

11210
10A
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

**"EFECTOS DE LA LECITINA ADMINISTRADA
ORALMENTE EN ADHERENCIAS INTRAPERITONALES
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS"**

TESIS DE POST-GRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
CIRUJANO PEDIATRA

P R E S E N T A :
DR. MIGUEL ANGEL PIÑA GARAY

HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL - I. M. S. S.

Director de Tesis :
DR. CARLOS DAVID GONZALEZ LARA



FALLA DE ORIGEN

México, D. F. 1991.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I	TITULO	
II	ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
III	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
	- OBJETIVO	
	- HIPOTESIS	
IV	MATERIAL Y METODOS	6
V	RESULTADOS	8
VI	CONCLUSIONES	14
VII	BIBLIOGRAFIA	16

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las adherencias intraperitoneales constituyen una complicación tardía de las intervenciones quirúrgicas abdominales, siendo reportada del 20 al 60% como causa de obstrucción intestinal. La frecuencia de esta complicación es particularmente alta en el seguimiento de cirugía abdominal en niños (1,2,3), existiendo constancia de ello en reportes nacionales (5).

Es importante referirse a las adherencias postquirúrgicas como un proceso dinámico, cuando menos durante las primeras semanas de iniciado el estímulo para su formación, en las que puede observarse cambios similares a los ocurridos en el proceso de cicatrización. Hay tres fases en la evolución de las adherencias, la primera fase de 0 a 7 horas, con degeneración y descamación de células mesoteliales. Parece ser, que el factor que contribuye a la formación de estas adherencias, es la presencia de zonas erosionadas contiguas. En la segunda fase de 7 horas a 10 días hay depósitos de fibrina en las membranas expuestas. La tercera fase de 10 a 30 días, las adherencias se transforman en bridas fibrosas.

Los cambios observados bajo microscopio de luz, muestran en el primer día, segmentos de fibrina y dentro de ésta se observan leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos; hay dilatación capilar y marginación de leucocitos

en la superficie adyacente a las adherencias; al tercer día ocasionalmente se encuentra fibroblastos. Al quinto día, la fibrina ha desaparecido y las adherencias están formadas por fibroblastos junto con algunos macrófagos; están presentes así mismo acúmulos de colágena. Al séptimo día, la formación de colágena es importante y los fibroblastos, hacen prominencia, notándose pequeños vasos sanguíneos, dentro de las dos semanas a dos meses, se aprecia un incremento en la cantidad de colágena, el contenido celular de la adherencia, se esparce, con unión de fibroblastos en acúmulos delgados de colágena, Finalmente persiste proliferación de pequeños vasos sanguíneos en las adherencias, con desarrollo de grandes vasos en el extremo unido al mesenterio (4, 5).

Existe constancia de que son múltiples los mecanismos para el inicio del proceso adherencial; desde exposición de superficie peritoneal al aire hasta su lesión, así como partículas extrañas intraperitoneales (6).

Los fisiólogos americanos, Hill y col; Grahame y col, han sido los primeros en señalar que el peritoneo no solo es una cubierta, sino un órgano secretor encontrando producción de fosfolípidos; fosfaditilcolina 49%, lisofosfaditilcolina 14.16%, fosfaditiletanolamina 8.26%, fosfadilinositol 5.32%, esfingoielina 13.70%; principalmente para constituir lo que han llamado Material Sur - factante Activo; cuya función se refiere es lubricar y mantener

las superficies parietal y visceral del peritoneo deslizables, manteniéndose in situ por la atracción causada por la carga negativa de la fracción colina con la carga positiva del mesotelio (7).

Observaciones durante el proceso de diálisis peritoneal ambulatoria continua, han demostrado el barrido de dichos fosfolípidos encontrando asociados disminución en la filtración peritoneal y obstrucción de catéteres peritoneales y tabicamiento peritoneal. El Material Surfactante activo se encuentra disminuído en peritoneo expuesto al aire, trauma e irrigación. Cuando se establece aporte suplementario ha mostrado incremento en la filtración y disminución en la frecuencia de obstrucción de los sistemas de diálisis (8).

Hay reportes sobre la utilidad de diversos fármacos en inhibición o disminución de adherencias V. gr. Colchicina, heparina, prometacina, esteroides, enzimas fibrinolíticas y otros; algunos con resultados alentadores en el manejo experimental, pero sin comprobación en humanos o con efectos colaterales importantes y por ello no aplicables (3,8,9,10).

No existen reportes del uso de fosfolípidos en el proceso adherencial postquirúrgico y conociendo, que la LECTINA tiene composición similar (Chan y col (8) al material surfactante activo peritoneal, su farmacodinamia con concentración a nivel peritoneal en 17% con administración oral (11) y no efectos adversos en su

uso; permite evaluar el efecto del fármaco en el proceso dinámico adherencial en un modelo experimental confiable para formación de adherencias en la rata (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio continúa siendo la obstrucción intestinal secundaria a bridas una de las causas mas frecuentes de ingreso hospitalario, con repetidos internamientos por el mismo problema con importantes consecuencias en la morbilidad de estos pacientes (5).

Hasta el momento no ha sido posible controlar el proceso adherencial postquirúrgico, de ello se desprende la importancia de establecer estudios encaminados a resolver este problema.

OBJETIVO

- 1.- Valorar los efectos de la LECITINA (Fosfolípidos) administrada oralmente en la formación de adherencias en la rata.
(Cepa Sprague Dawley)

HIPOTESIS

- 1.- La LECITINA administrada oralmente disminuye significativamente el número y consistencia de adherencias intraperitoneales en animales de experimentación.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron dos lotes de diez ratas cepa Sprague Dawley cada uno, del Bioterio de la División de Cirugía Experimental de la Unidad de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, con peso comprendido entre 250 y 350 gramos cada una y una edad de tres meses aproximadamente.

Todos los animales se sometieron a anestesia general con Dihidrobenezoperidol a dosis de 2 mg por kilo de peso en dosis única y Clorhidrato de Ketamina a dosis de 50 mg por kilogramo también en una sola dosis. Se les sometió a laparatomía media, se despolió la serosa cecal con gasa húmeda, perforando el ciego a 3 cm del apex en la parte media de su luz con seda atraumática del número cero, que se dejó anudada sin causar obstrucción; suturando la pared en dos planos con poliglicato 4 ceros puntos continuos tomando peritoneo, músculo y aponeurosis, posteriormente de igual forma la piel.

A uno de los lotes de ratas se les administró LECITINA oral, teniendo conocimiento que la rata de este peso ingiere un total de 42 a 45 ml de agua por día (13). Se diluyó el medicamento (con auxilio de un agitador eléctrico) en dicha cantidad de agua para que cada rata recibiera una dosis de 70 mg por Kg por día, dosis tomada de estudio farmacocinético de la LECITINA oral en ratas

(11,12) . Al otro lote no se le administró el fármaco.

Para permitir una valoración fuera de sesgo se marcó la oreja de cada grupo de ratas con determinadas muescas cuyo número y grupo conoció el investigador hasta el final del experimento. Se sometió a revisión a los dos grupos de ratas a los 16 días posteriores a la realización del modelo experimental.

Durante la revisión quirúrgica se registró, características de la herida quirúrgica. Presencia de infección, número de adherencias, sitio de adherencias, consistencia, el área total afectada y evolución del material de sutura cecal.

Todos los resultados se anotaron en el siguiente formato:

HOJA DE RESULTADOS

Número de rata

FECHA DE OPERACION _____ FECHA DE SACRIFICIO _____

HALLAZGOS: LECITINA SI NO

CARACTERISTICAS DE HERIDA: _____

NUMERO DE ADHERENCIAS _____ SITIOS _____

CONSISTENCIA _____ AREA EN MM²

COMPLICACIONES O COMENTARIOS _____

La realización del estudio se siguió con las normas de utilización y cuidados señalados para efecto de investigación científica en animales de experimentación (14).

Para valorar la consistencia de las adherencias se utilizó la siguiente tabla:

- 1) Adherencia laxa que se desprende fácilmente con mínimas maniobras
- 2) Se requiere tracción sobre la adherencia para desprenderla sin dañar tejido subyacente.
- 3) Se requiere tracción sobre la adherencia para desprenderla ocasionando solución de continuidad en el tejido subyacente.
- 4) Se requiere instrumental para cortar la adherencia ya que la tracción causa perforación del asa por desprendimiento del tejido subyacente

Para la comparación de resultados entre los dos grupos se utilizó: prueba de suma de rangos de WILCOXON (Método no paramétrico) y la prueba de U de MANN-WHITNEY.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de veinte ratas, divididas en dos grupos, corroborando ingesta de la LECITINA en el grupo expuesto. En cuanto a los posibles efectos secundarios sobre el peso se encontró que el promedio del peso de las ratas expuestas fué: al iniciar 320 gr- al final 331.5 gr.

El grupo control al iniciar 282.2 gr- al final 286.8 gr.

C U A D R O No.1

	PESO INICIAL	PESO FINAL	DIFERENCIA
GRUPO A	282.2 gr	286.8 gr	4.6 gr
GRUPO B	320.5 gr	331.5 gr	11.0 gr

EN los cuadros siguientes se muestra los hallazgos operatorios en ambos grupos:

C U A D R O No.2

GRUPO A (CONTROL)		GRUPO B (EXPUESTO)
HERIDA LIMPIA	09	10
HERIDA INFECTADA	01	00
GRANULOMAS	00	00
EVENTACION O EVISCERACION	00	00

Se revisó el número de adherencias encontradas en la cavidad abdominal de la rata, utilizando para su análisis: la prueba de la suma de rangos de WILCOXON.

C U A D R O No. 3

RATA No.	SIN MEDICAMENTOS No. ADHERENCIAS	CON MEDICAMENTOS No. ADHERENCIAS
1	02	03
2	02	02
3	02	02
4	02	02
5	02	00
6	02	00
7	02	01
8	03	01
9	02	01
10	01	01
	20	13
SUMA DE RANGOS:	X:2	X:1.3
	30	23

n123/n2 30: p < 0.001

Area afectada por adherencias en mm^2

C U A D R O No.4

No. RATAS	SIN MEDICAMENTO	CON MEDICAMENTO
1	12	20
2	08	15
3	09	25
4	09	20
5	09	00
6	09	00
7	50	04
8	15	08
9	20	06
10	06	06
	147 mm^2 X: 14.7	104 mm^2 X: 10.4

SUMA DE RANGOS
WILCOXON

58 - 46

$n_1: 46/n_2: 58 = p < 0.001$
1

Consistencia de adherencias.

CUADRO No. 5

No.DE RATAS	SIN MEDICAMENTO	CON MEDICAMENTO
1	03	02
2	03	02
3	03	02
4	02	02
5	04	00
6	03	00
7	03	01
8	01	01
9	04	01
10	02	01

29
X: 2.9

12
X: 1.2

PRUEBA DE U
DE MANN-WHITNEY

$z = 2.33 = 0.0099$
 $p: < 0.001$

Sitios afectados por las adherencias comparando ambos grupos

C U A D R O No.6

<u>S I T I O S</u>	<u>SIN MEDICAMENTO</u>	<u>CON MEDICAMENTO</u>
LIGAMENTO GENITAL AL CIEGO	00	00
CIEGO-CIEGO	01	00
CIEGO-EPIPLON	04	02
CIEGO-PARED	08	07
CIEGO-INTESTINO DELGADO	02	00
LIGAMENTO GENITAL A LA PARED	02	03
PARED-EPIPLON	02	01
PARED-INTESTINO DELGADO	01	00

EN GENERAL LA SEDA APLICADA TENDIO A EMIGRAR A LA LUZ INTESTINAL

No se presentaron complicaciones trans o post-operatorias solo las referidas.

CONCLUSIONES

Dados los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede inferir:

- A) La vía oral para administración de LECITINA en la rata es adecuada con fines de experimentación.
- B) Hay ganancia de peso en el grupo expuesto al fármaco. aunque su administración fue por tiempo corto. las referencias establecen que los fosfolípidos ayudan en la absorción de nutrientes y vitaminas, aunque este estudio no es adecuado para valorar lo referido.
- C) No hay diferencia significativa en cuanto a la presencia de infección que pudiera modificar la cicatrización entre ambos grupos.
- D) Es significativa la comparación entre los animales expuestos y el control con respecto al número, consistencia y área afectada en mm^2 y que es de 0.001.
- E) Este estudio está limitado a los hallazgos físicos y macroscópicos del fenómeno adherencial y puede ser completada con observaciones microscópicas y bioquímicas de colágena llevándole a nivel molecular.
- F) Aunque el estudio es en ratas. por los resultados obtenidos y la no presencia de efectos indeseables con la administración de LECITINA en estos animales y en el humano. nos anima

a seguir su utilización en niños. cumpliendo con los requisitos que se establecen para estos estudios y cuya evaluación tendrá que ser a largo plazo comparando índice adherencial entre expuestos y controles.

MAPG/blk.-

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Joseph, S.: An assesment of surgical treatment of adhesive small bowel obstruction in infants and children. J.Pediat. Surg. 16:225-29,1981.
- 2.- Chavint Tangphipat.: Adhhsive small bowell bowel obstruction. The American Jornal of Surgery. 154:283-87,1987.
- 3.- Repogle Robert, L.: Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined prometazine and dexamethasone therapy. Ann. of Surg. 163:580-88,1966
- 4.- Terence McGaw : Assesment of intraperitoneal adhesions formation in rat model. Obstetrics and Gynecology.71:774-78, 1988
- 5.- González-Lara.C.D., Baños Paz. F.: Evaluación de factores que condicionan adherencias abdominales en el post-operatorio. Tesis de Post-Grado. UNAM. 1983
- 6.- Seppo Rencal: Development of peritoneal fibrosis occurs under the mesothelial cell layer. J. of Surgical Research. 43:407-12,1987.
- 7.- Di Paolo; Phosphadylcoline and peritoneal transport during peritoneal dialysis. Nephron 44:365-70,1986
- 8.- Di Paolo; The peritoneal mesothelium: An excretory organ. Peritoneal dialysis Bulletin 9:151-53,1989.
- 9.- González-Lara, C.D.: Colchicine effect on intraperitoneal

- post-operative adherence. Experimental study on rats
Archivos de Investigación Médica (Mex) 16:47-57,1985
- 10.- Hatman, A.: Value of single intraperitoneal dose of
heparine in prevention of adhesion formation . En expe-
rimental evaluation in rats. In J.Fertil 32:332-35,1987
- 11.- Cohen NP.: Successful management of pseudo-obstruccion
with cisapride. J.Pediat. Surg. 23:229-30,1988
- 12.- Lekim, D.: On the pharmacokinetics of orally applied
essential phospholipids. In Peeters H. Ed. Phosphatidi-
dylcholine. Berlin, Springer-Verlag 48:65,1978
- 13.- Holzl, J.: Farmacokinetic studies on phosphatidylcholine
and phosphatidylinositol. In Peeters H. Ed. Phosphatidyl-
choline. Berlin, Springer-Verlag 66-79,1978
- 14.- Manual para la elaboración y aprobación de proyectos de
investigación científica en el IMSS.Mex. 11:1981
- 15.- Jackson Laboratory Staff. Early Green Editions. 2nd Ed.
Biology of the Laboratory Mouse. 344.1966.