

Eficacia del polietilenglicol intraperitoneal y clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona intravenoso para la prevención de adherencias en un modelo experimental en rata

Mayor M.C. Walter **Saray-Toledo**,* Mayor M.C. Marco Antonio **Loera-Torres****

Escuela Militar de Graduados de Sanidad y Escuela Médico Militar

RESUMEN

Introducción. Las adherencias intraperitoneales postoperatorias son un problema frecuente en nuestro medio, causantes muchas veces de cuadros obstructivos intestinales. Existen múltiples tratamientos propuestos para su prevención. Los disponibles comercialmente son muy costosos. El clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona intravenosos pueden disminuir la formación de adherencias. El polietilenglicol intraperitoneal disminuye el proceso de adherenciogénesis.

Objetivo. Evaluar la eficacia del polietilenglicol intraperitoneal combinado con la difenhidramina y metilprednisolona intravenosos en un modelo experimental en rata.

Material y métodos. Veinticuatro ratas Wistar-Albino divididas en cuatro grupos: Grupo 1, control; Grupo 2, con administración de HCl de difenhidramina más metilprednisolona intravenosos; Grupo 3, con polietilenglicol intraperitoneal; y Grupo 4, con la combinación de ambas terapias. Sacrificados al día 15 y relaparotomizados para su valoración con la escala para adherencias de Granat.

Resultados. Grupo 1: dos con adherencias grado I, dos con adherencias grado II, uno con adherencias grado III, y uno con adherencias grado IV. Grupo 2: dos con grado I, dos con grado II, uno con grado III; el Grupo 3, únicamente dos con adherencias grado I, y el Grupo IV: cuatro con adherencias grado I. Se realizó ANOVA de una vía obteniéndose como resultado que a las diferencias de las medias entre los grupos son más grandes que las esperadas por el azar, con una $p = 0.006$, observándose una diferencia significativa entre la comparación de grupos.

Conclusiones. La administración de polietilenglicol intraperitoneal y clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona intravenosos disminuyen la formación de adherencias postoperatorias.

Palabras clave: prevención de adherencias postoperatorias, difenhidramina, metilprednisolona, polietilenglicol.

Effectiveness of intraperitoneal polyethylene glycol and intravenous diphenhydramine hydrochloride besides methylprednisolone for adhesions prevention in an experimental model in rat

SUMMARY

Introduction. Postoperating intraperitoneal adhesions are a frequent problem in our means, causes often an intestinal obstructive square. Multiple treatments proposed for their prevention exist. The commercially available ones are very expensive. Diphenhydramine hydrochloride besides methylprednisolone intravenous can diminish the formation of adhesions. Intraperitoneal polyethylene glycol diminishes the adhesion process.

Objective. To evaluate the effectiveness of intraperitoneal polyethylene glycol combined with intravenous diphenhydramine and methylprednisolone in an experimental model in rat.

Material and methods. 24 Wistar-Albino rats divided in 4 groups: Group 1 Control, Group 2 with administration of Diphenhydramine HCL and intravenous methylprednisolone; Group 3 with Intraperitoneal polyethylene glycol and Group 4 with combination of both therapies. Sacrificed to day 15 and relaparotomized for its valuation with the Granat's adhesions scale.

Results. Group 1: two with adhesion degree I, two with adhesion degree II, one with adhesion degree III, and one with adhesion degree IV. Group 2: two with degree I, two with degree II, one degree III; Group 3, only two with adhesions degree I, and Group IV, four with adhesions degree I. It was made ANOVA of a route obtaining as result that the average differences between groups are greater than expected at random, with a $p = 0.006$, observing a significant difference between the comparison of groups.

Conclusions: Polyethylene glycol intraperitoneal and diphenhydramine hydrochloride and methylprednisolone intravenous administration diminish the formation of postoperating adhesions.

Key words: Postoperating adhesions prevention, diphenhydramine, methylprednisolone, polyethylene glycol.

*Residente de 3er. año de Cirugía General en el Hospital Central Militar. **Jefe de Residentes de Cirugía del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Mayor M.C. Walter Saray-Toledo

Unidad Habitacional Militar Lomas de Sotelo, Área 6, Edificio K, Depto. 7. Col. Lomas de Sotelo, Del. Miguel Hidalgo, México, D.F. C.P. 11200.

Recibido: Mayo 30, 2006.

Aceptado: Enero 12, 2007.

Introducción

Anatómicamente la membrana peritoneal se define como el conjunto de elementos intra y extracelulares que se encuentran recubriendo la cavidad peritoneal. Cada componente intra y extracelular en la membrana peritoneal tiene una función específica. Básicamente se encuentra constituida por células mesoteliales, las cuales proporcionan una barrera que impide la fricción de las superficies, facilitando los movimientos de peristalsis y respiración. Además, dentro de las funciones más importantes del mesotelio se encuentran sus propiedades fibrinolíticas que impiden la formación de adherencias entre las superficies visceral y parietal.¹ Una falla en el sistema fibrinolítico es el factor etiológico en la formación de adherencias postoperatorias.²

Las adherencias abdominales postoperatorias son bandas anormales de fibrina formadas a partir de un proceso de cicatrización desencadenado por una lesión en la superficie peritoneal, ya sea visceral o parietal, y que llevan como consecuencia final la unión aberrante entre estructuras intraabdominales o pélvicas.³ Son una consecuencia, casi inevitable de todo procedimiento quirúrgico, ya que ocurren hasta en 93% de las cirugías abdominales; de las cuales 3 a 8% requerirán cirugía por esta etiología en un futuro.³

Las adherencias intraperitoneales postoperatorias tienen implicaciones clínicas serias, debido a la gran cantidad de complicaciones que acarrea y a los elevados costos de atención médica derivados de su presentación. Son causa frecuente de obstrucción intestinal, dolor abdominal crónico y esterilidad secundaria. Lo que en 1988 representó para el sistema de salud norteamericano 281,982 hospitalizaciones, con un total de 948,727 días de internamiento, y el gasto social de \$ 1,179.9 millones de dólares.³⁻⁵

El proceso de adhesiogenesis aún no está bien descrito, sin embargo, se sabe que durante las primeras 12 a 36 horas después de la lesión peritoneal, ésta se infiltra de células fagocíticas, predominantemente macrófagos. Durante los siguientes tres a siete días ocurre migración y proliferación de células inflamatorias y fibroblastos, con un consecuente desequilibrio entre depósito de fibrina y fibrinólisis, mediada esta última por el factor activador del plasminógeno (tPA), mismo que disminuye durante el trauma quirúrgico y en pacientes con cavidad abierta. Por otra parte, se sabe que la histamina, liberada por mastocitos inmediatamente después de la lesión en la superficie peritoneal, causa vaso dilatación y exudado rico en proteínas.^{1,2,5,6}

Otras causas que contribuyen a la formación de adherencias son los cuerpos extraños (talco), desecación de tejidos, excesiva manipulación tisular transoperatoria y hemostasia inadecuada.⁶⁻⁸

En los últimos 15 años han surgido numerosos estudios en los que se proponen un sin número de tratamientos para prevención de adherencias postoperatorias, tanto farmacológicas, como de barrera, sin embargo, los resultados continúan siendo controvertidos, habiendo pocos estudios comparativos entre los mismos.⁸

Barreras artificiales de membrana como la carboximetilcelulosa con ácido hialurónico (Septrafilm) y otros materiales bio-absorbibles han sido investigadas en uso clínico obteniendo resultados prometedores.⁹

Otra propuesta de prevención han sido las barreras líquidas, que consisten en la administración intraperitoneal de sustancias hiperosmolares o de coloides de alto peso molecular. El mecanismo de acción aún no está bien comprendido, pero probablemente se debe a la producción de un estado de hidroflotación de causa osmótica, similar al de la ascitis, que separa las superficies del peritoneo lesionado durante el periodo adhesiogeno.¹⁰⁻¹² Tal es el caso del Dextrán-70 un coloide de alto peso molecular usado como expansor tisular y el Polietilenglicol. Este último agente osmótico, de constitución macromolecular, actúa aumentando la presión osmótica en el líquido peritoneal, además de formar agregados con las proteínas intraperitoneales, retardando su reabsorción en la cavidad peritoneal. De esta manera forma un estado de hidroflotación entre las superficies peritoneales, disminuyendo el contacto de la misma durante el periodo de adhesiogenesis, permaneciendo en cavidad peritoneal hasta 21 días. Además el polietilenglicol puede remover el plasminógeno de las superficies peritoneales facilitando la acción fibrinolítica para contrarrestar la formación de adherencias.¹³ En México la única presentación del polietilenglicol comercial es el Nulytely, el cual comparado con otros productos comercializados para prevención de adherencias intraperitoneales es económico y de fácil adquisición.

Como se describió anteriormente, la histamina y los mediadores de la inflamación juegan un papel muy importante en el proceso de formación de adherencias secundarias a lesión peritoneal, por lo que a la par de los mecanismos de barrera líquida, se han iniciado líneas de investigación en lo referente a terapia farmacológica con antihistamínicos y corticoides.¹ Mehmet y cols. propusieron en el 2001 que el uso de antihistamínicos y esteroides de vida media larga pueden reducir la cantidad y severidad de las adherencias postoperatorias. La histamina es liberada por las células cebadas inmediatamente después de la lesión de las superficies peritoneales, causando vaso dilatación y un exudado rico en proteínas. Este exudado constituye la base de las adhesiones. La combinación de difenhidramina y metilprednisolona intravenosos actúa inhibiendo los efectos vasoconstrictores de la histamina y, en cierta medida, los efectos vasodilatadores más rápidos mediados por dichos receptores en las células endoteliales, bloquea potentemente la acción de la histamina.¹⁴⁻¹⁶

La existencia de adherencias postoperatorias obliga a su estadificación con fines descriptivos y de investigación, para comparación de grupos. Por lo que se han propuesto varios sistemas arbitrarios de calificación, basados en características macroscópicas de las mismas, como son firmeza, facilidad para su lisis quirúrgica, localización y vascularidad.^{17,18}

Granat, en 1983, propuso un sistema de calificación que por su sencillez y sentido práctico ha sido empleado por otros autores¹⁸ (*Cuadro 1*).

Cuadro 1. Escala de Calificación de Granat.

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

Material y métodos

Se llevó a cabo la investigación utilizando un modelo experimental de formación de adherencias en ratas Wistar-Albino, publicado por Mehemet en el 2001.

Para el experimento se utilizaron 24 ratas de las características antes mencionadas; divididas en cuatro grupos de seis ratas cada una, seleccionadas de manera aleatoria. Manteniéndose en ambiente controlado. Teniendo jaulas separadas para cada grupo.

Las ratas se anestesiaron con 5 mg/kg de clorhidrato de ketamina IM, por un veterinario, 20 minutos antes de iniciar la cirugía inicial.

Con la rata en decúbito supino, fija a la mesa de cirugía previa asepsia y antisepsia con yoduros, colocación de campos estériles, se realizó la cirugía inicial con una incisión longitudinal media de 4 cm hasta cavidad peritoneal. Se realizaron 20 incisiones longitudinales con bisturí hoja 15, de 2 a 3 cm en peritoneo de la pared abdominal anterior, 10 a cada lado de la línea media. Se cerró cavidad en dos planos con vicryl 1-0 para músculo y aponeurosis y nylon 3-0 para piel.

Grupo 1: Grupo control, únicamente se le realizó la técnica descrita previamente.

Grupo 2: Antes de la laparotomía se aplicaron 10 mg/kg de clorhidrato de difenhidramina más 20 mg/kg de metilprednisolona intravenosos, 10 minutos antes de la laparotomía, a través de la vena femoral izquierda, la cual se localizó por venodisección, con incisión de 1 cm.

Grupo 3: Se le aplicaron 10 mL de una solución de polietilenglicol intraperitoneales, antes del cierre completo de la pared abdominal.

Grupo 4: Antes de la laparotomía se aplicaron 10 mg/kg de clorhidrato de difenhidramina más 20 mg/kg de metilprednisolona, intravenosos a través de la vena femoral izquierda por venodisección, más la aplicación 10 mL de una solución de polietilenglicol intraperitoneales, antes del cierre completo de la pared abdominal.

Estas cirugías se llevaron a cabo en dos días, con un intervalo entre ellos de cinco días, operando de manera distinta los individuos de los distintos grupos.

Todas las ratas se mantuvieron en jaulas a temperatura controlada, alimentadas hasta completar 14 días, de acuerdo con las normas vigentes para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Las ratas se sacrificaron al 15o. día (dos sesiones), con cloruro de potasio, minutos antes de la segunda cirugía. Se colocó cada rata en decúbito supino, y se hizo una incisión en "U", pasando de flanco a flanco por hipogastrio, movilizándolo el colgajo músculo cutáneo cefálicamente, exponiendo la cavidad (*Figura 1*). Esta segunda cirugía fue realizada por un segundo cirujano que desconocía los grupos, y las fechas de la primera cirugía, quien además llevó a cabo la clasificación y registros de las adherencias, de acuerdo con el método de gradación de Granat, en una hoja diseñada para tal fin. A cada rata entregada al cirujano se le asignó un símbolo de grupo para evitar la confusión en el registro de cada grupo. El afrontamiento de la pared abdominal, se llevó a cabo con surgete continuo en un plano con seda del 1.

Durante el desarrollo del experimento murieron tres ratas, dos por sobredosis de anestésico pertenecientes al Grupo 1, y 1 en el tercer día postoperatorio del Grupo 3. Estas ratas fueron reemplazadas para completar los grupos.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con la ayuda del software Sigma Stat comparando los datos con la aplicación de la prueba de ANOVA de una vía y la comparación pareada de grupos múltiples, uno a uno (Prueba de Tukey).

Resultados

Se intervinieron un total de 27 ratas Wistar -Albino, de las cuales murieron tres durante el estudio, las cuales fueron reemplazadas, quedando cuatro grupos de seis ratas cada uno.

En el Grupo 1 o control se operaron ocho ratas (dos muertes), observándose una rata con adherencias grado IV (*Figura 2*), una con adherencias grado III, dos con adherencias grado II, y dos con adherencias grado I.

En el Grupo 2, ratas con administración intravenosa de HCl difenhidramina más metilprednisolona intravenosa, se



Figura 1. Técnica de elevación del colgajo de pared para gradación de adherencias.

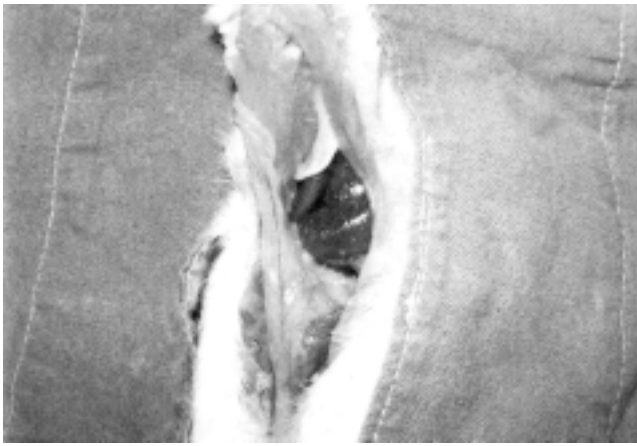


Figura 2. Rata que formó adherencias grado IV en el grupo control.

obtuvieron una rata con adherencias Grado III, dos con Grado II, dos con Grado I, y una sin presencia de adherencias (Grado 0).

En el Grupo 3, ratas con administración de polietilenglicol intraperitoneal se observaron dos ratas con adherencias Grado I, y cuatro sin adherencias (Grado 0).

En el Grupo 4, ratas con la administración de difenhidramina más prednisolona intravenosos y polietilenglicol intraperitoneal, se observaron cuatro ratas con adherencias Grado I, y dos sin adherencias (*Cuadro 2*).

Para el análisis estadístico se aplicó una prueba de ANOVA de una vía, obteniéndose como resultado que las diferencias de las medias entre los grupos son más grandes que la esperada por el azar, con una $p = 0.006$, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre la comparación de grupos.

Para la comparación pareada de todos los grupos uno a uno, se utilizó la prueba de Tukey. Los resultados son resumidos en el *cuadro 3* y la *figura 3*.

Como se puede observar en los resultados existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control (Grupo 1) y los grupos a los que se les administró polietilenglicol intraperitoneal. (Grupos 3 y 4).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa, en la comparación entre los grupos 3 y 4. Ni en la comparación de los grupos 1 contra 2, ni 2 contra 3 y 4.

Cuadro 2. Datos obtenidos de la observación de acuerdo con la escala de Granat.

Grado	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total
0	0	1	4	2	7
I	2	2	2	4	10
II	2	2	0	0	4
III	1	1	0	0	2
IV	1	0	0	0	1
Total	6	6	6	6	24

Cuadro 3. Comparación pareada de grupos múltiples 1 a 1.

Grupos comparados	Valor de P	Existe significancia estadística
Grupo 1 vs. Grupo 3	0.008	Sí
Grupo 1 vs. Grupo 4	0.033	Sí
Grupo 1 vs. Grupo 2	0.554	No
Grupo 2 vs. Grupo 3	0.124	No
Grupo 2 vs. Grupo 4	0.366	No
Grupo 3 vs. Grupo 4	0.908	No

$p < 0.006$

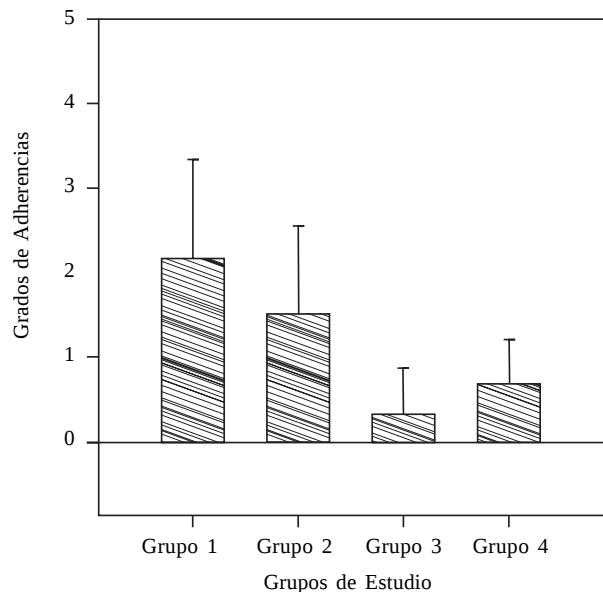


Figura 3. Diferencias en la gradación de adherencia en cada grupo ($p = 0.006$).

Discusión

La formación de adherencias intraperitoneales secundarias a procedimientos quirúrgicos son una patología frecuente en nuestro medio, que puede ocasionar complicaciones como la obstrucción intestinal o dolor abdominal crónico, y esterilidad secundaria en el caso de las adherencias en hueco pélvico.

En los últimos 10 años se han seguido varias líneas de investigación para la prevención de adherencias posquirúrgicas, obteniéndose resultados alentadores en muchos de ellos, sin embargo, no se encuentra en la literatura un estudio que compare los resultados en los diferentes tratamientos propuestos en este estudio.

En el campo de la gineco-obstetricia se ha investigado ampliamente el uso de polietilenglicol en modelos experimentales con la intención de prevenir la infertilidad secundaria por adherencias postoperatorias o secundarias a un proceso inflamatorio en enfermedades tuboováricas.

En este estudio se utilizaron 24 ratas Wistar-Albino, con el objeto de demostrar la eficacia del polietilenglicol intrape-

ritoneal más dexametasona y metilprednisolona intravenosas en la prevención de adherencias intraperitoneales postquirúrgicas, quedando en el estudio de manifiesto que tanto esta combinación de medicamentos, así como el uso de únicamente el polietilenglicol intraperitoneal disminuyen las adherencias de manera significativa.

Para la validación del estudio se utilizó una prueba de ANOVA de una sola vía, encontrando significancia estadística entre los grupos y una prueba de comparación pareada de grupos múltiples (Prueba de Tukey), en la que se encontró significancia estadística en la comparación del grupo control contra los grupos en los que se utilizó polietilenglicol intraperitoneal y contra el grupo que utilizó esta sustancia más clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosas. No encontrando significancia estadística la comparación de estos últimos dos grupos.

A diferencia de los resultados encontrados en otros estudios no encontré significancia estadística entre grupos control y el grupo al que se trató con difenhidramina y metilprednisolona intravenosas intravenosas, y la formación de adherencias obtenidas en el grupo fue en su mayoría grado II y III según la escala de Granat, difiriendo de lo reportado por otros autores en la que reportan predominancia del grado IV.

Los resultados obtenidos, considero, fueron debidos a que el estudio fue limitado a 15 días como en la literatura previa, pudiendo extender el estudio por periodos más prolongados haciendo revisiones en diferentes tiempos de la adherencia y aumentando el número de la población para obtener datos más confiables.

Este estudio permitirá funcionar como modelo experimental para continuar esta línea de investigación para la prevención de adherencias, utilizando especies mayores y teniendo la alternativa del uso de otros métodos para el diagnóstico y gradación de adherencias como la laparoscopia.

Conclusiones

1. La administración de polietilenglicol intraperitoneal más clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosas disminuye de manera significativa las adherencias intraperitoneales postoperatorias en un modelo experimental en rata.
2. La administración de polietilenglicol intraperitoneal únicamente disminuye también de manera significativa las adherencias intraperitoneales postoperatorias en un modelo experimental en rata.

3. El uso de difenhidramina y metilprednisolona intravenosas comparado con un grupo control no disminuyen de manera significativa las adherencias.
4. Este mismo estudio se puede llevar a cabo con poblaciones más grandes o con especies mayores para proponer su uso clínico.

Referencias

1. Janice A. Peritoneal membrane morphology and function. *Int Soc Nephrology* 1996; 76(5): 2-11.
2. Buckman RF, Buckman PD, Hufnagel HV. A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonized surfaces.
3. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41(3): 497-507.
4. Hershlag A, Diamond MP, De Cherney A. Adhesiolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 395-402.
5. Ray NF. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(3): 271-6.
6. Risberg. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 32-9.
7. Stangel JJ, Nisbet JD 2nd, Settles H. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Report Med* 1984; 29(3): 143-56.
8. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 577-9.
9. Oncel M, Remzi F, Senagore A. Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using murine model. *Am J Surg* 2004; 187(2): 789-95.
10. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Liquid and Fluid agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001298.
11. Uzunkoy A. Effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(3): 307-15.
12. Rosenberg SM. Dextran 70 encouraging early clinical studies. *Prog Clin Biol Res* 1990; 358: 157-63.
13. Borten M, Seibert CP, Taymor ML. Recurrent anaphylactic reaction to intraperitoneal dextran 75 used for prevention on post-surgical adhesions. *Obstet Gynecol* 1983; 63(6): 755-7.
14. Mehmet A, Sahuin M, Askoy F. Effects of Diphenhydramine HCL and Methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001; 181(6): 450-5.
15. Gazzaniga AB, James JM, Shoebe JB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. Effects of dexamethasone, metilprednisolone, promethazine, and fibrinolysin. *Arch Surg* 1975; 110(4): 429-32.
16. Nagelschmidt M, Minor T, Stefan. Polyethylene Glycol 4000 Attenuates Adhesion Formation in Rats by Suppression of Peritoneal Inflammation and Collagen Incorporation. *American Journal of Surgery* 1998; 176(1): 76-80.
17. Rodgers K, Cohn D, Hotovaly A, Pines E, Diamond MP, diZerega G. Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertility & Sterility* 1998; 69(3): 403-8.
18. Granat M. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicines: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1998; 40(3): 369-72.