples intervenciones quirúrgicas para corregir un problema oclusivo (Stewardson et al., 1978). Las adherencias intestinales ocupan el primer lugar como causa de obstrucción intestinal en el mundo occidental, siendo responsables del 40% de todas las causas de obstrucción y del 60 al 70%, cuando el intestino delgado es el órgano involucrado en la patología original.

En una nación como la Gran Bretaña, se registra un promedio de 18,000 casos nuevos de adherencias peritoneales por año en los servicios de cirugía general. El tiempo de hospitalización en pacientes intervenidos quirúrgicamente por obstrucción intestinal secundaria a adherencias peritoneales, es mayor a los 15 días (Ellis, 1997). De esta forma, el paciente interrumpe en repetidas ocasiones su vida habitual y laboral en detrimento de la economía familiar y social.

Concientes de lo anterior, y exhortados por los descubrimientos recientes en la investigación biomédica básica, algunos investigadores han persistido en la idea de encontrar la solución a tan viejo problema. Sin embargo, existe la necesidad de mejorar la estandarización del diseño para la formación de adherencias tanto en estudios de laboratorio como clínicos. Al analizar la literatura se puede comprobar que tanto la especie animal, el estímulo adhesiogénico y los sitios de adherencia, así como las formas de evaluación o las dosis, tiempo de administración y vehículo de administración de las diferentes sustancias para tratamiento, difieren enormemente de un estudio a otro, lo cual hace difícil y complicada su comparación.

Es conveniente por lo tanto, contar con mejores modelos experimentales que permitan probar la eficacia de agentes anti-adherencias, y de la misma forma, se

requiere de mejores métodos estandarizados para cuantificar y definir las adherencias post-quirúrgicas, incluyendo el tipo, extensión y severidad. Por lo anterior se considera que se justifica la elaboración de este trabajo para diseñar un modelo que reúna los requisitos del modelo experimental en cirugía (Gutierrez-Samperio, 2000), que sirva como marco de referencia estándar, y así, los resultados de los trabajos de investigación en este campo puedan ser comparables.

1.9 Modelo teórico ideal

El **Modelo Anatómico Teórico Ideal (MATI)** para la producción de adherencias, debe guiarse bajo los siguientes criterios: a) fácil de generar (en función de la técnica quirúrgica y del tiempo utilizado en realizar la cirugía); b) fácil de reproducir; c) bajo costo; d) que produzca adherencias valorables, medibles y comparables con criterios objetivos; e) que sea comparable con situaciones clínicas (Bigatti et al., 1995) (dentro de los límites lógicos que supone el trabajar con especies diferentes a la humana); f) que dé lugar a adherencias fibrosas, cuando menos en el 90% de los animales de experimentación; g) que las adherencias se observen, cuando menos, en una extensión que cubra del 50 al 75% de las zonas tratadas [grado 3, según extensión de acuerdo a la clasificación de Vipond, (1990)].

II. REVISION DE LA LITERATURA

2.1 Clasificación.

De acuerdo a su firmeza. En donde las adherencias grado I son de fácil separación (con la gravedad o digital); las de grado II, que requieren para su liberación de disección cortante, y las de grado III, que al ser liberadas dejan lesión en la pared o en el órgano adherido (ver cuadro 1).

De acuerdo a su extensión. Las de grado 1, que ocupan menos del 25% del área en estudio; las del grado 2, que comprenden más del 25% y menos del 50%; las del grado 3, que están entre el 50% y el 75%, y las del grado 4, que ocupan más del 75% (ver cuadro 1).

Respecto al tipo de vascularización. En el grado 1, no hay vasos sanguíneos y son transparentes; en el grado 2, se aprecian más densas, pero aún no desarrollan vasos sanguíneos; las del grado 3, son densas y vasculares, con vasos pequeños, y las de grado 4, son densas, vasculares y con vasos grandes (ver cuadro 1).

Cuadro 1: Clasificación

Grado	0	1	2	3	4
Firmeza ¹	no adherencias	delgadas	fibrosas	densas, dejan lesión	
Extensión ²	no adherencias	< 25%	>25% / <50%	> 50% / <75%	> 75%
Vascularización ³	no adherencias	transparentes, sin vasos	densas sin vasos	densas, vasos pequeños	densas, vasos grandes

1. Saba et al., 1996.

2. Vipond et al., 1990.

3. Bigatti et al., 1995.

Algunos autores han combinado diferentes variables de las arriba mencionadas para realizar su clasificación, por ejemplo, Zühlke (1990), las clasifica de

la siguiente manera: grado 1= adherencias delgadas, que pueden separarse fácilmente con disección roma; grado 2 = adherencias firmes que para separarlas se requiere disección roma y posiblemente cortante en algunos sitios, donde comienza a existir vascularización; grado 3 = adherencias fuertes, cuya separación sólo es posible con disección cortante y que están vascularizadas claramente; grado 4 = adherencias muy firmes y amplias cuya separación solo es posible realizar mediante disección cortante. Sin embargo, las estructuras se encuentran adheridas de tal forma, que su separación implica dañarlas.

Kramer (2002) las clasifica diferente: Grado 0 = no adherencias; grado 1 = adherencias firmes pero avasculares; grado 2 = adherencias vasculares; grado 3 = adherencias fibrosas acordonadas; grado 4 = adherencias fibrosas amplias.

Como puede apreciarse, hasta la fecha no existe una clasificación idónea, donde se otorgue un valor apropiado y proporcionado, a cada una de las variables, de acuerdo a su relevancia. Las características que con mayor frecuencia se toman en consideración son: la firmeza, la vascularidad y la extensión. Quizá la clasificación de Zühlke, que es una modificación de la de Saba, pueda acercarse más a la ideal, sin embargo, es uno de los puntos en los que se deberá trabajar en el futuro.

2.2 Fisiopatología. La lesión e inflamación, son factores que propician la formación de adherencias peritoneales post-quirúrgicas.

Aunque las adherencias peritoneales corresponden a una patología distintiva, no se han logrado comprender totalmente las causas que rigen su formación y mantenimiento (Chegini et al., 1994).

El evento inicia con la lesión del peritoneo intacto por agresión mecánica, química, térmica, infecciosa, o quizá, secundaria al proceso inflamatorio que sigue a la contaminación de la cavidad por cuerpos extraños (Andersson, 2001). De cualquier forma, el peritoneo así alterado, deja al descubierto células y estructuras propias de otros tejidos como son: vasos sanguíneos, células de músculo liso, colágena, linfocitos,

fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas y células cebadas o mastocitos. Estos últimos aparentemente desempeñan un papel especial en la activación de los fibroblastos (Xu et al., 2002).

Dispersas entre las proteínas del tejido conectivo del peritoneo, se distinguen células epitelioides semejantes a los fibroblastos, pero extremadamente indiferenciadas. Posterior a una lesión del peritoneo, donde la solución de continuidad de la capa mesotelial se ve interrumpida, y como parte de la misma respuesta inflamatoria, los macrófagos reclutan estas células hacia el sitio dañado por medio de señales quimiotácticas. Al mismo tiempo, ocurre un proceso de diferenciación de células epitelioides a mesoteliales, que poco a poco se depositan en el área de lesión en agregados celulares que forman islas. Estas islas de células van creciendo hasta confluir unas con otras y así, cubrir totalmente el área denudada por la lesión. Este proceso recibe el nombre de reepitelización, mediante el cual, queda reparado el daño. Es una característica sobresaliente del peritoneo la rapidez con que ocurre la reepitelización (dentro de los primeros 5 a 7 días) sin importar el tamaño del área lesionada. Sin embargo, es conveniente puntualizar que la reparación es así de rápida únicamente en la superficie, ya que por debajo de la capa superficial, la remodelación de colágena persiste por semanas o incluso meses después de la cirugía (Rodgers y diZerega, 1992).

El estímulo propicia a su vez, en forma prácticamente simultánea, la liberación de los diferentes mediadores químicos de la inflamación hacia el fluido peritoneal, promotoras de una serie de acontecimientos, entre los que destacan: vasodilatación local con aumento de la permeabilidad capilar y migración quimiotáctica de células inflamatorias mesoteliales y fibroblastos, hacia el sitio de la lesión; proliferación y diferenciación celular, así como angiogénesis en mayor o menor grado.

2.3 Creación de la matriz de fibrina.

El aumento en la permeabilidad vascular facilita la filtración de exudado serosanguinolento, que es rico en proteínas. Tanto la acción de la tromboplastina o

factor tisular, como la activación de la cascada de la coagulación, contribuyen a que dicho exudado se estabilice formando un coágulo, lo que ocurre dentro de las primeras tres horas de iniciado el proceso inflamatorio. El fibrinógeno se encuentra en la sangre y tejidos como una proteína soluble que al reaccionar con la trombina, es transformada en monómeros de fibrina, los cuales se unen progresivamente para formar un polimerizado. Este polímero de fibrina es soluble y durante la cirugía puede ser removido fácilmente con el sólo hecho de irrigar la cavidad (diZerega, 1997). Pero si permanece el tiempo suficiente en contacto con el factor XIIIa, se convierte en una molécula insoluble. Este nuevo compuesto insoluble interactúa con macroproteínas, entre las que se encuentra la fibronectina, para dar forma a una matriz de fibrina.

En forma paralela, células diferentes como las plaquetas, los macrófagos y los leucocitos interactúan durante casi todo el proceso inflamatorio. Las plaquetas liberan una serie de factores de crecimiento entre los que se incluyen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor beta de crecimiento transformante (TGF- β). Por su parte, los macrófagos peritoneales también liberan este tipo de sustancias que se destacan por la actividad mitogénica para los fibroblastos. De igual forma, los mismos fibroblastos perpetúan el estímulo (autoestímulo) mediante la síntesis de factores de crecimiento (Halme et al., 1988). Influidos por interleucina 2 (IL-2), los leucocitos inducen el crecimiento y diferenciación de los fibroblastos a través de varias citocinas, principalmente el TGF- β y el PDGF (Kovacs et al., 1989, 1993). Todas estas acciones terminan por incrementar considerablemente el número de fibroblastos, que en su mayor parte se concentra en la matriz de fibrina.

El TGF- β es una de las citocinas más estudiadas en el proceso inflamatorio, porque atrae a los macrófagos y fibroblastos, al mismo tiempo que participa en la organización de la matriz extracelular. Esta matriz, servirá posteriormente como base para la formación de adherencias laxas de tipo **fibrinoso**, las cuales emprenderán finalmente un proceso de lisis, o bien, si el estímulo es lo suficientemente severo, se establecerán las temidas adherencias **fibrosas**. Se ha observado que dicha citocina es capaz de:

- a. Incrementar en el fibroblasto la transcripción de los genes para colágena y fibronectina.
- b. Incrementar la transcripción de receptores celulares para proteínas de la matriz.

2.4 Origen y lisis de las adherencias fibrinosas.

Los fenómenos someramente descritos hasta este momento, dan origen a una masa fibrinosa infiltrada por diversos tipos celulares, principalmente fibroblastos, que se transforman en miofibroblastos (Xu, 2002). La masa se adhiere a las zonas de lesión mesotelial durante el proceso de reepitelización. Desafortunadamente, al mismo tiempo esta materia de fibrina une también entre sí, en forma secundaria y espontánea, las superficies dañadas que se encuentran cercanas o en contacto, dando origen a las adherencias.

En forma muy simplificada, se podría decir que ése es el origen de las adherencias **fibrinosas**, que en la reparación "normal", deberán pasar por un proceso de lisis, a través del sistema activador del plasminógeno tisular (tAP) y otro activador semejante a la urokinasa (uPA) (Holmdahl, 1997), secretado en los vasos sanguíneos mesoteliales y submesoteliales (Myhre-Jensen et al., 1969). El tAP convierte al plasminógeno inactivo en plasmina, agente primordial en la fase de fibrinólisis. La actividad del activador del plasminógeno se encuentra incrementada varios cientos de veces en presencia de fibrina (Dunn y Mohler, 1993).

Es conveniente hacer hincapié en el hecho de que el sistema de fibrinólisis es un sistema potente que necesita de ser controlado en forma natural por inhibidores activos como el Inhibidor del sistema activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y el Inhibidor del sistema activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2). Si el estímulo inflamatorio es moderado, la plasmina degrada a las adherencias **fibrinosas**, los productos segregados de la fibrina se absorben, en tanto que, la plasmina liberada es rápidamente inactivada por sus inhibidores.

Asimismo, cuando el estímulo inflamatorio es intenso o durante el trauma, estos inhibidores son inducidos en mayor grado, en proporción a la severidad de la agresión, dando como resultado inhibición excesiva del sistema de fibrinólisis, permitiendo así, la permanencia de las adherencias.

De esta forma, puede concluirse que la reparación sin formación de adherencias depende en gran parte del importante evento conocido como fibrinólisis (Nishimura et al., 1984; Rosenberg, 1992; Stone, 1993; Gomel et al., 1996), siempre y cuando la lesión permanezca dentro de ciertos límites de severidad, más allá de los cuales, los inhibidores activos del sistema de fibrinólisis PAI-1 y PAI-2 propiciarán las condiciones para que estas adherencias perduren y se organicen.

2.5 Origen de las adherencias fibrosas organizadas.

Con base en lo asentado, podría decirse que las adherencias **fibrosas** son una variante de la reparación habitual, donde intervienen dos procesos que actúan en forma individual o conjunta: a) la producción exagerada de fibrina y b) la actividad insuficiente de la fibrinólisis.

a) El exceso en la producción de fibrina, es el resultado del aumento de mediadores químicos cuando el estímulo es sumamente intenso. La interleucina-6 secretada por los linfocitos T, fibroblastos y macrófagos (Byalos et al., 1992), así como algunos factores de crecimiento y otros compuestos como la serotonina o el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) (Sheppard et al., 1993; Reijnen et al., 2001) son algunos ejemplos. La IL-1 también puede tener un papel en la inducción de adherencias peritoneales de forma indirecta, posiblemente como inductor en la producción de citocinas secundarias o metabolitos del ácido araquidónico. (Raines, 1989; McBride, 1989; Hershlag, 1991).

b) Se mencionó en párrafos anteriores, la forma en que el aumento de los inhibidores PAI-1 y PAI-2 detienen el sistema de fibrinólisis. Agregado a lo anterior y contribuyendo al acopio de fibrina, la influencia de estímulos inflamatorios intensos, así

como la isquemia, detienen la actividad del tAP mediante otras sustancias inhibitoras como las formas activas de oxígeno o factores de crecimiento (Randy y Brändström, 1988; Holmdahl, 1997) (Gevin et al., 1973; Buckman, 1976). Dicha actividad regresa a niveles normales hasta cuatro días o una semana después de iniciado el proceso inflamatorio (Menzies y Ellis, 1989).

Reijnen (2002), ha estudiado la capacidad fibrinolítica del peritoneo durante la primera semana después de cirugía de colon en ratas, con y sin peritonitis bacteriana, mediante el registro de las cifras de tPA. Observó que los valores del antígeno anti tPA, comenzaban a elevarse de una a cinco veces del valor basal, después de las primeras 24 horas de la lesión peritoneal. Sin embargo, esta elevación en el antígeno, no correspondía con un aumento real de la actividad del tPA, traducido como actividad fibrinolítica. Reijnen explica esta discrepancia entre la expresión y la actividad del tPA como posiblemente relacionada a la inhibición de la actividad del plasminógeno por otras sustancias.

2.6 El trauma quirúrgico contribuye a la formación de adherencias.

La producción de adherencias se asocia a factores inherentes al proceso quirúrgico como son: a) isquemia por pinzamiento, ligadura o denudación de la serosa, reparación de los defectos peritoneales (Glucksman, 1966), o isquemia transitoria durante el acto quirúrgico por la manipulación de los tejidos; b) necrosis, generalmente por devascularización; c) desecación por la exposición de los órganos intrabdominales al medio ambiente; d) despulimiento de la capa superficial serosa de los tejidos por manejo traumático durante la cirugía, y e) presencia de sangre o contaminación por bacterias, sustancias irritantes, o cuerpos extraños en la cavidad abdominal (Raffensperger, 1966). *Estos factores, se denominarán determinantes para la formación de adherencias quirúrgicas, constituyen la base para desarrollar un modelo experimental. Por lo que serán analizados en forma individual y conjunta en el presente trabajo.*

Los siguientes estímulos son conocidos por incitar la producción de inhibidores de la fibrinólisis y por lo tanto, se consideran inductores de adherencias (Stovall et al., 1989):

- *Lesión quirúrgica.* A través de la ruptura y lesión del peritoneo parietal, manipulación de los órganos intraperitoneales con daño del peritoneo visceral, la desecación de los mismos al ser expuestos al medio ambiente, los cambios en la temperatura, o la simple exposición a la luz de las lámparas quirúrgicas. Así también, el acumulo de sangre en la cavidad peritoneal al término de la cirugía, da como resultado, la disminución de la actividad fibrinolítica, al incrementar los niveles de PA1 y PA2, además de reducir la oxigenación tisular.
- *Isquemia.* Es provocada por suturas o separadores. Este inductor es uno de los inhibidores más importantes del tPA en animales experimentales (Rafferty, 1981).
- *Material extraño.* El mecanismo por el cual los cuerpos extraños inducen adherencias, es conocido sólo en forma parcial. En un estudio in vitro (Renz et al., 1993) realizado en macrófagos peritoneales de rata y de monocitos humanos, se demostró que el polvo de almidón desencadena la liberación de mediadores de la inflamación como son: factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1, eicosanoides y peróxido de hidrógeno (van den Tol, 2001).
- *Inflamación severa.* Son innumerables los artículos que señalan a la inflamación severa como protagonista principal en la formación de adherencias. Por biopsia del peritoneo en pacientes sometidos a cirugía, se ha podido observar que el sistema fibrinolítico está disminuido de manera considerable desde el inicio de la intervención en pacientes con peritonitis (Reijnen, 2001). Los responsables de esta falla son: las concentraciones elevadas de PAI-1, tanto en el tejido como en el fluido peritoneal, así como la disminución del estimulador fibrinolítico tPA. Aparentemente, la lesión mesotelial durante la cirugía reduce la actividad fibrinolítica al eliminar la fuente de tPA y particularmente en peritonitis, al exponer tejido submesotelial que contiene PAI-1.

2.7 Repercusiones económicas y sociales de las adherencias peritoneales.

Diversos estudios han demostrado que las adherencias post-quirúrgicas ocurren después de casi todos los procedimientos quirúrgicos abdominales. Un informe multicéntrico, en el que se analizó la prevalencia de granulomas por material extraño dentro de las adherencias peritoneales, demostró que el 100% de 448 pacientes adultos en quienes se había realizado cirugía abdominal, cuando menos en una ocasión, desarrollaron de una a más de 10 adherencias (Holmdahl , 1997). Sin embargo, no todas las adherencias así formadas son causa de patología. Se acepta de manera general que éstas, pueden incluso favorecer la evolución del paciente. Tal es el caso, no poco frecuente, donde las adherencias han salvado una anastomosis con compromiso vascular, a través del aporte sanguíneo suministrado por la angiogénesis. El problema surge cuando la cantidad, la firmeza o la localización de las adherencias comprometen de tal forma la anatomía intraperitoneal, que en consecuencia interrumpen o modifican la función de los órganos contenidos.

Menzies y Ellis, (1990), publicaron los resultados de un estudio realizado a 325 pacientes divididos en dos grupos: el primero, de 115 pacientes en quienes se había llevado a cabo algún tipo de cirugía abdominal por primera vez y que fueron observados durante ocho meses; y el segundo, de 210 pacientes que habían tenido por lo menos una cirugía previa y que fueron seguidos durante cuatro años. En el primer grupo, 12 (10.4%) de los individuos tenía adherencias intraperitoneales, 11 (9.6%), inflamatorias y uno (0.9%), de origen congénito, mientras que en el segundo grupo, 198 (94.3%) tuvieron adherencias y de éstas, solo dos (1.0%) se consideraron inflamatorias y en uno (0.5%), eran congénitas. No es de sorprender entonces, la calidad universal de la cirugía como formadora de adherencias, más aún, si se toma en cuenta la delicadeza extraordinaria del peritoneo (Ellis, 1997).

La formación de adherencias peritoneales tiene cuatro implicaciones negativas: 1) morbilidad significativa, 2) aumento en las complicaciones transoperatorias en cirugías posteriores, 3) mayor utilización de los recursos de salud,

tanto en el tratamiento conservador como quirúrgico y 4) carga económica para la sociedad (diZerega, 1997).

1) *Morbilidad significativa.* Ya se ha mencionado que las adherencias peritoneales son la primera causa de oclusión intestinal (Hofstetter, 1981) y son responsables del 3.5% de todas las laparotomías realizadas en Suecia (Holmdahl et al., 1996). En este estudio prospectivo realizado en pacientes con obstrucción intestinal, se encontró que en el 60% de todos los casos, la etiología había sido por adherencias peritoneales. En el subgrupo de pacientes que presentaba oclusión originada sólo en el intestino delgado, el 85% correspondió a las adherencias. Del total de pacientes 45% requirió cirugía abierta y en un 60% de éstos ocurrió alguna complicación mayor. La mortalidad fue del 10%. En otro estudio realizado en el hospital Westminster de Londres en un período de 24 años, las adherencias post-quirúrgicas fueron responsables del 0.9% de todas las admisiones al hospital (Holmdahl et al., 1997).

Asimismo, se conoce el impacto de las adherencias peritoneales en la patología femenina. Un análisis de 11 estudios que incluyeron un total de casi 1000 pacientes con dolor crónico pélvico, demostró que las adherencias fueron la causa más común en un 40% de los casos. (Holmdahl et al., 1997). Las adherencias peritoneales son también responsables cuando menos del 20% de las causas de infertilidad en mujeres (Diamond y Hershlag, 1990).

2) *Aumento en las complicaciones transoperatorias en cirugías posteriores.* Las adherencias peritoneales alteran en menor o mayor grado la anatomía habitual y forman bloques de tejido a manera de tabiques que impiden el acceso a ciertas áreas dentro de la cavidad abdominal. Como consecuencia inevitable de lo anterior, el acceso quirúrgico se hace difícil, laborioso y complicado, cuando se requiere intervenir de nuevo al paciente por alguna patología. El tiempo quirúrgico se ve significativamente incrementado, la evolución post-operatoria generalmente es tórpida y muchas veces complicada. La posibilidad de lesión a órganos como intestino, vejiga, uréteres, etcétera. aumenta en proporción directa al número y firmeza de las adherencias, quedando siempre la posibilidad de fístulas o abscesos residuales. Además, las

adherencias habitualmente se encuentran vascularizadas y son fuente común de sangrado que puede requerir transfusión sanguínea con todas sus repercusiones.

3) *Mayor utilización de los recursos de salud tanto en el tratamiento conservador como quirúrgico.* Una encuesta llevada a cabo a 362 cirujanos ingleses en 1992, reveló que en promedio, la obstrucción por adherencias significó un total de tres a cuatro cirugías y de siete a ocho admisiones para tratamiento conservador en diferentes pacientes por año. En el mismo estudio se encontró que tres pacientes por cada cirujano y por cada año que fueron intervenidos por patologías diferentes de adherencias peritoneales, resultaron con problemas significativos por las adherencias. Extrapolando lo anterior a 1,200 cirujanos del Reino Unido, los autores concluyeron que las complicaciones por adherencias podrían observarse en cerca de 18,000 casos por año en una nación de 50 millones (Scott-Coombes et al, 1993). En un estudio realizado en EEUU se demostró también una carga de trabajo considerable cuando registraron 281,982 hospitalizaciones para adhesiolisis abdominal, que significan 948, 727 días de cuidados de paciente hospitalizado (Ray et al, 1993).

4) *Carga económica para la sociedad.* Con base en las afirmaciones anteriores, es evidente que las adherencias han pasado a ser una verdadera carga para la sociedad que implica gastos considerables. Por ejemplo, en Suecia con una población de cerca de ocho millones de habitantes, los costos por el tratamiento de esta entidad oscilaron entre los 20 millones de dólares en un año, mientras que en los EEUU, con más de 240 millones de habitantes, se estimó el gasto anual en 1,179.9 millones de dólares.

Aunque cada una de las cuatro circunstancias analizadas tiene peso suficiente para que las adherencias peritoneales post-quirúrgicas permanezcan en la mente de todos aquellos especialistas relacionados con la cirugía, en la práctica clínica diaria, esta patología sólo puede ser evaluada a través de sus complicaciones, y éstas no siempre se manifiestan en forma inmediata. No es infrecuente que se observen después de 10 o más años de haberse llevado a cabo el procedimiento inicial y en consecuencia, el médico que las enfrente sea otro, diferente del que realizó la

primera intervención. Si a lo anterior, se agrega el hecho de que las estrategias tradicionales para prevenir las adherencias en general han fracasado, o en el mejor de los casos han mostrado una utilidad muy limitada, no es raro observar que algunos cirujanos pierdan, al menos en parte, el interés por seguir cuidadosamente los lineamientos establecidos para prevenirlas.

2.8 Oclusión intestinal secundaria a adherencias peritoneales.

La complicación más temida de las adherencias peritoneales es la oclusión intestinal (Hofstetter, 1981), aunque es sabido de que no todas las adherencias de la cavidad peritoneal van a llevar al paciente a dicha complicación. Existen factores de riesgo:

1) *Tipo de cirugía.* En diversos estudios se ha encontrado que los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente relacionados con adherencias en la cavidad peritoneal son: cirugía de colon (especialmente la rectal), apendicetomía, y procedimientos ginecológicos. (Ellis, 1997).

2) *Sitio de la cavidad abdominal donde se realizó la cirugía.* La porción inframesocólica de la cavidad peritoneal aloja a la mayor parte de los intestinos y en consecuencia, las adherencias en esta región podrían en cualquier momento dar origen a un cuadro oclusivo del intestino delgado o con menor frecuencia, de intestino grueso. En el hospital de Westminster, Inglaterra, se revisó la distribución de las adherencias en 210 pacientes que habían tenido una laparotomía previa y se encontró que el lugar donde las adherencias se formaban con mayor frecuencia era el epiplón mayor (n=170) (Menzies 1993). Sin embargo, las adherencias que originaron obstrucción fueron las del intestino delgado (Tanhiphat et al., 1987).

3) *Tiempo en el que se realizó la cirugía.* En un estudio realizado en la Unidad Académica de Cirugía del hospital de Westminster, revisaron 2,708 pacientes en quienes se había llevado a cabo una laparotomía en los últimos 13 años. Encontraron que 26 pacientes sufrieron obstrucción intestinal y requirieron algún procedimiento quirúrgico adicional. Otros 20 con obstrucción intestinal fueron tratados sólo con terapia conservadora. Del total de pacientes con obstrucción intestinal, 39% presentó síntomas

durante el primer año, 6% los desarrollaron entre los 5 y 10 años y otros 20% después de 10 años (Menzies y Ellis, 1990). En el resto de pacientes no pudo precisarse el tiempo en que desarrollaron la oclusión con respecto a la laparotomía.

2.9 Tratamientos propuestos para las adherencias peritoneales.

Hasta el momento no existe un tratamiento completamente satisfactorio para la prevención de las adherencias peritoneales y menos aún para evitar su recidiva después de una intervención quirúrgica realizada por cualquier otra patología o con el propósito de destruirlas. La meta buscada en el tratamiento de las adherencias peritoneales consiste en evitar o reducir: la incidencia, severidad, extensión o área de adherencias, sin interferir con la cicatrización normal, tratando siempre de evitar la infección. Para ello, principalmente se han utilizado dos estrategias:

1) Ajustes en la técnica quirúrgica.

a. *Minimizar la invasión*: mediante tratamiento no quirúrgico cuando sea posible, o prefiriendo técnicas endoscópicas sobre la cirugía abierta.

b. *Minimizar el trauma*: al evitar en lo posible el uso del cauterio, láser, suturas innecesarias o isquemiantes, etcétera.

c. *Evitar la introducción de material extraño*: gasa, talco, material no absorbible, etc. (van den Tol et al, 2001)

2) Aplicación de adyuvantes. De acuerdo a Risberg (1997); pueden separarse en dos grandes categorías:

A. *Drogas*

B. *Barreras*

A. *Drogas*. Se utilizan sustancias contra diferentes causas y componentes de la inflamación.

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Son muchos los trabajos que han propuesto algún tipo de AINES, administrados tanto por vía sistémica como intraperitoneal. Estos medicamentos cambian la actividad de la enzima ciclooxigenasa

y con ello, inhiben la formación de productos terminales incluyendo prostaglandinas y tromboxanos. A su vez, esta sustancia modula varios aspectos de la inflamación, tales como la permeabilidad vascular, la fibrinólisis y la función de los macrófagos, por lo tanto, interviene directamente en la cicatrización. (Walker y Smith, 1976; Nishimura et al., 1983).

Corticosteroides. Es también un grupo de hormonas y/o drogas antiinflamatorias ampliamente estudiado. Administradas por vía oral, intravenosa o intraperitoneal, su eficacia es dudosa y se asocian a inmunosupresión y retraso en la cicatrización. (Menzies, 1992) (diZerega, 1994).

Agentes que inhiben la actividad del Factor de Crecimiento parecido a la Insulina I. Desde el siglo pasado, la biología molecular ha dado a conocer interesantes descubrimientos sobre sustancias liberadas durante la inflamación y sus efectos en la formación de adherencias. Tal es el caso del Factor de Crecimiento parecido a la Insulina -I (FCI-I). El FCI-I es liberado a través de varios mecanismos, incluyendo la degranulación de plaquetas, macrófagos y fibroblastos. Se ha observado que esta sustancia estimula: la proliferación de keratinocitos y fibroblastos, el reclutamiento de macrófagos, la fibrogénesis y angiogénesis, así como el depósito de tejido de granulación (Gimbel, 2001). Con base en lo anterior, la inhibición del FCI-I, durante el proceso inflamatorio, podría resultar teóricamente en la disminución de adherencias. Así, algunos autores, han puesto atención en las propiedades de las diferentes proteínas transportadoras (PT) de FCI, en especial la PTFCI-4. Investigaciones pasadas sugieren que la afinidad de la PTFCI-4 por la FCI-I es mayor que la de los receptores específicos de FCI-I dando como resultado la inhibición o disminución en la actividad inflamatoria.

Fibrinolíticos. Estos fármacos detienen o disminuyen los depósitos de fibrina, acción que los hace teóricamente atractivos para la prevención de adherencias. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que el depósito de fibrina, no ocurre solamente durante la formación de adherencias, sino que interviene también en la cicatrización y hemostasia, de tal modo, que el uso de fibrinolíticos conlleva el riesgo de provocar

defectos en la cicatrización o problemas de sangrado. Se han utilizado diversas sustancias, como: el activador tisular del plasminógeno, la estreptoquinasa, la uroquinasa de cadena simple y la elastasa, que ocasionalmente presentan complicaciones por hemorragia, por lo que los resultados son contradictorios (Menzies y Willis, 1989; Dunn y Mohler, 1991).

Fosfolípidos. Las células mesoteliales del peritoneo se encuentran cubiertas por una película de cinco micras de espesor que contiene concentraciones significativas de fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina, que ejercen actividad surfactante. Estos compuestos químicos son lábiles, fácilmente destruidos por el trauma, la isquemia y la infección, y promueven la liberación de fosfolipasas. Incluso, la luz de las lámparas quirúrgicas induce peroxidación lipídica, interfiriendo de esta forma con la estructura y función de los fosfolípidos. (Otamiri et al., 1989; Falk, 1998). Los fosfolípidos tienen la ventaja de poder ser administrados por vía peritoneal, sin efectos sistémicos. Al momento de cerrar la cavidad, en animales de laboratorio como la rata, se ha utilizado fosfatidilcolina a dosis de 20 a 40 mg, con resultados prometedores (Risberg, 1997).

B. Barreras. La formación de adherencias secundaria a un evento quirúrgico, parece responder en gran parte a un fenómeno mecánico donde una zona traumatizada está en contacto con otra, o bien, en áreas donde existe el epiplón. Como se mencionó, durante los primeros cinco a siete días posteriores a la lesión, ocurren cambios importantes, que terminan con la formación de adherencias o la reepitelización de las áreas desnudas sin formación de estas últimas. Con base en este hecho, diversos investigadores han estudiado diferentes tipos de barreras buscando un adyuvante que mantenga las áreas de lesión separadas.

Según Risberg (1997), las barreras deben cumplir con ciertos requisitos: 1) ser eficaces a pesar de la presencia de sangre y / ó fluidos por irrigación peritoneal; 2) seguras, sin que por sí mismas, causen inflamación, infección, fibrosis, encapsulación o adherencias; 3) completamente biodegradables, con permanencia sólo por el tiempo necesario y 4) su aplicación o colocación, debe ser fácil y rápida, incluyendo la vía

laparoscópica cuando sea posible, y debe tener la capacidad de mantenerse en su lugar sin la necesidad de suturas. Aunque las barreras se han estudiado por décadas y existe una gran variedad, básicamente se pueden separar en dos grupos: soluciones macromoleculares y dispositivos mecánicos.

Soluciones macromoleculares (Dextrán). Son polisacáridos solubles en agua derivados de la fermentación, utilizados principalmente como expansores del plasma. Administrados por vía intraperitoneal, tienen un mecanismo múltiple: hidrofloculación de las asas intestinales y siliconización de las superficies dañadas, y dilución que disminuyendo la concentración de fibrina pero con preservación de los activadores locales del plasminógeno. Sin embargo, los resultados en los diferentes estudios no son consistentes. Aún más, el uso de dextrán 70 al 32%, se ha asociado a efectos secundarios como ganancia de peso, ascitis, edema de la vulva o extremidades, derrame pleural y coagulopatía (Risberg, 1997).

Ácido Hialurónico, con amortiguador de solución salina fosfatada (AH-ASF). El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano encontrado en forma natural en el tejido conectivo, el fluido sinovial, el cordón umbilical y humor vítreo. La combinación con solución salina fosfatada amortiguada, le convierte en una solución macromolecular (Spracoat™, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) para aplicación transoperatoria, con la intención de proteger las superficies peritoneales. Esta solución, ha reducido efectivamente el daño en la serosa, inflamación y formación de adherencias en modelos animales (Burns, 1995).

Tetrafluoroetileno expandido (ePEFE). Se trata de un material inerte, utilizado principalmente en prótesis vasculares, que no produce trombosis o reacción de tipo inmunológico (Preclude™, Gore-tex Surgical Membrana, W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA). Esta barrera tiene desventajas que ha limitado su aplicación: no es biodegradable y tiene pobre adherencia tisular, por lo que requiere ser suturada. Además permanece como cuerpo extraño por tiempo indefinido, con la posibilidad de producir por sí misma infección o adherencias.

Celulosa regenerada por oxidación (ORC). En esencia, se trata de un parche de rayón que ha sido tratado con tetraóxido de nitrógeno (Interceed®. [TC7], Ethicon, Somerville, NJ, USA). Esta membrana es biodegradable después de 28 días de su aplicación. En varios estudios prospectivos multicéntricos controlados, se ha demostrado que disminuye la extensión y severidad de las adherencias de neoformación (Wiseman, 1994).

Ácido Hialurónico con Carboximetilcelulosa (AH-CMC). Estos dos polisacáridos polianiónicos han sido modificados y combinados en una nueva membrana absorbible (Seprafilm™ Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA). Dicha membrana tiene la ventaja de ser biodegradable, sin toxicidad o reacciones de tipo inmunológico. La membrana se transforma en un gel desde el primer día de haber sido colocada, protegiendo así las áreas traumatizadas durante el tiempo suficiente para que ocurra la re-epitelización. Se reabsorbe dentro de los 28 días que siguen a su aplicación. Además, no requiere suturas y es efectiva aún en presencia de sangre. Los resultados son alentadores, ya que reduce en forma significativa la incidencia, extensión y severidad de las adherencias pos-quirúrgicas, en modelos animales (Beck, 1997). El hialuronato de sodio puede utilizarse también en forma de solución y ha demostrado reducción en las adherencias post-quirúrgicas en animales (Reijnen, 1999).

III. METODOLOGÍA.

3.1 Sujeto experimental.

El presente trabajo se realizó en las instalaciones de la Facultad de Medicina de la UAQ. Se utilizaron 77 Ratas Wistar de 3 meses de edad, indistintamente machos o hembras, sanas y con peso entre 250 y 350 g, procedentes del bioterio de la Facultad de Medicina de la UAQ.

3.2 Mediciones

El estudio se dividió en tres etapas.

En la **primera etapa** se estudiaron 5 grupos de ratas con 7 animales cada uno (n=7). En cada grupo se llevó a cabo un procedimiento quirúrgico diferente con base en los **factores determinantes** para la producción de adherencias post-quirúrgicas:

Grupo A. Despulimiento del intestino delgado

Grupo B. Despulimiento del peritoneo parietal

Grupo C. Isquemia transitoria intermitente

Grupo D. Desección del intestino delgado

Grupo E. Irrigación de la cavidad abdominal con sangre del propio animal.

Al final de esta etapa, se eligió **el factor determinante** que demostró producir mayor número de adherencias peritoneales.

Durante la **segunda etapa**, esta variable se combinó con las otras cuatro restantes, formando así cuatro grupos de 7 animales cada uno (n=7). Como el **factor determinante** que mayor cantidad de adherencias produjo fue el despulimiento del intestino delgado, la combinación de los cuatro grupos quedó de la siguiente forma:

Grupo F. Despulimiento del intestino delgado + Isquemia transitoria intermitente

Grupo G. Despulimiento del intestino delgado + Despulimiento del peritoneo parietal

Grupo H. Despulimiento del intestino delgado + Desección del intestino delgado

Grupo I. Despulimiento del intestino delgado + Irrigación de la cavidad abdominal con sangre del propio animal.

En la **tercera etapa** del experimento se utilizaron las 5 variables o **factores determinantes** en un solo animal, para así formar un grupo de 7 sujetos (n=7).

Grupo J. Donde se realizaron los 5 procedimientos en el mismo sujeto

Por último, se formó un grupo testigo o de falsa cirugía de 7 sujetos (n=7) en el que se efectuaron los siguientes pasos: preparación prequirúrgica, anestesia, rasurado del abdomen e incisión abdominal sin penetración del peritoneo, y por lo tanto, sin la cirugía propuesta. En su lugar, sólo se procedió a cerrar los planos: músculo - aponeurótico y piel en la misma forma y con los mismos materiales que en el resto de los otros grupos.

Grupo K. Grupo testigo, grupo control o de falsa cirugía

Durante la primera etapa se realizó monitorización de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y temperatura rectal en los tiempos pre, trans y post-operatorio inmediato, para lo cual se utilizó un polígrafo marca Grass Instrument Modelo C.O., así como un termómetro de columna de mercurio. No se observaron diferencias significativas en los parámetros mencionados, a excepción de la temperatura que disminuyó medio grado centígrado durante el acto quirúrgico. Es indudable que el conocimiento de dichos parámetros durante el período post-operatorio mediato y tardío resultaría de mucho valor, ya que durante los mismos ocurrieron los decesos del experimento. Sin embargo, por la dificultad para llevarlos a cabo, el estrés agregado por la manipulación de los animales, así como por la necesidad de sedación, se decidió no realizar este tipo de monitorización en las otras dos etapas. Por otro lado,

en todos los grupos y subgrupos se llevó a cabo de manera uniforme la preparación preoperatoria, los cuidados transoperatorios, así como el seguimiento posquirúrgico y necropsia como se describe a continuación:

3.3 Técnica quirúrgica:

Los campos quirúrgicos, los guantes de cirujano y el instrumental quirúrgico utilizado, se encontraba limpio, pero no estéril. En estas condiciones se procedió a:

- i. Identificación y registro del peso del animal.
- ii. Aplicación de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, a dosis de 45 mg x kg de peso corporal.
- iii. Rasurado del vientre.
- iv. Sujeción en la tabla de operación.
- v. Incisión media, supra-infra-umbilical de aprox. 4 cm, a través de todos los planos de la pared abdominal vigilando la hemostasia, hasta penetrar en la cavidad.
- vi. Localización del ciego, exteriorización del intestino delgado hasta el asa fija.
- vii. Despulimiento del intestino delgado. Para este propósito se utilizó una gasa seca, recortada de tal forma que ocupara una superficie de 4x4cm aproximadamente y doblada sobre sí misma hasta quedar como un pequeño glóbulo compacto que pudiera ser sujeto por una pinza de hemostasia. El despulimiento se llevó a cabo desde la válvula ileocecal hasta la unión yeyuno - duodenal. Esta maniobra, debe realizarse cuidando en todo momento de no perforar intestino, el propósito es únicamente dejar la superficie serosa con zonas puntiformes sangrantes. Al iniciar el despulimiento se encontró que se levanta una fina capa de serosa en una o varias líneas separadas semejando hilos de una prenda que se está descosiendo. Tirando con suavidad de estos "hilos" de serosa, el despulimiento se lleva a cabo en la forma menos traumática posible.
- viii. Despulimiento del peritoneo parietal, mediante la introducción de un dedo cubierto con gasa a través de la herida para presionar y raspar la mayor parte de la superficie interna de la pared anterolateral del abdomen.
- ix. Localización, disección y pinzamiento intermitente de la arteria mesentérica superior, utilizando para este propósito un hilo de seda calibre "0", el cual fue pasado

alrededor de los vasos mesentéricos y ambos extremos del material de sutura fueron introducidos en una sonda de nelaton cortada, de esta forma, la sonda podía ser deslizada sobre los hilos hasta estrangular los vasos mesentéricos, con la suficiente fuerza para detener su flujo, pero sin lesionarlos. El deslizamiento de la sonda en sentido contrario, liberó la presión sobre los vasos mesentéricos y el flujo sanguíneo fue restablecido. Con esta maniobra, se logró suspender la irrigación del intestino delgado por lapsos de 30 segundos y liberar nuevamente la arteria por otros 30 en forma intermitente durante cuatro ciclos completos.

x. Para la desecación, con las asas intestinales expuestas bajo la luz de las lámparas quirúrgicas, se utilizó una secadora de pelo, la cual fue colocada a una distancia de 30 cm del intestino delgado exteriorizado y se mantuvo encendida durante 20 minutos en la velocidad más baja. De tal forma que el aire caliente ocasionara desecación sin cambios importantes en la temperatura de los animales. Al término del tiempo establecido, el intestino delgado se introdujo nuevamente a la cavidad peritoneal.

xi. Antes del cierre se procedió a irrigar la cavidad abdominal con 2 décimas de mililitro de sangre obtenida por punción directa de la vena cava con jeringa de insulina.

xii. Por último, el cierre de la pared abdominal se realizó en dos planos: el primer plano (peritoneo -músculo- aponeurótico), con Nylon 4-0, y segundo, (piel) con seda 000.

Una vez terminado el acto quirúrgico, se procedió a tomar el registro del tiempo total de cirugía, como indicador de la dificultad o facilidad de elaboración del modelo, y el sujeto de estudio pasó a su caja, donde continuaron los cuidados postoperatorios.

Durante los 30 días siguientes, los animales fueron alimentados *ad libitum* con Nutricubos (Purina).

Tomando en cuenta que el daño producido al peritoneo durante el trauma quirúrgico, es regenerado por el organismo dentro de los primeros 7 días (Rafferty, 1973), el tiempo de observación teórico podría haberse fijado en un plazo lo

suficientemente amplio para cubrir dichos límites. Sin embargo, asumiendo las investigaciones de Bakkum et al. (1996), quien demostró que la actividad del tPA continuaba en cifras por arriba de la basal aún después de haber transcurrido un mes de la lesión quirúrgica, se decidió utilizar este criterio para el presente estudio, de tal modo que se observaron los animales durante un mes, dando tiempo a la integración de angiogénesis y formación de adherencias más firmes.

Treinta días después de la cirugía, se procedió en todos los grupos, a realizar la necropsia.

Las variables de respuesta fueron registradas, a través de los siguientes pasos:

- i. Sacrificio de las ratas con técnica de desnucamiento.
- ii. Retiro de los puntos anteriores y apertura cuidadosa de la cavidad abdominal, con revisión detallada del estado de la herida.
- iii. Apertura cuidadosa del peritoneo parietal para no desprender o modificar las adherencias formadas, y para no dañar los posibles órganos adheridos a la incisión quirúrgica. En ocasiones fue necesario realizar incisiones por vías alternas (generalmente pararectal) para abordar la cavidad sin desprender adherencias firmes entre los órganos intra - abdominales y la pared anterior del peritoneo.
- iv. Exteriorización de las asas intestinales y corte en bloque del intestino delgado, desde la unión duodeno-yeyunal, hasta la válvula ileocecal. Cuando fue necesario, el bloque comprendió otros órganos involucrados en el proceso adherencial incluyendo a la misma pared abdominal cuando así lo requería el caso.
- v. Observación macroscópica, registro de la presencia y tipo de adherencias (de acuerdo a la clasificación de Saba), así como la cantidad de intestino delgado involucrado en ellas. Para obtener este último dato, se procedió a medir (medida lineal) con un hilo de seda todas las zonas donde el intestino estaba adherido. Las diferentes longitudes así obtenidas, se transportaron a una regla y las medidas resultantes fueron anotadas para que al final se hiciera la suma de éstas. El resultado así obtenido se comparó con el registro del largo total del intestino.

3.4 Análisis estadístico.

Para conocer la existencia de diferencias significativas entre los resultados de los diferentes grupos, se utilizó la prueba de T de Student para muestras independientes, es decir, se compararon entre sí las posibles combinaciones de pares de procedimientos quirúrgicos. Se tomaron en cuenta sólo los animales que sobrevivieron a los tratamientos y con el total de sobrevivientes se realizó el procedimiento estadístico. Se consideró como significativa aquella diferencia con una $p < 0.05$. Los datos fueron trabajados en un programa computarizado (Statistica w).

IV. RESULTADOS.

Fueron intervenidas quirúrgicamente 77 ratas divididas en once grupos (identificados desde la letra **A** a la letra **K**). El experimento se dividió en tres etapas:

Etapa 1, con 5 grupos de animales (incluye del grupo **A** al grupo **E**)

Etapa 2, con 4 grupos de animales (incluye del grupo **F** al grupo **I**)

Etapa 3, con 2 grupos de animales (incluye del grupo **J** al grupo **K**)

Primera etapa n = 35

En cada grupo de 7 animales se llevó a cabo uno de los siguientes procedimientos quirúrgicos:

- A.** Despulimiento intestinal
- B.** Despulimiento del peritoneo parietal
- C.** Isquemia transitoria intermitente
- D.** Desección del intestino delgado
- E.** Irrigación de la cavidad abdominal con sangre del propio animal

Mortalidad. De los cinco grupos, el **D**, que corresponde a desección del intestino delgado, demostró tener la mortalidad más alta con 4 animales muertos (57.1%). En 3 de ellos no se logró especificar la causa de la muerte, únicamente en uno se encontró vasoespasma severo en los cortes histopatológicos. En el grupo **A**, donde se llevó a cabo el despulimiento intestinal, se observó fallecimiento de un animal durante el período postoperatorio mediato (14%), sin encontrar una causa intraabdominal en la necropsia. En los grupos restantes **B**, **C**, y **E**, no se presentaron muertes (ver tabla 1).

Tabla 1.
Mortalidad de animales en estudio. Primera etapa.

Grupo	N° Animales	Muertos	%
A	7	1	14
B	7	0	0
C	7	0	0
D	7	4	57.1
E	7	0	0

Adherencias. El grupo **A** demostró ser el único en donde se observaron adherencias en todos los sujetos vivos, que corresponde al 100% del total de animales. Le siguió el grupo **C**, con 28.5%. En los grupos **B** y **E**, solo un animal por grupo formó adherencias, que equivale al 14.2% y por último, en el grupo **D** no se observaron adherencias (ver tabla 2).

Tabla 2.
Presencia de adherencias en los grupos de la primera etapa.

Grupo	N° Animales	Adherencias	%
A	6	6	100
B	7	1	14.2
C	7	2	28.5
D	3	0	0
E	7	1	14.2

Extensión. En este punto, el único grupo que mostró adherencias extensas fue el **A**, donde el promedio de intestino involucrado fue de 32.25 centímetros, que corresponde al 26.1 % de la longitud total del intestino. (grado 2 de la clasificación de Vipond, ya descrita). En los otros grupos donde alguno de los sujetos presentó adherencias, en aproximadamente el 1% del área tratada, éstas fueron puntiformes (ver tabla 3).

Tabla 3.

Extensión de adherencias en los animales sobrevivientes en los grupos de la primera etapa.

Grupo	N° Animales	χ longitud intestino total	χ longitud intestino involucrado	% longitud intestino involucrado
A	6	123.1	32.25	26.1
B	7	104.9	0.7	0.66
C	7	121.0	1.25	1.06
D	3	113	0	0.0
E	7	107.0	0.5	0.46

Firmeza. En todos los casos, donde se observaron adherencias, estas pertenecieron a la clasificación II y III de Saba (1996) ya descrita.

Estructuras involucradas. En el grupo A, las adherencias involucraron diversas estructuras, como: intestino delgado a intestino delgado, intestino delgado a pared abdominal, intestino delgado a otros órganos y otros órganos a pared abdominal. En el único espécimen del grupo B que formó adherencias, el órgano involucrado fue el epiplón mayor, adherido a la herida quirúrgica.

El mismo fenómeno se observó en los dos animales del grupo C, aunque en uno de ellos, además de adherirse el epiplón a la herida quirúrgica, también se observó una adherencia puntiforme de una asa de intestino delgado a otra. El único animal del grupo E en donde se observaron adherencias, las estructuras participantes fueron: intestino delgado a pared abdominal, retroperitoneo a intestino delgado e intestino delgado a epiplón (ver tabla 4).

Tabla 4.

Órganos involucrados en el proceso adherencial en los grupos de la primera etapa.

Grupo	n°Animales	Int- int	Int-par	Int -otro org	Otro org- pared
A	7	si	si	si	si
B	7	no	no	no	si
C	7	si	no	no	si
D	7	no	no	no	no
E	7	no	no	si	no

Segunda etapa. n = 28

De los cinco procedimientos quirúrgicos anteriores, se eligió el que demostró ser generador del mayor número de adherencias, en este caso, el *despulgimiento intestinal* (grupo **A**). Éste se combinó con los otros cuatro procedimientos descritos en la etapa 1 para formar los siguientes grupos:

Grupo F. Despulgimiento del intestino delgado + Isquemia transitoria intermitente

Grupo G. Despulgimiento del intestino delgado + Despulgimiento del peritoneo parietal

Grupo H. Despulgimiento del intestino delgado + Desección del intestino delgado

Grupo I. Despulgimiento del intestino delgado + Irrigación de la cavidad abdominal con sangre del propio animal.

Mortalidad. El grupo que mayor mortalidad presentó fue el **H**, con 4 sujetos (57.1%). Vale la pena resaltar que el procedimiento realizado comprendió la desección del intestino delgado, como en el grupo **D** de la **primera etapa**. De éstos, 2 animales fallecieron a las 4 y 3 horas del período post-operatorio y uno a las 24 horas, sin causa intra-abdominal aparente. El último falleció a los 5 días de post-operatorio y la necropsia reveló distensión severa del intestino delgado. El reporte de anatomía patológica indicó vasoespasmo severo de los vasos mesentéricos.

El otro grupo donde se observó mortalidad fue el grupo **F**, correspondiente al despulgimiento intestinal + isquemia transitoria (2 animales). Uno de los animales falleció en el post-operatorio inmediato sin causa intraabdominal aparente, mientras que en el otro sujeto, se realizó despulgimiento severo en forma accidental con sangrado profuso, el cual ocasionó la muerte.

En los otros dos grupos restantes, **G** e **I**, no se observó mortalidad (ver tabla 5).

Tabla 5 .
Mortalidad de animales en estudio. Segunda etapa.

Grupo	N° Animales	Muertos	%
F	7	2	28.5
G	7	0	0
H	7	4	57.1
I	7	0	0

Adherencias. En los cuatro grupos, la totalidad de animales sobrevivientes formó adherencias (ver tabla 6).

Tabla 6.
Presencia de adherencias en los animales sobrevivientes. Grupos de la segunda etapa.

Grupo	N° Animales	Adherencias	%
F	5	5	100
G	7	7	100
H	3	3	100
I	7	7	100

Extensión. El grupo donde se localizaron las adherencias más extensas fue el grupo F, donde la superficie adherida de intestino delgado fue en promedio de 77 cm. del área tratada, que corresponde a un promedio de 87.7%, mismo que corresponde al grado 4 de la clasificación de Vipond (1990). Tabla 7.

Tabla 7.
Extensión de adherencias en los grupos de la segunda etapa.

Grupo	N° Animales	χ longitud intestino total	χ longitud intestino involucrado	% longitud intestino involucrado
F	5	87.80	77	87.7
G	7	104.57	60.49	56.82
H	3	106.16	51.41	48.4
I	7	103.21	32.18	31.2

Firmeza. En cuanto a este parámetro, todas las adherencias correspondieron, a la clasificación III de Saba (1996).

Estructuras involucradas. Fue en el grupo F, donde las adherencias involucraron un mayor número de estructuras.. En orden de frecuencia le siguió el grupo G . El grupo H y el I presentaron la menor cantidad de estructuras involucradas (ver tabla 8).

Tabla 8.

Órganos involucrados en el proceso adherencial en los grupos de la segunda etapa.

Grupo	N° Animales	Int- int	Int-par	Int -otro org	Otro org- pared	Otro org- Otro Org
F	5	sí	sí	sí	sí	sí
G	7	sí	sí	sí	sí	no
H	3	sí	sí	sí	no	no
i	7	sí	no	sí	sí	no

Al aplicar la prueba de t de Student entre los grupos A y F para los resultados de la variable extensión de adherencias se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $p < .0001$, siendo mayor la extensión en el grupo F.

Tercera etapa. n = 14

Comprende el grupo J (n=7), donde se realizaron los cinco procedimientos quirúrgicos en el mismo sujeto y el grupo K (n=7), como grupo control de falsa cirugía.

Mortalidad. Cuatro sujetos del grupo J fallecieron, dos de ellos durante el período postoperatorio mediato antes de cumplir las 24 horas y dos al segundo día post-operatorio. En todos se observó distensión importante de las asas intestinales y en los cortes histopatológicos se encontró espasmo vascular. En el grupo K sobrevivieron todos los sujetos (ver tabla 9).

Tabla 9 .

Mortalidad de animales en estudio. Tercera etapa.

Grupo	N° Animales	Muertos	%
J	7	4	57.14
K	7	0	0

Adherencias. Se encontraron adherencias en todos los animales sobrevivientes (ver tabla 10).

Tabla 10.

Presencia de adherencias en los animales sobrevivientes. Grupos de la tercera etapa.

Grupo	N° Animales	Adherencias	%
J	3	3	100
K	7	0	0

Extensión. Las adherencias en cuanto a este parámetro tuvieron un promedio de 81.5 que equivale a un porcentaje de 77.6% de la superficie tratada (ver tabla 11). Vale la pena mencionar que en uno de los animales el porcentaje de intestino involucrado fue de un 42.7, lo que aunado a un número menor de sujetos de estudio, influyó en disminuir aparentemente la eficacia del procedimiento.

Tabla 11.

Extensión de adherencias en los grupos de la tercera etapa.

Grupo	N° Animales	χ longitud intestino total	χ longitud intestino involucrado	% longitud intestino involucrado
J	3	106	81.46	77.57
K	7	104.6	0	0

Firmeza. Todas las adherencias correspondieron a la clase III de la clasificación de Saba

Estructuras Involucradas. Al igual que en el grupo F de la segunda etapa, en el grupo J se involucraron diversas estructuras: Hígado, intestino delgado, intestino grueso, bazo, vejiga, pared abdominal y retroperitoneo (ver tabla 12).

Tabla 12.

Órganos involucrados en el proceso adherencial en los grupos de la tercera etapa.

Grupo	N° Animales	Int- int	Int-par	Int -otro org	Otro org- pared	Otro org- Otro Org
J	3	sí	sí	sí	sí	no
K	7	no	no	no	no	no

En el grupo **K** no hubo fallecimientos y no se observaron adherencias.

Al aplicar la prueba de t de Student entre los grupos **F** y **J** para los resultados de la variable extensión de adherencias, no se encontró diferencia estadísticamente significativa con una $p < .05$.

Para finalizar, al aplicar la prueba de t de Student entre los grupos **F** y **K** (grupo sham) para los resultados de la variable extensión de adherencias, se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $p < .0001$, siendo mayor la extensión en el grupo **F**.

V. DISCUSIÓN.

La evolución de las ciencias médicas y en lo que concierne a este tema, los progresos alcanzados en el conocimiento de especialidades como la anestesiología y la farmacología, el desarrollo de técnicas quirúrgicas depuradas con mejor manejo de la asepsia y la antisepsia, así como el apoyo multidisciplinario pre, trans y post-operatorio, han permitido que los procedimientos quirúrgicos abdominales hoy en día se realicen en forma rutinaria y a gran escala. Desafortunadamente lo anterior también ha conducido, en forma paralela e inevitable, al aumento sustancial de pacientes complicados por adherencias peritoneales pos-quirúrgicas (Dunn y Moler 1993). Así, a través del tiempo este evento post-quirúrgico se ha convertido progresivamente en un acontecimiento tan frecuente, que actualmente ocupa ya un lugar significativo entre los padecimientos con alta morbilidad, y que en ocasiones puede terminar con la muerte (Holmdahl, 1997).

No obstante que las adherencias peritoneales post-quirúrgicas han sido descritas desde fechas remotas, se está aún lejos de comprender clara y plenamente todos los detalles de su formación, y en consecuencia, de tener la capacidad para prevenir su desarrollo, y menos aún de tratarlas una vez que se han formado (Gomel et al., 1996). Hasta la fecha, el problema permanece sin solución. Los tratamientos propuestos, según el caso, van desde el conservador no intervencionista, hasta la cirugía temprana. Y cuando el paciente es dado de alta, en ningún momento el cirujano y/o el paciente pueden considerar con certeza que el problema está resuelto; conocen muy bien las posibilidades de un nuevo fracaso.

Los principales obstáculos que han retrasado el avance de este conocimiento, se advierten en la variedad de métodos que se han aplicado para su estudio: desde los diversos modelos animales de experimentación empleados, hasta los procedimientos utilizados para inducir adherencias, o bien, la falta de un sistema de medición objetiva que permita la comparación de resultados entre los diferentes métodos (Harris et al., 1995).

5.1. Animales de experimentación.

Hasta el momento, los modelos para el estudio de las adherencias más utilizados han sido:

En *ratas*. Por medio del cierre de defectos peritoneales con sutura de seda (como cuerpo extraño); abrasión intestinal o cecal por medio del despulimiento utilizando diferentes materiales (gasa, lija, compresas); excisión de la pared músculo-peritoneal (en diferentes formas y extensión); técnicas que combinan más de una variable, como la abrasión cecal y aplicación tópica de metanol al 95%, o la desecación del intestino delgado e instilación de sangre tomada de la cola del animal, o diferentes técnicas para la producción de peritonitis química o bacteriana (Elkins et al, 1984, Harris et al, 1995, Bakkum et al, 1996).

En *conejos*. Con defectos estandarizados de la pared abdominal y abrasión del intestino delgado o del ciego; trauma o devascularización de las trompas uterinas, o la combinación de ambas (Wright et al, 1990, Bouchaert et al, 1990, Holmdahl et al, 1994).

Otras especies de animales han sido utilizadas con menor frecuencia, con técnicas similares a las ya mencionadas (Donald L, 1966)

Son muy escasos los informes que mencionan con detalle el porcentaje de éxito para la formación de adherencias fibrosas en sus modelos experimentales. Más aún, los criterios que se utilizan para evaluarlas difieren tanto, que no permiten un patrón de comparación.

El estudio de la biología molecular, que ha abierto nuevas expectativas para la comprensión de las adherencias peritoneales, ha dejado en claro que el sistema natural más importante contra su formación, es el **sistema activador del plasminógeno tisular (tPA)**. Éste, se encuentra en diferentes proporciones en los órganos, individuos y especies (diZerega, 1997). Lo anterior podría explicar entonces, la variabilidad en incidencia y severidad con que se presentan las adherencias dependiendo del animal o

individuo estudiado. Incluso, podría afirmarse que los modelos animales son predictores pobres de lo que sucede en la clínica.

Sin embargo, la utilización de animales de experimentación resulta indispensable en la investigación de un fenómeno tan complicado como lo es la respuesta inflamatoria del peritoneo, donde la participación simultánea de fenómenos facilitadores o inhibidores; celulares y humorales tanto locales como sistémicos, crean un ambiente imposible de reproducir *"in vitro"*. Con base en lo anterior, es necesario que los investigadores interesados en el tema, estén de acuerdo en la importancia de manejar una sola especie animal para las investigaciones futuras (Holmdahl, 1994). Dado que no existe todavía un consenso nacional o internacional respecto al animal que deba ser empleado, en el presente trabajo fueron utilizadas ratas Wistar que es una especie de experimentación utilizada frecuentemente en investigación por la facilidad de obtención, manejo y mantenimiento (Reijnen, 2002).

5.2. Procedimientos creados para producir adherencias.

A través de los años se han diseñado y publicado un sinnúmero de técnicas quirúrgicas experimentales con la intención de reproducir el complicado evento que concluya en la formación de adherencias peritoneales (Snoj, 1992, 1993, Ar'Rajab 1995). Generalmente, los resultados han alcanzado la meta esperada. Sin embargo, los objetivos han variado en mayor o menor grado, dependiendo de los intereses particulares de cada investigador, quien enfoca su atención a diferentes aspectos del mismo fenómeno, como pueden ser: a) la identificación de los factores que favorecen su aparición, b) el estudio de los múltiples fenómenos celulares y tisulares que ocurren durante el proceso de su formación, c) la aparición de angiogénesis, y d) la aplicación de fármacos o sustancias que impidan o disminuyan su presentación. Lo anterior ha dado origen a técnicas tan diferentes entre sí, que la comparación entre ellas es prácticamente imposible.

El modelo utilizado en el presente estudio, parte del análisis de cinco variables que con mayor frecuencia se presentan durante el trauma quirúrgico: el despulimiento

de la serosa del intestino delgado, despulimiento del peritoneo parietal, colección de sangre en la cavidad peritoneal, desecación del intestino delgado e isquemia intestinal (Christen, 1991).

Durante la **primera etapa** del trabajo se estudió por separado cada una de estas cinco variables, con el propósito de seleccionar la o las variables que manifestaran mayor formación de adherencias. Como ya se mencionó, el grupo **A**, que corresponde al despulimiento intestinal, demostró ser el único grupo donde el total de animales sobrevivientes presentaron adherencias. Este hallazgo coincide con informes anteriores referidos en la literatura mundial, donde el despulimiento intestinal -aplicando diferentes técnicas-, ha sido empleado como única alternativa, o combinado con alguna otra variable, obteniendo resultados positivos (Harris, 1995; Nagler, 1998). Sin embargo, son pocos los trabajos que han descrito mediciones sobre el porcentaje de superficie tratada que desarrolló adherencias, o sobre la severidad de éstas con referencia a una escala conocida (Vipond, 1990; Harris, 1995; Nagler, 1998).

Durante el tiempo dedicado al estudio de las adherencias peritoneales en el bioterio de la Facultad de Medicina de la UAQ, se ha podido constatar que tanto la severidad como la extensión del proceso adherencial -desarrollado por medio de maniobras destinadas a despulir el intestino delgado, a través del raspado de la superficie libre antimesentérica utilizando una gasa-, dependen enormemente de la fuerza o presión particular con que el cirujano en turno lleva a cabo la técnica (Nagler, 1998). De esta forma, el procedimiento es verdaderamente difícil de estandarizar (observación personal). Con base en lo anterior, se decidió modificar la técnica -descrita en el capítulo III, punto vii de la técnica quirúrgica-, y se encontró que es posible desarrollar una técnica estándar sin importar la experiencia quirúrgica o la fuerza del cirujano.

De este modo, en el grupo **A** se obtuvieron adherencias peritoneales en una extensión de 32.25 cm de intestino involucrado, equivalente al 26.1% de la superficie tratada y que corresponde al grado 2 de la clasificación de Vipond (1990). Al comparar este resultado con los 4 grupos de esta misma etapa (ver tabla 3), se observa una

diferencia tan marcada, que por el número de sujetos no permite llevar a cabo una prueba estadística. En este mismo grupo **A** las estructuras involucradas en las adherencias fueron cinco -intestino delgado, mesenterio, hígado, vejiga urinaria y retroperitoneo-, mientras que en los otros grupos, sólo se involucraron una o dos estructuras, a excepción de un animal del grupo **C** donde se observaron tres estructuras participantes en el proceso.

Con respecto a la firmeza de las adherencias, se observó que en todos los casos, estas correspondieron al grupo II de la clasificación de Saba (1996), por lo que no existió diferencia significativa entre las cinco técnicas utilizadas.

Con los resultados de esta **primera etapa**, podríamos concluir que en el grupo **A**, con la técnica quirúrgica propuesta, se satisfacen la mayoría de los puntos señalados en el **Modelo Teórico Anatómico Ideal**. Sin embargo, el porcentaje de intestino involucrado en las adherencias está por debajo del 30%, de tal modo que para aumentar la superficie involucrada, se pensó en la necesidad de combinar el despulimiento intestinal con las otras cuatro variables.

En la **segunda etapa** del experimento, se decidió aumentar la proporción de intestino delgado participante en el proceso adherencial. Así, fue diseñado el grupo **F**, en el cual se agregó la variable isquemia a la técnica de despulimiento del intestino delgado.

Se eligió ésta variable, como resultado de dos consideraciones. En primer lugar, la isquemia corresponde al grupo **C**, que demostró ser el segundo grupo con mayor número de sujetos que formaron adherencias (28.5%), y en segundo término, porque los hallazgos en la literatura han demostrado plenamente cómo este trastorno por sí mismo es capaz de producir adherencias peritoneales (Otamir, 1989). Incluso, algunos autores proponen desistir de reparar aquellos defectos peritoneales que puedan surgir durante un proceso quirúrgico (Bahmanyar et al, 2001). La intención es evitar isquemia, y con ello una menor formación de adherencias (Ellis, 1983; Risberg, 1997; Bahmanyar, 2001).

El grupo **F** así formado, se comparó con las otras tres posibles combinaciones donde el factor común fue el despulimiento de intestino delgado.

Fue posible observar que el grupo **F** -en el cual se realizó simultáneamente despulimiento intestinal + isquemia transitoria intermitente del intestino delgado-, sobresalió por presentar las adherencias más extensas, mismas que ocuparon un promedio de 77 cm. que corresponde al 87.7% del área tratada. Asimismo, constatamos que en forma similar al grupo **A**, en el grupo **F** un número mayor de estructuras participaba en el proceso adherencial. Al aplicar la prueba de T se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de adherencias producidas entre estos dos grupos con una $p < .0001$.

Con los resultados obtenidos, se podría afirmar que la combinación de las dos variables en el grupo **F**, se acerca más al modelo anatómico ideal que el grupo **A**. Quedaba por averiguar si el modelo propuesto era posible mejorar, como podría suponerse al agregar otra u otras de las 3 variables restantes, por lo que se decidió combinar en una tercera etapa, las cinco variables en el mismo sujeto y así establecer el grupo **J**.

Como se apreció en la sección de resultados, al comparar los animales del grupo **F** y los del grupo **J**, el porcentaje de adherencias por área tratada fue mayor en el segundo, aunque al aplicar la prueba de T se encontró que no existe diferencia significativa entre estos dos grupos. El número de órganos involucrados en las adherencias así como su firmeza, fueron iguales. Sin embargo, la mortalidad resultó demasiado elevada en el grupo **J** (grupo **F**=28.5%, grupo **J**=57.1%). El análisis de todos los grupos, registra que en los grupos **D**, **H** y **J**, donde se llevó a cabo la desecación intestinal con la técnica descrita, la mortalidad se elevó significativamente. Lo que demuestra, que es una técnica sumamente agresiva (tal como se realizó en este trabajo) y por lo tanto, no recomendable para futuros experimentos. Los hallazgos en la autopsia de estos animales mostraron vaso espasmo severo que muy probablemente llevó a isquemia intestinal y a la muerte.

La diferencia no significativa en el proceso adherencial entre el grupo **J** con el grupo **F**, más la diferencia significativa en lo que respecta a la mortalidad entre ambos grupos, así como la desventaja de manejar tantas variables en el grupo **J**, en comparación a sólo dos del grupo **F**, dejan en claro la superioridad del grupo **F** como modelo anatómico experimental para la producción de adherencias intestinales.

VI. CONCLUSIONES.

Se considera que el despulimiento intestinal y la isquemia intestinal transitoria intermitente con las técnicas sugeridas en el desarrollo de este trabajo, una vez asociadas producen resultados consistentes, reproducibles, objetivamente evaluables y superiores a otros procedimientos mencionados, de tal forma que se propone como modelo experimental estandarizado para la producción de adherencias peritoneales dado su alcance en la incidencia, extensión, firmeza y órganos involucrados en las adherencias.

Se propone que este modelo experimental sea utilizado en futuros trabajos donde se pretenda estudiar tanto la etiopatogenia y fisiopatología, así como la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas en las adherencias peritoneales post-quirúrgicas.

VII. LITERATURA CITADA

- Andersson REB. 2001. Small Bowel obstruction after appendicectomy. *Br J Surg*; 88: 1387
- Ar'Rajab A, Snøj M, Larsson K, Bengmark L. 1995. Exogenous Phospholipid Reduces Postoperative Peritoneal Adhesions in Rats. *Eur J Surg*; 161: 341
- Bahmanyar ER, Boulvain M, Irion O. 2001. 161 Non-Closure of the Peritoneum During Cesarean Section: Long-Term Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *AmJ Obst Gynecol*; Suppl 185: 125
- Bakkum EA, Emeis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA, Trimbos JB, Trimbos-Kempler TC. 1996. Long-term analysis of peritoneal plasminógeno activator activity and adhesion formation after surgical trauma en the rat model. *Fertil Steril*; 66: 1018
- Beck DE. 1997. The role of Seprafilm™ bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur J Surg*; Suppl 577: 49
- Bevand PG. 1984. Adhesive obstruction. *Ann R Coll Surg Engl*; 66: 164
- Bigatti G, Boeckx W, Gruft L, Segers N, Brosens I. 1995. Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. *Human Reproduction*; 10: 2290
- Bouchaert P, Land JA, Brommer EJP, Emers JJ, Evers JLH. 1990. The impact of peritoneal trauma on intraabdominal fibrinolytic activity, adhesion formation, and early embryonic development in rabbit longitudinal model. *Hum Reprod*; 5: 237
- Bowmman MC, Cooke ID, Lenton EA. 1993. Investigation of impaired ovarian function as a contributing factor to infertility in women with pelvic adhesions. *Hum Repro*; 8: 1654
- Buckman RF, Buckman PD, Hufnagel HV. 1976. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces. *J Surg Res*; 21:67
- Burns JW, Skinner K, Colt J, et al. 1995. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic adic solutions. *J Surg Res*; 59:664
- Byalos RP, Funari VA, Azziz R. 1992. Elevated levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril*; 58: 302
- Chegini N, Simms J, Williams S, Masterson B. 1994. Identification of epidermal growth factor, transforming growth factor- α , and epidermal growth factor receptor in surgically induced pelvic adhesions in the rat and intraperitoneal adhesions in the human. *Am J Gynecol*; 171: 321
- Chmielewski GW, Saxe JM, Dulchavsky SA, Diebel LM, Bailey JK. 1992. Fibrin gel limits intra-abdominal adhesion formation. *Am Surg*; 58: 590

- Christen D, Buchmann P. 1991. Peritoneal Adhesions after Laparotomy: prophylactic Measures. *Hepato-Gastroenterol*; 38: 283
- Colasante DA, Au FC, Swell HW, Tyson RR. 1981. Prophylaxis of adhesions with low frequency sound. *Surg Gyn Obst*; 153: 357
- Diamond MP, Hershlag A. 1990. Adhesion formation / reformation. *Prog Clin Biol Res*; 358: 23
- diZega GS. 1992. The peritoneum: postsurgical repair and adhesion formation. In Tock JA, Murphy AA, Jones HW eds. *Female reproductive surgery*. Boston: Williams and Wikins: 2-18.
- diZerega GS. 1997. Biochemical Events in Peritoneal Tissue Repair. *Eur J Surg: suppl* 577: 10
- diZerega GS. 1994. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril*; 61: 219
- Donald L. 1966. Serosal integrity and intestinal adhesions. *Surgery*; 60: 1009.
- Dunn RC, Mohler M. 1993. Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res*; 54: 242
- Dunn RC, Mohler M. 1991. Formation of adhesions after surgical injury and their prevention with tissue-type plasminogen activator in a rabbit pelvic model. *Infertility*; 13: 103
- Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, et al. 1984. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat I. *Fertil Steril*; 91:926.
- Ellis H. 1997. Clinical Significance of Adhesions : Focus on Intestinal Obstruction. *Eur J Surg, suppl* 577: 5
- Ellis H. 1983. Prevention and Treatment of adhesions. *Infect in Surg*; November: 803
- Falk N, Holmdahl I, Halvarsson M, Larsson K, Lindman B, Bengmark S. 1998. Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *British J Surg* ; 85: 1153
- Gevin AS, Puckett CL, Silver D. 1973. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg*; 125: 80
- Gimbel ML, Chelius D, Hunt T, Spencer EM. 2001. A Novel Approach to Reducing Postoperative Intraperitoneal Adhesions Through the Inhibition of Insulinlike Growth Factor I Activity. *Arch Surg*; 136: 311
- Glucksman DL. 1966. Serosal integrity and intestinal adhesions. *Surgery*; 60(5): 1009
- Gomel V, Urman B, Gurgan T. 1996. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Rep Med*; 41: 35

- Gutierrez-Samperio C. 2000. El modelo experimental en cirugía Cir Gen; 22: 272
- Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. 1988. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. J Clin Endocrinol Metab; 66: 1044
- Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. 1995. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. Surgery; 117: 663
- Hershlag A, Otterness IG, Bliven MI, Diamond MP, Polan ML. 1991. The effect of interleukin-1 on adhesion formation in the rat. Am J Obstet Gynecol; 165: 771
- Hofstetter SR. 1981. Acute adhesive obstruction of the small intestine. Surg Gyn Obst; 152: 143
- Holmdahl L, Al-Jabreen M, Risberg B. 1994. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in Rats and Rabbits. Eur Surg Res; 26: 248
- Holmdahl L, Eriksson E, Rippe B, Risberg B. 1996. Kinetics of transperitoneal t-PA absorption. Fibrinolysis; 10: 1
- Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, Ellis H. 1997. Adhesions: Pathogenesis and Prevention-Panel Discussion and Summary. Eur J Surg; Suppl 577:56
- Holmdahl L. 1997. The Role of Fibrinolysis en Adhesion Formation. Eur J Surg; Suppl 557: 24
- Kovacs EJ, Brock B, Varesio L, Young HA. 1989. IL-2 induction of IL-1 β mRNA expression in monocytes: Inhibition by agents which block second messenger pathways. J Immunol; 143: 3532
- Kovacs EJ, Brock B, Silber IE, Neuman JE. 1993. Production of fibrogenic cytokines by interleukin-2-treated peripheral blood leukocytes: Expression of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor B chain genes. Obstet Gynecol; 82: 29
- Kramer K, Senninger N, Herbst H, Probst W. 2002. Effective Prevention of Adhesions With Hyaluronate. Archives Surgery; 137: 278
- McBride WH, Mason K, Withers HR, Davis C. 1989. Effect of interleukin-1, inflammation and surgery on the incidence of adhesion formation and death after abdominal irradiation en mice. Cancer Res; 49: 169
- Menzies D, Ellis H. 1990. Intestinal obstruction for adhesions – how big is the problem?. Ann R Coll Surg Engl; 72: 60
- Menzies D, Ellis H. 1989. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. J R Soc Med; 82: 534

- Menzies D, Willis H. 1989. Intra-abdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J Royal Soc Med*; 82: 534
- Menzies D. 1992. Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention *Ann Surg*, 24 (part 1): 29
- Menzies D. 1990. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice (review). *Ann R Coll Surg Engl*; 75:147
- Menzies D. 1993. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice (review). *Ann R Coll Surg Engl*; 72:60.
- Myhre-Jensen O, Larsen SB, Austrup T. 1969. Fibrinolytic-activity in serosal and synovial membranes. *Arch Pathol*; 88: 623
- Nagler A, et al. 1998. Halofuginone – an Inhibitor of Collagen Type I Synthesis-Prevents Postoperative Formation of Abdominal Adhesions. *Am Surg*; 227: 575
- Nishimura K, Nakamura RM, diZerega Gs. 1983. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res*; 34: 219
- Nishimura K, Shimanuki T, diZerega G S. 1984. Ibuprofen in the prevention of experimentally induced postoperative adhesions. *The Am. J.Med*; 13: 102
- Otamiri T, Tagesson C. 1989. Rol of Phospholipase A2 and Oxygenated Free Radicals in Mucosal Damage After Small Intestinal Ischemia and Reperfusion. *Am J Surg.*; 157: 562
- Raffensperger EC. 1966. Apéndice. En: Bockus HL. *Gastroenterología* 2a ed. Tomo II Barcelona: Salvat: 1141
- Rafferty AT. 1981. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. *Eur Surg Res*;13: 397
- Rafferty AT. 1973. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat*; 115: 379
- Raines EW, Dower SK, Ross R. 1989. Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells es due to PDGF-AA. *Science*; 243: 393
- Randy M, Brändström A. 1988. Biological control of tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis. *Enzyme*; 40: 130
- Ray Nf, Larsen JW, Stillman Rj, Jacobs RJ. 1993. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg gynecol Obstet*; 176: 271

Reijnen M, Meis J, Postma VA, Van Goor H. 1999. Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions by a hyaluronate based solution in rat peritonitis model. *Arch Surg*; 134: 997

Reijnen MPJ, van Goor H, Kalk P, Hedgren M, Holdajl L. 2001. Sodium Hyaluronate Increases the Fibrinolytic Response of Human Peritoneal Mesothelial Cells Exposed to Tumor Necrosis Factor (alpha). *Surgery*; 136: 291

Reijnen, MMPJ, Holmdahl L, Kooistra T, Falk P, Hendriks T, van Goor H. 2002. Time course of peritoneal tissue plasminogen activator after experimental colonic surgery: effect of hyaluronan-based antiadhesive agents and bacterial peritonitis. *Br J Surg*; 89: 103

Renz H, Schmidt A, Hofmann P, Amann S, Gemsa D. 1993. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, eicosanoid, and hydrogen peroxide release from macrophages exposed to glove starch particles. *Clin Immunol Immunopathol*; 68: 21.

Risberg B. 1997. Adhesions: Preventive Strategies. *Eur J Surg.* : suppl 577 : 32

Rodriguez FJ. 1990. Symposium sobre obstrucción intestinal. *Fisiología de la obstrucción intestinal. Cirugía y Cirujanos*; 57: 89

Rosenberg SM. 1992. Cirugía sin adherencias. *Infectología*; 12: 691

Saba A, Kaidi A, Godziachvili V, Dombi G, Dawe E, Libcke J, Siva Y. 1996. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. *Am Surg*; 62: 569

Scott-Coombes DM, Vipond MN, Thompson JN. 1993. General surgeons attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions [current practice]. *Ann R Coll Surg Engl*; 75: 123

Segesser L, Jornod N, Faidutti B. 1987. Repeat sternotomy after reconstruction of the pericardial sac with glutaraldehyde-preserved equine pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 93: 616

Sheppard BB, De Virgilio C, Bleiweis M, Milliken J, Robertson J. 1993. Inhibition of intra-abdominal adhesions: Fibrin glue in a long term model; 59: 786

Snoj M, Ar'Rajab A, Ahrén B, Bengmark S. 1992. Effect of phosphatidylcholine on postoperative adhesions after small bowel anastomosis in the rat. *Br J Surg*; 79: 427

Snoj M, Ar'Rajab A, Ahrén B, Larsson K, Bengmark S. 1993. Phospholipase-resistant phosphatidylcholine reduces intra-abdominal adhesions induced by bacterial peritonitis. *Res Exp Med*; 193: 117

Stewardson RH., Bombeck T, Nyhus LM. 1978. Critical Operative Management of Small Bowel Obstruction. *Ann Surg*; 187: 189

- Stone K. 1993. Adhesions in gynecologic surgery. *Gyn Surg Endos*; 5: 322
- Stovall TG, Elder RF, Ling FW. 1989. Predictors of pelvic adhesions. *J Repro Med*; 34: 345
- Sulaiman H et al., 2001. Presence and Distribution of Sensory Nerve Fibers in Human Peritoneal Adhesions. *Ann Surg*; 234: 256
- Tanhiphat C, Prasopsunti K. 1987. Adhesive small bowel obstruction. A review of 321 cases in Thai Hospital. *Am J Surg*; 154: 286
- van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen MEE, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel J. 2001. Glove Powder promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth. *Br J Surg*; 88: 1258
- Vipond M, Whawell S, Thompson J, Dudley H. 1990. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet*; 335: 1120
- Vrijland W, et al. 2002. Fewer intraperitoneal Adhesions With Use of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose Membrane: A Randomized Clinical Trial. *Advances in Surgical Technique*; 235: 193
- Walker JR, Smith MJH, Ford-Hitchinson AW. 1976. Anti-inflammatory drugs, prostaglandins and leukocyte migration. *Agents Actions*; 6: 602
- Wiseman D. 1994. Polymers for the prevention of surgical adhesions. In: Domb AJ. Ed. *Polymeric site-specific pharmacotherapy*. New York: John Wiley: 370
- Wright GW, Ooi CE, Weiss J, Wisbach P. 1990. Purification of a cellular (granulocyte) and extracellular (serum) phospholipase A2 that participate in the destruction of E. coli in rabbit inflammatory exudates. *J Biol Chem*; 265: 6675.
- Xu X, Rivkind A, Pappo O, Pikarsky A, 2002. Levi-Schaffer F. Role of Mast Cells and Myofibroblasts in Human Peritoneal Adhesion Formation. *Ann Surg*; 236: 593
- Zühlke HV, Lorenz EMP, Straub EM, Savvas V. 1990. Pathophysiologie und Klassifikation von Adhäsionen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir*; 345: 1009

VIII. APÉNDICES

8.1 Glosario de abreviaturas.

Abreviatura	Significado
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
TGF- β	Factor beta de crecimiento transformante
IL-1	Interleucina uno
IL-2	Interleucina dos
IL-6	Interleucina seis
tAP	Sistema activador del plasminógeno tisular
uAP	Sistema activador del plasminógeno semejante a la urokinasa
PAI-1	Inhibidor del sistema activador del plasminógeno tipo uno
PAI-2	Inhibidor del sistema activador del plasminógeno tipo dos
FNT- α	Factor de necrosis tumoral alfa
AINES	Anti-inflamatorios no esteroideos
FCI-1	Factor de crecimiento parecido a la insulina uno
PT	Proteína transportadora
PTFCI	Proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina
PTFCI-1	Proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina uno
PTFCI-4	Proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina cuatro
AH-ASF	Ácido Hialurónico con amortiguador de solución salina fosfatada
ePEFE	Tetrafluoroetileno expandido
ORC	Celulosa regenerada por oxidación
AH-CMC	Ácido hialurónico con carboximetilcelulosa