



11210

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

9

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**EFFECTO DEL ACIDO HIALURONICO EN LA  
FORMACION DE ADHERENCIAS PERITONEALES  
POSTOPERATORIAS EN UN MODELO CANINO.  
ESTUDIO EXPERIMENTAL**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**CIRUGIA PEDIATRICA**

**QUE PRESENTA LA**

**DRA. EDITH DIAZ VELASCO**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. JOSÉ REFUGIO MORA FOL**



**MÉXICO, D. F.**

**SEPTIEMBRE 2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

PETROLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCION DE SERVICIOS MEDICOS  
GERENCIA DE REGULACION Y DESARROLLO MEDICO  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

---

DR. CARLOS PEREZ GALLARDO YAÑEZ  
DIRECTOR

*Judith Lopez Zepeda*

---

DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

DR. JESUS TABALLERO HERMOSILLO  
JEFE DE INVESTIGACION

*Dr. Judith Lopez Zepeda*

---

DR. LEOPOLDO TORRES CONTRERAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA PEDIATRICA

*J. J.*

---

TUTOR  
DR. JOSE REFUGIO MORA FOL  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA PEDIATRICA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

INDICE	Página
Resumen .....	2
Antecedentes .....	4
Planteamiento del problema .....	7
Justificación .....	7
Objetivo .....	8
Material y Métodos .....	9
Técnica Quirúrgica .....	12
Evaluación .....	13
Resultados .....	16
Discusión .....	29
Conclusiones .....	32
Bibliografía .....	33

## **RESUMEN**

EFFECTO DEL ACIDO HIALURONICO EN LA FORMACIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES POSTOPERATORIAS EN UN MODELO CANINO. ESTUDIO EXPERIOMENTAL. Díaz Velasco Edith. Hospital Central Sur de Alta especialidad. Petroleos Mexicanos. Cirugía pediátrica.

En adultos la causa más común de obstrucción del intestino delgado es por adherencias postoperatorias (64 a 79%). En niños se reporta una incidencia de 2.2% según Festen. Numerosos adyuvantes han sido empleados para reducir las adherencias sin existir hasta el momento un método clínico o farmacológico efectivo que prevenga completamente la formación de bridas. El ácido hialurónico modera la cantidad de fibroblastos que llegan a la zona de reparación y organiza la colágena, por lo que tratamos de demostrar que empleando el ácido hialurónico en despulmientos de serosa peritoneal, se evita la formación de adherencias. Se utilizaron 10 perros mestizos sin importar sexo ni edad con un peso entre 20 y 25 kg. Los animales fueron divididos en 2 grupos de estudio: Grupo I (n=5); se le realizó laparotomía exploradora y se provocó lesión de la serosa del intestino delgado en región antimesentérica con borde cortante del bisturí para proceder a aplicación intramural e instilación de ácido hialurónico sobre el área afectada. Grupo II (n=5); se le realizó el mismo procedimiento administrándose posterior a lesión de serosa solución fisiológica al 0.9%. Se mantuvieron bajo observación clínica durante 3 semanas después de las cuales fueron reintervenidos para evaluar hallazgos macroscópicos y microscópicos

con toma de biopsias de las bridas y peritoneo visceral y ser tabulados de acuerdo a la clasificación de Zühlcke.

Se efectuó un estudio prospectivo y ciego. Los resultados macroscópicos en el grupo I correspondiente a los 5 perros con aplicación de ácido hialurónico fueron que ; 3 de 5 presentaron bridas las cuales fueron laxas catalogadas como de tipo I de Zühlcke y en promedio presentaron 2 bridas por perro.

En el grupo II correspondiente a los 5 perros con aplicación de solución fisiológica todos los perros presentaron bridas, 3 de 5 presentaron bridas mixtas(laxas y fuertes ), y de acuerdo a la clasificación de Zülcke fueron bridas tipo I,II,III y IV, predominando tipo III y IV.

En la evaluación microscópica se encontró leve proceso inflamatorio, proliferación vascular y cantidad moderada de fibroblastos; además de distribución organizada y laxa de colágena en los perros con ácido hialurónico. Una vez efectuada la evaluación microscópica el investigador y los asesores fueron enterados de la sustancia administrada a cada uno de los perros operados; llegando a la conclusión de que el ácido hialurónico no evita en su totalidad las bridas, pero si las disminuye y cuando se forman son de tipo I ó II de Zühlcke siendo fácilmente liberables y con menos posibilidad de condicionar obstrucción abdominal postoperatoria.

## I. ANTECEDENTES

La obstrucción intestinal esta presente cuando existe una interferencia con el transito normal del contenido intestinal. La obstrucción puede resultar de un proceso extraluminal (adherencias ); intraluminal o intramural (enfermedad de Hirschsprung). La obstrucción del intestino delgado acontece en un 20% de todas las admisiones quirurgicas y constituye una de las indicaciones más comunes para intervención de urgencia(1).Se han estimado que 9000 muertes anuales ocurren en USA por obstrucción del intestino delgado.

En adultos la causa más común de obstrucción del intestino delgado es por adherencias postoperatorias (64 a 79%), hernias (15 a 25%) y tumores malignos (10 a 15%). 1 En niños, la incidencia de obstrucción causada por adherencias postoperatorias es difícil de determinar ya que no se ha registrado extensivamente en la literatura. Festen reportó una incidencia de 2.2% en 1476 laparotomías efectuadas en 1283 pacientes pediátricos.(2)En nuestro hospital tenemos registrados en 12 años 16 casos de 330 laparotomías realizadas con una incidencia de 4.5%.

Se han intentado pruebas intraperitoneales para eliminar o limitar estos sucesos, pero existen muchos factores que potencializan la formación de adherencias. Por lo que muchos cirujanos han aceptado la necesidad de llevar a cabo una manipulación gentil de los tejidos, evitar el uso excesivo de compresas secas y gasas; evitar dejar materiales extraños (talco en guantes, sutura excesiva y larga) y evitar ligadura en masa o en bloque de mesenterio o epiplón, los cuales terminan produciendo nódulos de

grasa necrótica. También se sabe que la extracción de sangre residual y realización de lavado peritoneal evita la formación de adherencias fibrinosas. En suma, debido a que el tejido isquémico invita a la formación de bridas éste es el factor que se debe cuidar. Festen encontró que un 70% de obstrucciones en su grupo de estudio fue causada por adherencia única; Janik y cols.(3) reportaron que las adherencias fueron la 7ª causa más común de obstrucción intestinal en las series del Hospital de niños de Toronto ,canadá.

La prevención de adherencias postoperatorias continua siendo un reto para el cirujano. Numerosos adyuvantes han sido empleados para reducir las adherencias, sin existir hasta el momento un método clínico o farmacológico efectivo que prevenga completamente la formación de bridas.(4)

El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano de alto peso molecular, se encuentra en altas concentraciones durante la embriogénesis y cuando ocurre la proliferación y regeneración tisular rápida. Se ha empleado para prevenir la formación de adherencias intraperitoneales de manera experimental (5) en modelos de conejos y ratas, en forma comparativa empleando el ácido hialurónico sólo o en combinación con tolmentin, con lo que se ha observado en forma macroscópica la disminución de formación de adherencias, sin embargo esto no se ha documentado histopatológicamente. (6,7)

Dentro de sus diversas acciones sobresale la regulación sobre la migración del fibroblasto y la organización de la disposición de colágena. (8,9)



En el adulto la reacción inflamatoria ante un trauma quirúrgico está regulada principalmente por el linfocito T, el cual libera citocinas que atraen a los fibroblastos en grandes cantidades a la zona de reparación donde producen abundante colágena desorganizada lo que genera fibrosis. Se ha demostrado que este mismo proceso en presencia de ácido hialurónico modera la cantidad de fibroblastos que llegan a la zona de reparación y organiza la colágena.(9)

Por lo que el **objetivo** de este estudio es determinar la efectividad del ácido hialurónico en la prevención de formación de adherencias después de un daño provocado por laceración sobre el intestino delgado, en un modelo canino.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las bridas intra abdominales postquirurgicas son causa frecuente de morbilidad en el paciente pediátrico, provocando cuadros de oclusión intestinal que ameritan reintervenciones, que redundan en la formación de más adherencias; siendo deseable encontrar un método que evite la formación de estas.

## **III JUSTIFICACIÓN**

La obstrucción del intestino delgado acontece en un 20% de todas las admisiones quirurgicas y constituye una de las indicaciones más comunes para intervención de urgencia, debiendose a adherencias postoperatorias en 64 a 79% de los casos en pacientes adultos. En niños se reporta una incidencia del 2.2% (2). En nuestro hospital de un total de 3230 cirugías en 12 años , 354 correspondieron a laparotomías, de las cuales 16 pacientes presentaron cuadro oclusivo por bridas ameritando nueva laparotomía y representando una incidencia de 4.5% ,lo doble de lo reportado por Festen; por lo que con este estudio se pretende determinar la utilidad del ácido hialurónico para evitar las formación de adherencias intestinales intraabdominales.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las bridas intra abdominales postquirurgicas son causa frecuente de morbilidad en el paciente pediátrico, provocando cuadros de oclusión intestinal que ameritan reintervenciones, que redundan en la formación de más adherencias; siendo deseable encontrar un método que evite la formación de estas.

## III JUSTIFICACIÓN

La obstrucción del intestino delgado acontece en un 20% de todas las admisiones quirurgicas y constituye una de las indicaciones más comunes para intervención de urgencia, debiendose a adherencias postoperatorias en 64 a 79% de los casos en pacientes adultos. En niños se reporta una incidencia del 2.2% (2). En nuestro hospital de un total de 3230 cirugías en 12 años , 354 correspondieron a laparotomías, de las cuales 16 pacientes presentaron cuadro oclusivo por bridas ameritando nueva laparotomía y representando una incidencia de 4.5% ,lo doble de lo reportado por Festen; por lo que con este estudio se pretende determinar la utilidad del ácido hialurónico para evitar las formación de adherencias intestinales intraabdominales.

#### **IV OBJETIVO**

##### **GENERAL**

Evaluar el efecto del ácido hialurónico en el mecanismo de formación de adherencias Intestinales, en un modelo experimental .

##### **ESPECIFICOS**

Evaluar cantidad de fibroblastos en las bridas intra abdominales postquirurgicas y peritoneo visceral expuesto al ácido hialurónico.

Evaluar la organización y disposición de las fibras de colágena en las bridas intra abdominales postquirurgicas y peritoneo visceral despulido.

Evaluar la proliferación vascular y proceso inflamatorio en las bridas intraabdominales postquirurgicas y peritoneo visceral despulido.

Evaluar evolución clínica postquirurgica de los perros sometidos a laparotomía.

#### **V. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio prospectivo y ciego de tipo experimental en perros.

## **VI. MATERIAL Y METODOS**

Se realizó estudio experimental en perros, empleando el bioterio del H.C.S.A.E. Pemex en el año 2002.

### **1. Animales experimentales**

Se utilizaron 10 perros mestizos sin importar sexo ni edad con un peso entre 20 y 25 kg.

Todos los animales fueron tratados de acuerdo a las Normas para el Uso de Animales de laboratorio de México y la Guide for the Care and Use of laboratory Animals de los Estados Unidos.

#### **1.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron perros clínicamente sanos que no presentaron antecedentes de alguna enfermedad abdominal desde su llegada al Bioterio de PEMEX .

#### **1.2 Criterios de exclusión**

Los animales con datos clínicos de alguna patología a su llegada al bioterio de PEMEX y previos al procedimiento quirúrgico o con antecedentes de alguna cirugía de abdomen .

## 2. Recursos

El ácido hialurónico (un frasco de 10mg) de laboratorios Fluka tiene un costo de 579.00 pesos +15% IVA , costo que fue cubierto por el investigador.

En este estudio participaron integrantes del grupo de Cirugía Pediátrica y los investigadores y técnicos del Departamento de Investigación en Cirugía Experimental del HCSAE , quienes proporcionaron los quirófanos, equipos de anestesia inhalada, monitores, e instrumental necesario para la realización de los procedimientos quirúrgicos, tratamientos y seguimiento postoperatorios de los animales. También intervino en este estudio el personal del Departamento de Anatomía Patológica del HCSA E, quién procesó las muestras de los tejidos sometidos a estudio. El responsable de la descripción de los hallazgos histopatológicos, fue la patóloga Dra. Irene Rivera Salgado.

Se prepararon 5 frascos con ácido hialurónico (150mcg) y 5 frascos con solución fisiológica los cuales se asignaron al azar para ser administrados a los perros sin conocer sustancia a aplicar por parte del investigador.

## 3. Grupos de Estudio

Los animales fueron divididos en 2 grupos de estudio .

**Grupo I (n=5):** se le realizó laparotomía exploradora y se provocó lesión de la serosa del intestino delgado con borde cortante del bisturí y aplicación de ácido hialurónico, intramural con aguja de insulina 5mcg y 5mcg instilados en la zona despulida siendo un total de 10 mcg por zona lacerada. (en promedio 15 despulimientos y 150mcg de ácido hialurónico totales).

**Grupo II (n= 5):** se le realizó el mismo procedimiento que al grupo anterior solo que se administró solución fisiológica al 0.9% en lugar de ácido hialurónico.

## **ANESTESIA**

Los animales se prepararon con 24 horas de ayuno para sólidos y 12 horas para líquidos.

La anestesia en todos los grupos de estudio se indujo con hidrocloreto de xilacina (Rompun, Bayer) a dosis de 0.1 mg/Kg. y Ketamina vía intravenosa (IV) mezclados en la misma jeringa e inmediatamente después se les aplicó dipirona (Metamizol Sódico-Nondol-Sector Salud) a dosis de 20 mg/Kg. IV como analgésico. Una vez anestesiados, los animales se colocaron sobre la mesa de cirugía en posición decúbito dorsal y fueron intubados colocándoles una sonda orotraqueal y rasurados de la pared abdominal. Acto seguido se lavó con jabón quirúrgico la región abdominal, con límite craneal en la región mamaria y límite caudal en el tercio superior de muslos. Finalmente se realizó la antisepsia de la zona con yodo povidona (Dermodine Solución, Dermodex S.A. de C.V.)

Posterior a esto cada animal se colocó sobre la mesa de cirugía en posición decúbito dorsal y se conectó la cánula orotraqueal a un ventilador de volumen (Harvard Apparatus, Boston MA, USA) con un vaporizador (Isotec 3 Ohmeda) y la anestesia se mantuvo con isoflurano al 1.5%. Todos los animales se ventilaron con un volumen corriente de 10 ml/Kg. y una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 100% y 20 respiraciones por minuto, durante todo el procedimiento quirúrgico.

## TECNICA QUIRURGICA

Se realizó una incisión media, se disecó el tejido celular subcutáneo , aponeurosis , rectos abdominales, peritoneo hasta llegar a cavidad abdominal una vez visualizadas las asas intestinales de intestino delgado se efectuaron despulimiento de la serosa de 2 cm de longitud hasta evidenciar sangrado a cada 20 cm desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileo cecal con borde cortante del bisturí , terminada la laparotomía se cerró por planos.

Al **grupo I** se administró intramuralmente con jeringa de insulina una dosis de 5 microgramos de ácido hialurónico y los otros 5mcg instilados ambos en cada zona elegida para despulimiento. Al **grupo II** se le administró solución fisiológica intramuralmente y posterior a ello se instiló la solución en la serosa despiluda.

En el postoperatorio inmediato a todos los animales de ambos grupos, se les aplicó Metamizol a dosis de 20 mg/Kg. como analgésico cada 6 horas durante los primeros 3 días postcirugía. También se les administró oxitetraciclina IM durante 7 días.



## EVALUACION

Se realizó evaluación clínica diaria durante la primer semana postquirúrgica y cada tercer día, durante las tres semanas restantes del estudio.

Una vez transcurridas las 3 semanas postcirugía los animales fueron sometidos a nueva laparotomía para evaluar los hallazgos macroscópicos y posteriormente se sacrificaron con sobredosis de pentobarbital sódico (Anestesal).

Para la evaluación microscópica se tomaron muestras de los sitios de despulimiento del peritoneo visceral de intestino delgado ; las cuales se fijaron en formaldehído al 10%, se procesaron y tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómica de Massón para evaluar los datos de inflamación y/ o fibrosis.

Una vez obtenidos los resultados se informó al investigador y al médico patologo a que grupo pertenecía cada perro.

Para la clasificacion del tipo de adherencias macroscópica y microscópicamente se aplicó la clasificación de acuerdo a ZÜHLCKE.(37,38)

## **EVALUACIÓN MACROSCOPICA**

- I Laxa y fácilmente liberada por disección roma.
- II Es factible la disección roma, sin embargo es necesaria en forma parcial la disección con tijera, inicia vascularización.
- III Lisis posible sólo por disección con tijera, clara vascularización.
- IV Lisis posible sólo por disección con tijera, unión de organos con severas adherencias, el daño de estructuras es casi inevitable.

## **EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DE ACUERDO A ZÜHLCKE**

- I Discreto tejido conectivo, abundantes células, fibrina nueva y antigua, fibras reticulares finas.
- II Tejido conectivo con células y capilares y pocas fibras de colágena.
- III Tejido conectivo más firme, pocas células, abundantes vasos, pocas fibras elásticas y de musculo liso.
- IV Tejido de granulación firme , escasas células, difícilmente distinguibles las capas de la serosa.

## ANALISIS DE DATOS

Se realizo un análisis observacional y descriptivo.

### DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
PRESENCIA O AUSENCIA DE BRIDA	Cualitativa
NUMERO DE BRIDAS	Cuantitativa
TIPO DE BRIDAS	Cualitativa

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO DE VARIABLE
Organización de colágena	Nominal
Cantidad de bridas	Nominal
Calidad de bridas	Nominal
Cantidad de fibroblastos	Nominal
Inflamación	Nominal
Proliferación vascular	Nominal

## RESULTADOS

Durante la evaluación clínica ninguno de los perros presentó cuadro oclusivo clínicamente hasta las 3 semanas de observación ; el perro 8 correspondiente al grupo II con solución fisiológica presentó hiporexia lo que condicionó baja de peso de 4 kg.

### RESULTADOS MACROSCOPICOS

En el **grupo I (tabla 1)** correspondiente a los 5 perros con aplicación de ácido hialurónico, 3 de 5 presentaron bridas las cuales fueron laxas catalogadas como de tipo I de Zühlcke , y presentando en promedio 2 bridas asa –asa localizadas sobre todo en ileon terminal y zona cercana a ligamento de treitz. **Figura 1**

En el **grupo II (Tabla II)** correspondiente a los 5 perros con aplicación de solución fisiológica posterior a despulmientos, todos los perros presentaron bridas, 3 de 5 de ellos presentaron bridas mixtas (laxas y fuertes), se encontraron de los IV tipos de bridas según la clasificación de Zühlcke., predominando las tipo III y IV. **Figura 2**

**Bridas tipo I y II encontradas en los perros que se administró ácido hialurónico**



**Figura 1**

**Bridas tipo III y IV formadas en los perros con solución fisiológica**



**Figura 2**

## BRIDAS

### GRUPO I (Acido Hialurónico)

PERRO	BRIDA	NUMERO	TIPO
2	SI	2	LAXAS
3	NO	0	NO HUBO
5	NO	0	NO HUBO
7	SI	2	LAXAS
10	SI	1	LAXAS

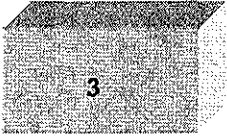
Tabla I

### GRUPO II ( Solución fisiológica )

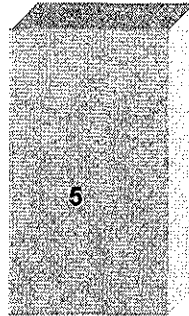
1	SI	6	LAXAS Y FUERTES
4	SI	4	LAXAS
6	SI	5	LAXAS
8	SI	5	LAXAS Y FUERTES
9	SI	6	LAXAS Y FUERTES

Tabla II

## **PRESENCIA DE BRIDAS**



**GRUPO I**



**GRUPO II**

## **RESULTADOS MICROSCOPICOS.**

### **GRUPO I (ácido hialurónico)**

Los perros presentaron distribución de colágena en forma homogénea con escaso proceso inflamatorio linfocítico y escasa cantidad de fibroblastos, sin proliferación vascular en tres perros en el peritoneo visceral y las bridas formadas, los otros dos no mostraron alteraciones.

### **GRUPO II (solución fisiológica)**

En este grupo se apreció distribución desorganizada de la colágena con proceso inflamatorio moderado de predominio linfocitario., proliferación vascular y cantidad de de fibroblastos de moderada a severa, tanto en el peritoneo visceral como en las bridas formadas.

**Fibroblastos y distribución de colágena en la brida y peritoneo visceral**

**Tabla III GRUPO I ( ácido hialurónico )**

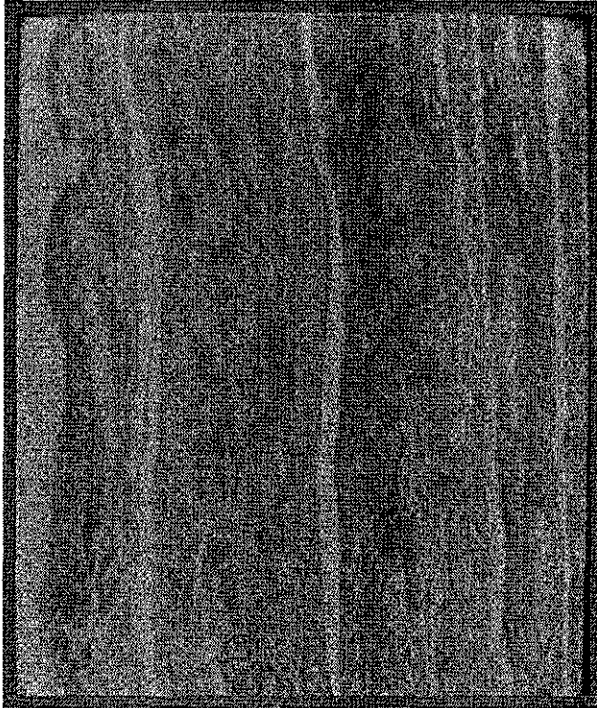
PERRO	BRIDA		PERITONEO VISCERAL	
	Fibroblastos	Distribución de colágena	Fibroblastos	Distribución de colágena
2	Moderados	Organizada	No hubo	
3	No hubo		Escasos	Organizada
5	No hubo		No hubo	
7	Escasos	Organizada	No hubo	
10	Escasos	Organizada	No hubo	

**Tabla IV GRUPO II ( Solución fisiológica )**

PERRO	BRIDA		PERITONEO VISCERAL	
	Fibroblastos	Distribución de colágena	Fibroblastos	Distribución de colágena
1	Abundantes	Desorganizada	Abundantes	Desorganizada
4	Moderados	Desorganizada	Abundantes	Desorganizada
6	Leve	Organizada	No hubo	
8	Abundantes	Desorganizada	Abundantes	Desorganizada
9	Abundantes	Desorganizada	Moderada	Desorganizada



**Colágena distribuida homogéneamente de aspecto laxo.**



**GRUPO I (ácido hialurónico)**

**Figura 3**

**Colágena irregularmente distribuida con haces entremezclados y capilares congestivos.**



**GRUPO II (Solución fisiológica)**

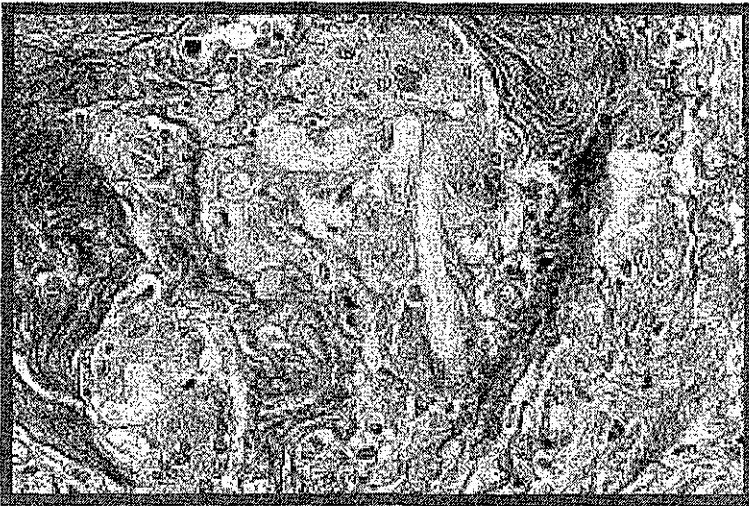
**Figura 4**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INFLAMACIÓN

El proceso inflamatorio también fue leve en el grupo con ácido hialurónico( **Figura5**) siendo este de predominio linfocitario en todos los perros con cambios inflamatorios en el peritoneo o con formación de bridas **tabla 5.**, a diferencia de lo encontrado en los perros con solución fisiológica (**figura 6**) en los cuales se encontró en todos, respuesta inflamatoria de leve a moderada .**tabla VI**

**Proceso inflamatorio leve en grupo I con ácido hialurónico**



**Figura 5**

Proceso inflamatorio moderado en los perros con solución fisiológica

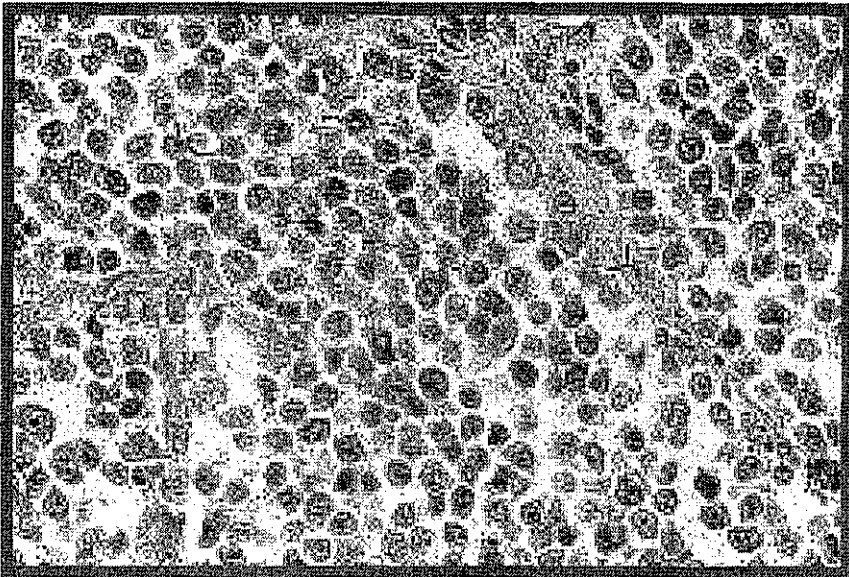


Figura 6

**Tabla V GRUPO I**

PERRO	BRIDA		PERITONEO VISCERAL
	Respuesta inflamatoria		Respuesta inflamatoria
2	Leve	Linfocitario	No hubo
3	No hubo		Leve
5	No hubo		No hubo
7	Leve	linfocitario	leve
10	No hubo		leve

**Tabla VI GRUPO II**

PERRO	BRIDA		PERITONEO VISCERAL
	Respuesta inflamatoria		Respuesta inflamatoria
1	Leve		Leve
4	Leve		Leve
6	Leve		No hubo
8	Moderada		Leve
9	Moderada		Normal

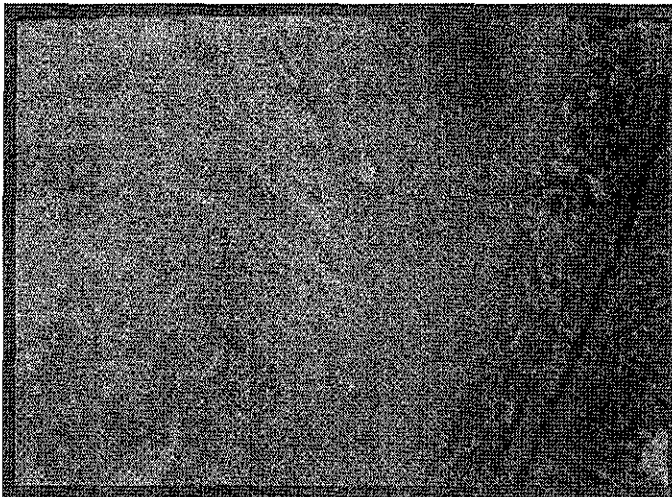
**Características histológicas de peritoneo visceral y brida en el grupo con solución fisiológica**



**GRUPO II**

**Figura 5** Brida con tejido conectivo firme, pocas células, abundantes vasos pocas fibras elásticas y de músculo liso .

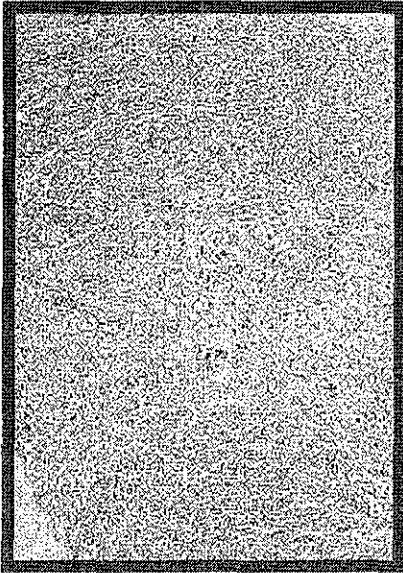
**Características de peritoneo visceral y brida en el grupo con ácido hialurónico**



**Figura 6** Discreto tejido conectivo, células, fibrina y fibras reticulares finas

## PROLIFERACIÓN VASCULAR

Encontramos escasa a moderada proliferación vascular en los perros a los cuales se administró ácido hialurónico (**figura 7**) en comparación con lo encontrado en los perros con solución fisiológica (**figura 8**) quienes presentaron de leve a severa proliferación vascular aún a las 3 semanas de postoperatorio, tanto en las bridas desarrolladas como en el peritoneo visceral despulido. .



**Figura 7**

**Grupo con ácido hialuronico**  
Escasa proliferación vascular

### GRUPO I

### PROLIFERACIÓN VASCULAR

PERRO	BRIDA	PERITONEO VISCERAL
2	Moderada	No hubo
3	No hubo	No hubo
5	No hubo	moderada
7	Leve	No hubo
10	No hubo	leve



**Figura 8**

**Proliferación vascular en  
perros con solución  
fisiológica**

**GRUPO II**

**PROLIFERACIÓN VASCULAR**

<b>PERRO</b>	<b>BRIDA</b>	<b>PERITONEO VISCERAL</b>
1	Moderada	Severa
4	Moderada	moderada
6	Leve	No hubo
8	Moderada	Moderada
9	Moderada	No hubo

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## DISCUSION.

Para la prevención de adherencias se han empleado soluciones cristaloides, cisaprida(10) , dextrán al 70%(11), halofunginona(12), corticoesteriodes, heparina(13), antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de canales de calcio, hyaluronato (14) progesterona, factor activador de plasminógeno y varios métodos de barrera(15,16) como colgajos de membranas amnióticas, membrana quirúrgica de politetrafluoroetileno y celulosa regenerativa oxidada; sin embargo ninguno ha sido completamente eficaz. ( 14,17)

El ácido hialurónico es un componente importante de la matriz extracelular de la herida fetal que crea un microambiente el cual favorece la movilidad, proliferación y regeneración celular, que se traduce en mínima inflamación y fibrosis en la herida.

En forma experimental su empleo se ha extendido : en Oftalmología se investiga su uso como sustituto vítreo(18). En Reumatología la fase experimental ha sido superada y se emplea en la clínica para el tratamiento de la osteocondritis de rodilla(19,20). En otorrinolaringología se usa en forma de crema para sanar la mucosa después de cirugía nasal (21) y se investiga su uso como bioimplante para la mucosa de las cuerdas vocales(22). En cirugía plástica (23,24) y dermatología se usa ya como expansor tisular en el tratamiento de heridas de piel, solo o combinado con otros productos sintéticos(25). En ginecología se estudia su aplicación , para evitar la formación de adherencias intraabdominales postquirúrgicas (14,4,5 ).

En nefrología se investiga su uso para evitar adherencias intraabdominales en asociación con diálisis peritoneal **(26)**. En urología se está experimentando su uso en la regeneración citocelular de la reconstrucción uretral **(27,28)** y en el tratamiento endoscópico del reflujo vesico uretral en el niño **(29)** , actualmente ya se usa en el tratamiento de la cistitis intersticial refractaria **(30)** .

En nuestro medio, en el Centro Médico Nacional S.XXI, De la Cruz Yáñez, en 1993, investigó los efectos del AH sobre el mecanismo de cicatrización del intestino, en ratas; concluyó que la cicatrización fue firme, resistente no estenosante, con disminución del número y consistencia de las adherencias postoperatorias **(31)**. Tres años más tarde, en 1996, Quiróz Guerrero trabajó en los efectos del AH sobre el mecanismo de cicatrización del esófago con quemaduras por cáustico, en ratas; observó una reparación tisular más fina al igual que una respuesta inflamatoria macro y microscópica de menor grado con disminución de la fibrosis **(32)**. En en el Centro Médico Nacional La Raza, en el 2000 Hernández Aguilar, observó, en un estudio experimental en el perro, el efecto del AH sobre el mecanismo de cicatrización en la anastomosis de uretra; documentó un menor grado de estenosis, ausencia de inflamación crónica, menor proceso inflamatorio agudo local y periférico, condensación homogénea de la colágena, reducción de la presencia de fibroblastos y ausencia de reacciones secundarias inherentes a la aplicación del medicamento **(33)**. En el H C.S.A.E. PEMEX , Santos Cordero, en un estudio experimental en el perro , evaluó el efecto del ácido hialurónico sobre la cicatrización de la traquea, logrando establecer que el ácido

hialurónico aplicado después de la realización de traqueoplastías disminuye la inflamación de la anastomosis; que no influye sobre la cantidad de colágena depositada en la cicatriz de la anastomosis traqueal y que histológicamente la aplicación del ácido hialurónico después de las traqueoplastías mejora la calidad de la cicatrización ya que organiza y distribuye la colágena de forma unidireccional , con lo que se evitan las cicatrices fibrosasy estenozantes. **(34)**

Estudios en animales sobre reparacion de herida peritoneal indican que la remesotelizacion ocurre cerca del 3er dia despues del daño con una completa curacion y restablecimiento de la membrana basal en el 8o dia. **(35)**

Los resultados de nuestro estudio coinciden con otros efectuados en cuanto a la disminución de la formación de adherencias , correspondiendo estas macroscopicamente e histológicamente al tipo I ó II de zuhlcke. en comparación con el grupo de solución fisiológica que presentaron bridas tipo III y IV.**(35)**

Así mismo, se han realizado numerosos estudios de acido hialuronico en el proceso de cicatrización con buenos resultados **(35,36)** como ya se comentó ,sin embargo para la prevención de adherencias aun es controversial la dosis estandar y modo de aplicación , por lo que consideramos queda abierta la posibilidad para realizar un estudio controlado en donde podamos determinar la dosis, vía de administración ideal (instilación y/o intramural) para llevarlo a cabo en humanos y establecer un pronóstico para los pacientes sometidos a laparotomía.

## CONCLUSIONES

1. El ácido hialurónico condiciona menor cantidad de adherencias después de una lesión de la serosa del intestino delgado debido a que modera la proliferación de fibroblastos y organiza la disposición de fibras de colágena .
2. Limitó la formación de adherencias a tipo I ó II de zühlke en el 60% de los perros sometidos a laparotomía que correspondieron al grupo I.
3. Microscópicamente distribuye homogéneamente las fibras de colágena, modera la formación de fibroblastos, disminuye la proliferación vascular y la respuesta inflamatoria cuando se presentan siendo esta última de predominio linfocitario; es decir crónica., tanto en las bridas formadas como en el peritoneo visceral lesionado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz,Shires, Spencer.Principles of Surgery.6a edicion,McGrawHill,1994,pp 1028.
2. Festen C:Postoperative small bowel obstruction in infants and children,Ann Surg 196:580,1982.
3. Janik JS et al : An assessment of the Surgical treatment of adhesive small bowel obstruction in infants and children.J Pediatr Surg 16: 225,1981
4. Luijendijk ET Al. Foreign material in postoperative adhesions .Ann Surg 1996 . 223.242'248.
5. Bülent Urman,Victor GomeI,Nazma Jetha.effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model.Fertility and Sterility,Vol.56,No 3,1991:563-567.
6. Sawada T, Hasegawa K, Tsukada K, et al: Adhesion Preventive Effect of Hyaluronic Acid After Intraperitoneal Surgery in Mice. Human Reproduction 14(6):1470-1472, 1999

7. Hiromasa Abe, Kathleen E Rodgers, Joseph D. Campeau, et al. The Effect of Intraperitoneal administration of Sodium Tolmentin-Hyaluronic Acid on the Postsurgical Cell Infiltration in Vivo. *Journal of surgical research*. 49:1990:332-327.
8. Longacker MT: Chiu ES, Harrison MR, et, al. Studies in fetal wound healing: IV. Hyaluronic acid stimulant activity distinguishes fetal wound fluid from adult fluid. *Ann Surg* 1989; 210:667-672.
9. Lanning DA, Diegelmann RF, Yager DR, Wallace ML, Bagwell CE et al. Myofibroblast Induction With Transforming Growth Factor-B1 and B3 in Cutaneous Fetal Excisional Wounds. *J Pediatric Surgery*, Vol 35, No 2, 2000:183-188.
10. Springall RG, Spitz L: The prevention of post-operative adhesions using a gastrointestinal prokinetic agent, *J Pediatr Surg* 24: 530. 1989.
11. Bergqvist D and K.E. Arfors. Effect of dextran and Hyaluronic Acid on the Development of Postoperative Peritoneal Adhesions in Experimental Animals. *Eur. Sur. Res.* 9:1977:321-325.
12. Among Nagler, Avraham I.R. y Cols Halofuginone-an Inhibitor of Collagen Type I Synthesis-Prevents Postoperative Formation of Abdominal Adhesions. *Ann Surg*, 1998 Apr; 227(4):575-82.

13. Bart W.J. Hellebrekers; Trudy C.M. Trimbos-Kemper, et al. Use of Fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertility and Sterility*. Vol. 74, No 2, 2000: 203-212.
14. Thornton MH, Johns DB, Campean JD, et al: Clinical Evaluation of 0.5% Ferric Hyaluronate Adhesion Prevention Gel for the Reduction of Adhesions Following Peritoneal Cavity Surgery: Open-Label Pilot Study. *Human Reproduction* 13(6): 1480-1485, 1998
15. Douglas B. Johns, Georgiann M. Keypot, Fred Hoehler, and the Intergel Adhesion Prevention Study Group. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertility and Sterility*. Vol. 76 No 3. 2001: 595-609.
16. Del Rosario Victor C, Guy H. Prater, James M. Garvey. Silicone in the Prevention of Intraabdominal Adhesions in Dogs. *The American Surgeon* Vol. 32, No 9, 1996: 638-640.
17. Tat-Hin Ong. Prevention of Intraabdominal adhesions in Kasai Portoenterostomy. *J Pediatr Surg*, 2001. Vol. 36 No 11. 36: 1613-1614.
18. Nakagawa M, Tanaka M, Miyata T: Evaluation of Collagen Gel and Hyaluronic Acid as Vitreous Substitutes. *Ophthalmic Research* 29(6): 409-420, 1997
- Reumatic Diseases Clinics . . . 35 . . .

19. Wen DY: Intra-articular Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis. *American Family Physician* 62(3):565-570, 2000
20. Simon LS: Viscosupplementation Therapy with Intra-articular Hyaluronic Acid. Fact or Fantasy? *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 25(2): 345-357. 1999
21. Soldati D, Rahm F, Pasche P: Mucosal Wound Healing After Nasal Surgery. A Controlled Clinical Trial on the Efficacy of Hyaluronic Acid Containing Cream. *Drug Under Experimental and Clinical Research* 25(6): 253-261, 1999.
22. Chan RW, Titze IR: Hyaluronic Acid (With Fibronectin) as a Bioimplante for the Vocal Fold Mucosa. *Laryngoscope* 109(7 Pt1): 1942-1949, 1999
23. Krauss MC: Recent Advances in Soft Tissue Augmentation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 182 119-128, 1999
24. Brown TJ, Alcorn D, Fraser JR: Adsorption of Hyaluronan Applied to the Surface of Intact Skin. *Journal Investigative Dermatology* 113(5): 740-746, 1999
25. Duranti F, Salti G, Bovani B, et al: Injectable Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation. A Clinical And Histological Study. *Dermatologic Surgery* 24(12): 1317-1325, 1998



26. Fukudome K, Fujimoto S, Sato Y, Hisanaga S, Eto T. Peritonitis increases MMP-9 activity in peritoneal effluent from CAPD patients. *Nephron* 2001;87:35 –41.
27. Italiano G, Abatangelo G Jr, Calabro A, et al: Guiding Spontaneous Tissue Regeneration for Urethral Reconstruction: Long-term Studies in the Rabbit. *Urological Research* 26(4): 281-284, 1998.
28. Italiano G, Abatangelo G Jr, Calabro A, et al: Reconstructive Surgery of the Urethra: A Pilot Study in the Rabbit on the Use of Hyaluronan Benzyl Ester (Hyaff-11) Biodegradable Grafts. *Urological Research* 25(2): 137-142, 1997
29. Lackgren G, Wahlin N, Stenberg A: Endoscopic Treatment of Children With Vesico-ureteric Reflux. *Acta Paediatrica Suppl* 88(431): 62-67 1999
30. Porru D, Campus G, Tudino D, et al: Result of Treatment of Refractory Interstitial Cystitis with Intravesical Hyaluronic Acid. *Urologia Internationalis* 59(1):26-29, 1997
31. Cruz Yáñez .Efecto del ácido Hialurónico sobre el Mecanismo de Cicatrización del Intestino Tesis de Postgrado .IMSS Centro Medico Nacional Siglo XXI 1993.
32. Quiroz Guerrero J. Efectos del Acido Hialuronico sobre el Mecanismo de Cicatrización del esófago con quemadura por Cáustico Alcalino. Tesis IMSS C.M.N. Siglo XXI, 1996.

- 33.** Hernández AG: Efectos del Acido Hialuronico Sobre el Mecanismo de Cicatrización en la Anastomosis de Uretra. Un estudio Experimental. Hospital General "Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, 2000
- 34.** Santos Cordero JA. Efecto del Acido Hialurónico sobre la cicatrización de la Traquea. HCSAE PEMEX, Tesis 2001.
- 35.** Wietske Et Al. Fewer Intraperitoneal Adhesions whit Use of Hyaluronic Acid'Carboxymethylcellulose Membrane. Annals Of Surgery 2002. vol. 235. No 2. 193-199.
- 36.** Burns Et AL. Adhesion Prevention with Hyaluronic acid. Journal of Surgical Research. Vol.59, No 6 ,December 1995.