

Inhibición de la formación de adherencias intraperitoneales postoperatorias con polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica en modelos de roedores

M.C. Luis Felipe Ortega-Beltrán*

Hospital Militar Regional de Puebla, Puebla.

RESUMEN

Introducción. Los problemas asociados con adherencias intraabdominales postoperatorias, son el dolor pélvico crónico (20-50%), obstrucción intestinal (49-74%) y la infertilidad (15-20%); la mortalidad relacionada con adherencias intraperitoneales postoperatorias varía de entre 6% a 11%, y se le atribuye a complicaciones secundarias, obstrucción intestinal, tratamiento y procedimiento de adherenciólisis como tal.

Método. Se tomaron como muestra de estudio ratas Wistar hembras, advirtiendo tres grupos de nueve elementos, los cuales se preparan para celiotomía media abdominal, con previa anestesia con pentobarbital a 50 mg/kg/dosis intraperitoneal, rasurando región abdominal, asepsia y antisepsia para realizar celiotomía media, identificando ciego, apéndice cecal, ilion terminal y colon ascendente, para proceder friccionar con una gasa seca el ciego e ilion terminal; lavando la cavidad abdominal con polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica a cada grupo correspondiente. Se introducen asas intestinales para cerrar cavidad abdominal con polipropileno 6/0, súrgete continuo, reexplorándolas y sacrificándolas para identificar el efecto de la inhibición en la formación de adherencias intraperitoneales postoperatorias con el uso de polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica, y/o describir la formación de adherencias intraperitoneales postoperatorias a los tres, siete y 21 días posteriores al uso de polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica.

Resultados. El polietilenglicol inhibe la formación de adherencias intraperitoneales en 77.7%, la mitomicina en 44.5% y la solución salina isotónica en 11.2%.

Conclusiones. El polietilenglicol disminuye la formación de adherencias intraperitoneales postoperatorias.

Inhibition of postoperative intraperitoneal adhesions with polietilenglycol, mitomycin and isotonic saline solution in model rodent

SUMMARY

Background. The problems associated to adhesences postoperative intraabdominals are the pain pelvic chronic (20-50%), obstruction intestinal (49-74%) and the infertility (15-20%), mortality is related to different postoperative intraperitoneal adhesences of among 6% to 11% and is attributed to the secondary complications, to the intestinal obstruction, to their treatment and the adherenciólisis procedure like such.

Method. Having like sample of study female wistar rats, noticing three groups of nine elements which got ready for abdominal half celiotomy with previous anesthesia with pentobarbital to 50 mg/kg/ intraperitoneal dose, shaving abdominal region, asepsis and antisepsis to carry out half celiotomy, identifying blind, appendix cecal, terminal ilion and upward colon, to proceed have friction with a dry gauze the blind man and terminal ilion, washing the abdominal cavity with polietilenglycol, mitomycin and isotonic saline solution to each corresponding group. Intestinal handles are introduced to close abdominal cavity with polipropileno 6/0 continuous surgete. Exploring and sacrificing them to identify the effect of the inhibition in the formation of postoperative intraperitoneal adhesences with the polietilenglycol use, mitomycin and isotonic saline solution and/or to describe the formation, of postoperative intraperitoneal adhesences to the three, seven and later 21 days to the use of polietilenglycol mitomycin and isotonic saline solution.

Results. The polietilenglycol inhibits the formation of intraperitoneal adhesences in 77.7%, the mitomycin in 44.5% and the isotonic saline solution in 11.2%.

Conclusions. The polietilenglycol diminishes the formation of postoperative intraperitoneal adhesences.

Palabras clave: adherencias intraperitoneales postoperatorias, mitomicina, solución salina isotónica.

Key words: Intraperitoneal postoperative adhesences, mitomycin, isotonic saline solution.

* Residente de tercer año de la especialidad de Cirugía General en el Servicio de Cirugía del Hospital Militar Regional de Puebla.

Correspondencia:

M.C. Luis Felipe Ortega-Beltrán

Av. Independencia 2507. Col. Francisco I. Madero. Atlixco, Puebla. Correo electrónico: ortegamc01@hotmail.com

Recibido: Agosto 14, 2004.

Aceptado: Diciembre 10, 2004.

Introducción

Los esfuerzos realizados para la prevención de las adherencias intraabdominales se han hecho cada día mayores, debido a la gran morbilidad y a los altos costos que conllevan.¹

Teniendo en cuenta que la cirugía abdominal y pélvica son uno de los principales predisponentes para la formación de adherencias, el objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los eventos fisiopatológicos que llevan a su formación, de los métodos utilizados para su prevención y de lo que se vislumbra hacia el futuro en este aspecto.¹

Las adherencias intraabdominales son bandas fibróticas anómalas de diverso grado y rigidez, que conectan superficies de tejidos que normalmente se encuentran separados en la cavidad peritoneal. También se encargan de localizar la reacción inflamatoria cuando hay infección o cuerpo extraño, y transportan oxígeno al tejido isquémico en caso de fallas en la técnica quirúrgica de una anastomosis intestinal.

La edad de las pacientes que consultan por bridas sintomáticas varía entre los 25 y 50 años, y es más frecuente en mujeres de raza negra; pueden presentarse hasta en 97% de las pacientes que se les ha realizado cirugía pélvica, y de éstas, 3-6% requieren de manejo quirúrgico por obstrucción o dolor.^{1,2}

De las pacientes que se les realiza adherensiólisis por dolor, 60% a 90% presentan mejoría sintomática, pero posteriormente reaparecen síntomas atribuibles a éstas en 30% de los casos.

Los principales problemas asociados con adherencias intraabdominales posquirúrgicas son dolor pélvico crónico (20-50%), obstrucción intestinal (49-74%) e infertilidad (15-20%).

La mortalidad relacionada con las bridas sintomáticas varía entre 6% a 11%, y se le atribuye a complicaciones secundarias, obstrucción intestinal, tratamiento y procedimiento de adherensiólisis como tal.

La principal causa de adherencias es la cirugía previa (70 a 95%), siendo las cirugías más implicadas las realizadas por peritonitis generalizada, adherensiólisis, endometriosis y tumores ginecológicos. De 5 a 9% de las bridas son de origen congénito, y menos de 1% son idiopáticas.^{1,2}

Las adherencias o bridas son bandas de tejido fibroso que conectan órganos intraabdominales entre sí o con la pared abdominal. Están constituidas por fibras de colágeno, alineadas paralelamente al eje longitudinal de las adherencias; estas fibras proveen al tejido neoformado de fuerza para resistir estiramientos, movimiento normal de la cavidad peritoneal y peristaltismo.

Las adherencias son una entidad de significancia clínica porque son uno de los principales factores que aumentan la morbilidad y mortalidad posquirúrgica.

En el terreno de la cirugía general y la ginecoobstetricia, las complicaciones de las adherencias incluyen dolor pélvico crónico (20-50%), obstrucción del intestino delgado (49-74%), obstrucción intestinal en pacientes con cáncer de ovario (22%) e infertilidad debido a complicaciones de la trompa de Falopio, ovario y útero (15-20%).¹⁻³

Durante la formación de adherencias, la cicatrización del peritoneo comenzó a epitelizarse simultáneamente mediante la siembra de islas de células mesoteliales y no en forma gradual a partir de los bordes, como ocurre en la cicatrización de las heridas en la piel.²

Cuando hay lesión peritoneal, existe reacción inflamatoria inicial, la cual puede ser desencadenada por cirugía o infección bacteriana, radiación, reacciones alérgicas, lesión química o tisular, y posteriormente puede haber secreción de exudado inflamatorio y depósito de fibrina.

Las células mesoteliales normales lisan los depósitos de fibrina mediante la enzima activadora del plasminógeno (AP), cuya actividad es importante en la prevención de la formación de adherencias.

La lesión tisular también genera liberación del inhibidor 1 y 2 del activador del plasminógeno (IAP1, IAP2) a partir de células inflamatorias, mesoteliales y endoteliales, lo que ocasiona pérdida de la actividad de AP.

La producción de IAP1 e IAP2 es medida por citocinas, las cuales se encuentran elevadas en el líquido peritoneal con posterioridad a la lesión. Entre las citocinas que desempeñan este papel se encuentran TNF, IL-1 e IL-6, como lo corroboró Saba al medir los niveles séricos de citocinas en pacientes. La inhibición de AP produce que el plasminógeno no se transforme en plasmina, y al no estar presente ésta, la fibrina no se degrada.²⁻⁵

Alí demostró que el TGF-B1 tiene un papel primordial en la formación de adherencias por ser un potente mitógeno quimiotrayente y factor estimulante de las colonias de fibroblastos. La sobreexpresión de éste puede exacerbar la formación de adherencias. Cabe mencionar que el TGF-B1 se sobreexpresa principalmente cuando hay peritonitis, exacerbando la formación de adherencias peritoneales.³⁻⁶

La prevención fisiológica determinada mediante la recuperación de la actividad de AP ocurre de tres a cuatro días poslesión, lo que conduce a la lisis de fibrina y cicatrización del tejido libre de adherencias. La depresión prolongada de la actividad fibrinolítica permite la organización y formación de adherencias permanentes. Por último, los depósitos fibrinosos se convierten en tejido fibroso, mediante invasión de fibroblastos, actividad de factores de crecimiento que favorecen la angiogénesis, depósito y maduración del colágeno y permanencia de las adherencias.³⁻⁷

La tasa de prevalencia de adherencias posquirúrgicas alcanza cifras hasta de 90% después de cirugías ginecológicas mayores, y de 67 a 100% posterior a cirugías abdominales. En 1994, en Estados Unidos de Norteamérica, se realizaron estudios para evaluar los procedimientos de adherensiólisis. El costo total de estos procedimientos fue de 1.33 mil millones de dólares. Los costos de adherensiólisis fueron de 764 millones de dólares, y combinados con otros procedimientos alcanzaron 561.9 millones de dólares.³⁻⁸

Se han empleado varios agentes para tratar de disminuir la formación de adherencias. Entre las distintas sustancias empleadas se encuentran cristaloides, halofuginona, fibras de polipropileno, azul de metileno, celulosa regenerada, hia-

luronato de sodio, ácido hialurónico, galactolípidos, además de fármacos y hormonas como piroxicam, ketorolaco, tolmetín, heparina y óxido nítrico.^{9,10}

De forma predictiva, se han considerado marcadores biológicos de formación de adherencias posquirúrgicas, como concentraciones de IL-1 y TNF- β , así como marcadores histológicos del peritoneo, principalmente activadores o inhibidores del plasminógeno.

El polietilenglicol (PEG) es un polímero no iónico, soluble en agua, que causa poca desnaturalización de proteínas mientras va induciendo precipitación a una discreta concentración de PEG para una proteína dada.¹¹

Esta propiedad, junto con su calor de disolución bajo y periodo de equilibrio corto, hace que el PEG sea un reactante útil para el fraccionamiento de proteínas. La máxima precipitación de proteínas se alcanza con una concentración final de PEG a 30%. La mitomicina es un inhibidor de la síntesis del ADN, de la división nuclear y de la proliferación de las células cancerosas; es un antibacteriano para bacilos Gram positivos, Gram negativos y bacilos ácido-alcohol resistentes.¹²

La mitomicina-c es un antibiótico aislado del cultivo de *streptomyces caespitosus* con actividad tumoral, el cual inhibe selectivamente la síntesis del ácido desoxirribonucleico, a elevadas concentraciones del medicamento, también suprime la síntesis celular del ARN y de las proteínas.

No parece haber una absorción apreciable por peritoneo; no va más allá de la lámina propia, pero se sabe que el contacto de la mitomicina-c con superficies serosas causa inflamación, ulceración y licuefacción.

Método

Se realizó un estudio experimental, prospectivo-longitudinal y analítico-comparativo en ratas Wistar, en el Hospital Militar Regional de Puebla, sometiendo a este estudio ratas Wistar hembras, advirtiendo tres grupos de nueve elementos, los cuales se prepararon para celiotomía media abdominal con previa anestesia con pentobarbital a 50 mg/kg/dosis intraperitoneal, rasurando región abdominal, asepsia y antisepsia para realizar celiotomía media, identificando ciego, apéndice cecal, ilion terminal y colon ascendente, para proceder a friccionar con una gasa seca el ciego e ilion terminal, lavando la cavidad abdominal con polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica a cada grupo correspondiente.

Se introducen asas intestinales para cerrar cavidad abdominal con polipropileno 6/0 súrgete continuo, reexplorándolas y sacrificándolas para identificar el efecto de la inhibición en la formación de adherencias intraperitoneales postoperatorias con el uso de polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica y/o describir la formación de adherencias intraperitoneales postoperatorias a los tres, siete y 21 días posteriores al uso de polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica.

Se excluyeron ratas machos y ratas que murieron durante el procedimiento anestésico, transoperatorio y postoperatorio.

Se obtuvieron los siguientes resultados: el polietilenglicol inhibe la formación de adherencias intraperitoneales en 77.7%, la mitomicina en 44.5% y la solución salina isotónica en 11.2%.

Resultados

Los resultados de este estudio permiten identificar el efecto de inhibir la formación de adherencias intraperitoneales con el uso de polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica.

Del grupo de las nueve ratas Wistar que fueron operadas y manejadas con polietilenglicol y sacrificadas a los tres, siete y 21 días, sólo en dos de ellas se observaron adherencias intraperitoneales, mientras que en siete de ellas no se apreciaron adherencias intraperitoneales.

Del grupo de las nueve ratas Wistar que fueron operadas y manejadas con mitomicina y sacrificadas a los tres, siete y 21 días, más de la mitad (55.5%) sí presentaron adherencias intraperitoneales, en tanto que cuatro ratas no presentaron este tipo de adherencias.

Del grupo de las nueve ratas Wistar que fueron operadas y manejadas con solución salina isotónica y sacrificadas a los tres, siete y 21 días, sólo en un caso no se observaron adherencias intraperitoneales; sin embargo, en su mayoría (88.8%) sí se observaron adherencias intraperitoneales.

El análisis estadístico mostró que sí existe la suficiente evidencia de que el polietilenglicol tiene un efecto superior en la inhibición de la formación de adherencias intraperitoneales, en comparación con la mitomicina y la solución salina isotónica, por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se acepta la hipótesis alternativa en 95% de confianza.

Con esta información se alcanzaron los objetivos generales y específicos en 100%, dando respuesta a la pregunta del planteamiento del problema.

Discusión

De acuerdo con lo reportado en la literatura científica, Okayama (1988) demostró que el polietilenglicol disminuía las adherencias retroesternales por medio del factor mecánico de barrera. Por su parte, Negelschmidt reportó, en el mismo año, haber logrado disminuir las adherencias intraperitoneales en 85% si se aplicaba polietilenglicol, en una concentración a 50% al tercer día de la cirugía abdominal.³

Los resultados del presente estudio indican que el polietilenglicol inhibe la formación de adherencias intraperitoneales en 77.8%, lo que resulta acorde con lo reportado por Okayama y Negelschmidt.

Conclusiones

Los resultados de este estudio permiten identificar el efecto de inhibir la formación de adherencias intraperitoneales con el uso de polietilenglicol, mitomicina y solución salina isotónica.

Del grupo de las nueve ratas Wistar que fueron operadas y manejadas con polietilenglicol y sacrificadas a los tres, siete y 21 días, sólo en dos de ellas se observaron adherencias intraperitoneales, mientras que en siete de ellas no se apreciaron adherencias intraperitoneales.

Del grupo de las nueve ratas Wistar que fueron operadas y manejadas con mitomicina y sacrificadas a los tres, siete y 21 días, más de la mitad (55.5%) sí presentaron adherencias intraperitoneales, en tanto que cuatro ratas no presentaron este tipo de adherencias.

Del grupo de las nueve ratas Wistar que fueron operadas y manejadas con solución salina isotónica y sacrificadas a los tres, siete y 21 días, sólo en un caso no se observaron adherencias intraperitoneales; sin embargo, en su mayoría (88.8%) sí se observaron adherencias intraperitoneales.

El análisis estadístico mostró que sí existe la suficiente evidencia de que el polietilenglicol tiene un efecto superior en la inhibición de la formación de adherencias intraperitoneales, en comparación con la mitomicina y la solución salina isotónica, por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se acepta la hipótesis alternativa en 95% de confianza.

Con esta información, se alcanzaron los objetivos generales y específicos en 100%, dando respuesta a la pregunta del planteamiento del problema.

Referencias

1. Palacios MBE. Prevención de adherencias pélvicas posquirúrgicas. *Rev Univers Antioquía Medellín* 2003; 1-4.
2. Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-6.
3. Medélez BR, Soto FA. Prevención de adherencias intraperitoneales posquirúrgicas con tres diferentes métodos. Estudio experimental en modelos caninos. *Rev Sanid Milit* 2003; 57: 1-4.
4. Fox R, Nancy MS, *et al.* Abdominal adhesiolysis in patient care and expenditures in the United States in 1994. *Jam Col Surg* 1988; 186(1): 11-9.
5. Saba A, *et al.* Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor α correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg* 1998; 64: 734-7.
6. Ghellai AM, *et al.* Role of transforming growth factor β -1 in peritonitis induced adhesions. *J Gastro Surg* 2000; 4: 316-23.
7. Eroglu A, Demirci S, Kurtman C, *et al.* Prevention of intraabdominal adhesions by using seprafilm in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. *Colorectal Disease* 2000; 33-7.
8. Celebioglu, Bilge MD, Estamboudi, *et al.* The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesth Analg* 1999; 88(4): 939-42.
9. Michael C, Parker BS, *et al.* Postoperative adhesions: Ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. Impact of adhesions after colorectal surgery 2001; 44(6): 822-30.
10. Billag DM, Edelman SJ. *Preteñi methods*. Ed. Wiley-Liss; 1984.
11. Sigma-Adrich. Reactivos y productos químicos para investigación de las ciencias de la vida. 2002-2003; 1373-675.
12. Nalgelschmidl M, *et al.* Polyethylene Glycol 4,000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. *Am J Surg* 1988; 176: 76-80.