



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS
MEXICANOS
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**La pirfenidona vs hialuronato de sodio y carboximetil celulosa
como preventivos de la formación de adherencias intra
abdominales posterior a cirugía colorrectal en modelo
experimental**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL.

PRESENTA

JORGE ALBERTO BELLO GUERRERO.

ASESOR

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

México DF, AGOSTO DE 2014



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 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.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ

DIRECTOR

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS
MEXICANOS**

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS
MEXICANOS**

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

PROFESOR TITULAR DE POSGRADO Y ASESOR DE TESIS

JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA GENERAL

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS
MEXICANOS**

Agradecimientos

A mis padres y mi hermano por todo el apoyo.

Éste logro también es de ustedes.

A mis profesores de carrera por sus invaluable enseñanzas.

ÍNDICE	Página
I. Definición del problema	5
II. Marco teórico	6
III. Justificación	10
IV. Hipótesis	10
• Hipótesis nula	
• Hipótesis alterna	
V. Objetivos	11
• Objetivo general	
• Objetivos particulares	
VI. Tipo de estudio	11
VII. Diseño	11
VIII. Material y métodos	11
a) Universo	
b) Criterios	
c) Selección de la muestra	
d) Grupos de estudio	
e) Técnica quirúrgica	
f) Variables	
IX. Resultados.	15
X. Análisis estadístico.	19
XI. Discusión.	19
XII. Conclusiones.	21
Bibliografía	22

I. Definición del problema

Las cirugías abdominales y pélvicas representan la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos electivos y de urgencia en nuestros días.¹ Como resultado de estos procedimientos quirúrgicos, hasta el 93% de los pacientes postoperados de cirugía abdominal desarrollarán adherencias intra abdominales.²

Las consecuencias clínicas de estas adherencias son infertilidad, dolor pélvico, dificultad para abordajes abdominales posteriores y oclusión intestinal.³

En relación a ésta última, es bien conocida la relación entre la cirugía abdominal y la oclusión intestinal, siendo la cirugía colorrectal en la que con más frecuencia se forman adherencias intra abdominales.⁴

Algunos casos cursan asintomáticos, pero desafortunadamente hasta un 75% de los pacientes desarrollaran síntomas de oclusión intestinal y hasta un 3.8% requerirá nuevo manejo quirúrgico directamente relacionado con presencia de adherencias.³ Del mismo modo, se reconoce a las adherencias postoperatorias como la causa de 20 y 40% respectivamente, de los caso de infertilidad y dolor pélvico en la mujer.⁵

Un estudio en Estados Unidos reveló que el costo del tratamiento quirúrgico en un año, relacionado a adherencias intra abdominales postoperatorias fue de \$1.3billones de dólares, esto sin contar los costos relacionados con el tratamiento médico.¹ En una revisión del expediente electrónico SIAH de los Servicios de Salud de PEMEX, tan solo en el periodo comprendido entre el 1° de Enero de 2010 al 31 de diciembre de 2013, fueron hospitalizados por oclusión intestinal derivada de adherencias intra abdominales postoperatorias, un total de 59 pacientes, lo cuales en el mismo periodo de tiempo, promediaron un total de 1.59 internamientos por paciente y a su vez un gran total de 670 días/ hospital. Promediaron 11.36 días/hospital por cada paciente. Si tomamos en cuenta un costo promedio de \$7,100.00 pesos por día/hospital en esta institución, nos da un total de \$4,757,000.00 derivados únicamente del internamiento hospitalario con tratamiento conservador en los últimos 4 años, derivados de adherencias intra abdominales, esto sin tomar en cuenta el costo de medicamentos administrados o si los pacientes tuvieron que someterse a algún procedimiento quirúrgico para la resolución de su padecimiento, lo cual incrementa aún más el costo promedio a la institución.

Desde hace varias décadas se han reportado en la literatura múltiples métodos para intentar prevenir la formación de adherencias postoperatorias, ya sea por cambio en la técnica quirúrgica, métodos farmacológicos, biológicos o físicos, entre otros con resultados muy variables.^{6,7} Algunos de los productos que mejores

resultados han demostrado y que incluso ya han sido aprobados para su uso en seres humanos son los derivados de la carboximetilcelulosa mas hialuronato de sodio (Guardix®), cuyo mecanismo de acción es la formación de una barrera física que separe dos superficies dentro del abdomen.²

Del mismo modo, está demostrado por estudios experimentales la relación de varias citocinas en el proceso de formación de adherencias intra abdominales, sin embargo poco se ha estudiado respecto nuevos métodos dirigidos a la regulación de la respuesta inflamatoria en la cavidad peritoneal.^{7,8,9}

El presente estudio tiene como objetivo utilizar un producto conocido por su efecto modulador a la baja de las citocinas participantes en el proceso de cicatrización (pirfenidona) contra un método de barrera ya reconocido por su efectividad para la prevención de adherencias postoperatorias (carboximetil celulosa con hialuronato de sodio).

II. Marco teórico.

Se definen como adherencias intra abdominales a las bandas de tejido fibroso que unen a los órganos abdominales y pélvicos entre sí o con la pared abdominal. Éstas pueden ser congénitas o adquiridas. Las segundas en su mayoría como consecuencia de cirugías de la cavidad peritoneal, pero se sabe que también pueden ser causadas por radiación, peritonitis primaria bacteriana, cuerpos extraños, peritonitis química, diálisis peritoneal de larga evolución, endometriosis y enfermedad pélvica inflamatoria.^{4,9}

Los órganos más comúnmente afectados son el omento, las asas de intestino delgado y en caso de la cirugía ginecológica los ovarios. Todos éstos pueden estar unidos entre sí y a la pared abdominal.¹⁰

De todas las teorías sobre la formación de adherencias, la más importante es la relacionada con la vía fibrinolítica.¹ La formación de adherencias comienza con el daño peritoneal, este puede ser romo, cortante o térmico. Al igual que en la cicatrización de la piel, existe una respuesta inicial vasoconstrictora seguida de una vasodilatación que permite llegada de los componentes celulares y acelulares de la respuesta inflamatoria y una rápida formación de una densa capa de fibrina tan rápido como en las primeras 3hrs.^{1,11} Las primeras células en llegar son los neutrófilos (12hrs) y posteriormente los macrófagos son la célula predominante (24-36hrs). A los dos días se puede observar una capa de fibrina organizada en el sitio de lesión cubierta por macrófagos e infiltrada por fibroblastos y células mesoteliales que comienzan a organizarse. Aproximadamente al quinto día comienza organizarse aun más la capa de células mesoteliales con la presencia

de una membrana basal y al final del séptimo y octavo día se ha re-peritonizado el sitio de lesión.¹²

Como hemos mencionado, el rol de la vía de la fibrina juega un papel importante en la formación de adherencias. Ésta vía inicia con la cascada de la coagulación que se despierta cuando hay una lesión a la cavidad peritoneal. El fibrinógeno se convierte en fibrina ante la presencia de trombina derivado de la cascada de coagulación. La presencia de fibrina es un inductor para la formación de plasmina, la cual deriva del plasminógeno. La función de la plasmina es disolver el exceso de material de fibrina que se haya formado.

El proceso de activación del plasminógeno se ve disminuido por la presencia de los Inhibidores de la Activación del Plasminógeno 1 y 2 (IAP 1 e IAP 2); y a su vez se ve favorecido por la presencia de los factores activadores del plasminógeno tisular (tPA) y el tipo urokinasa (uPA). Todos estos factores se producen en las mismas células mesoteliales, endoteliales, monocitos, macrófagos y fibroblastos. El balance entre los activadores e inhibidores del plasminógeno es crucial para la formación de adherencias.¹⁰

El sistema fibrinolítico interactúa al mismo tiempo con otros factores como son las proteasas e inhibidoras de la proteasa. Como resultado final, si predomina la vía de la fibrinogénesis, tendremos bandas de fibrina infiltradas por fibroblastos que producirán colágena. A éstas mismas bandas de fibrina se les agregarán matriz extracelular, vasos de neoformación e infiltrado de células nerviosas. El resultado final es una cavidad peritoneal con adherencias postoperatorias maduras.^{9,12}

Los mecanismos inflamatorios son mediados por citocinas producidas por las mismas células mesoteliales, endoteliales, macrófagos, plaquetas, fibroblastos y monocitos, entre otros.

Una citocina de importancia central en la formación de adherencias por su papel proinflamatorio en el proceso de cicatrización mesotelial es la interleucina 6 (IL-6). Hay estudios en los que se demuestra que la supresión de los genes asociados a la IL-6 produce menos adherencias intra abdominales sin alterar la cicatrización.⁸ Los principales promotores de la formación de IL-6, y por lo tanto de mayor formación de adherencias, son el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-a) y la Interleucina 1 beta (IL-1b).¹³

En condiciones normales, el Factor de Crecimiento transformante Beta (TGF-b) se produce en las células mesoteliales y macrófagos.¹⁴ Éste se encuentra en forma de un precursor que se activa con la misma plasmina. Diversos autores han demostrado la importancia de este factor de crecimiento en la formación de fibrosis, no sólo a nivel abdominal.⁹

Se tiene documentado desde hace algunas décadas que el TGF-b juega un papel importante en el proceso de cicatrización. Del mismo modo varios autores han demostrado experimentalmente el incremento de la presencia del TGF-b en el líquido peritoneal posterior a la cirugía. Éste incrementa la síntesis de matriz extracelular y la producción de colágena y fibronectina por los fibroblastos.¹⁵ La presencia de TGF-b en líquido peritoneal posterior a cirugías abdominales y pélvicas se ha asociado directamente con mayor número de adherencias intra abdominales postoperatorias.¹⁶ El TGF-b también se ha relacionado con disminución de la degradación de fibrina por disminución del tPA e incremento en la actividad del IAP 1, por lo consiguiente mayor cantidad de exudado rico en fibrina y mayor número de adherencias postoperatorias.¹⁷

Mucho se ha hablado de la importancia de la prevención de las adherencias intra abdominales postoperatorias. Se han descrito números métodos para prevenirlas, como el uso de antibióticos, antiinflamatorios, métodos químicos, apego estricto a la técnica quirúrgica y el uso de barreras físicas. Éstas últimas han sido las que mejores resultados han reportado en estudios experimentales en los últimos años, pero poco se ha hablado de la modificación local de los mediadores de la inflamación, como el TNF-a, TGF-b, IL-1, IL-6, IL-8, con sus respectivas repercusiones en la formación de adherencias.

Por todo lo mencionado anteriormente, se tomó en consideración a la pirfenidona, una piridina conocida por sus propiedades antiinflamatorias, anti fibróticas y antioxidantes.

El mecanismo de acción es pobremente conocido, pero se sabe que regula de manera importante la producción de citocinas como lo son el TGF-b y los factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y básico del fibroblasto (BFGF), mismos mediadores que juegan papel importante en el proceso de cicatrización y fibrosis.¹⁸

También se ha observado disminución en la producción de colágena mediada por el TGF-b en estudios experimentales. Recordemos que la formación y remodelación de la colágena es parte final del proceso de fibrosis y cicatrización. La pirfenidona también disminuye formación de matriz extracelular.¹⁹⁻²⁰

Otras citocinas cuya expresión de ve disminuida por la pirfenidona son la IL-1b, IL-4, IL-13; las últimas dos relacionadas con exceso en producción de matriz extracelular y fibrosis.

Como mencionados previamente, todas estas citocinas participan de manera activa en la formación de adherencias intra abdominales post operatorias. Pocos son los estudios que han intentado disminuir la respuesta inflamatoria a nivel local

para disminuir la presencia e intensidad de las adherencias postoperatorias. Tenemos en la pirfenidona un fármaco con el potencial teórico de atenuar la respuesta inflamatoria que provocan las adherencias intra abdominales.

Existen modelos experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* (modelos animales) así como estudios en humanos que demuestran la seguridad de la utilización de la pirfenidona vía oral. El campo mas estudiado de la pirfenidona es de la fibrosis pulmonar idiopática, aunque también se ha demostrado atenuación de la severidad de otras enfermedades donde la fibrosis es determinante para el curso de la patología como la glomérulo esclerosis focal segmentaria, neurofibromatosis tipo 1, neurofibromatosis plexiforme, cardiomiopatía hipertrófica entre otras, como tratamiento de cicatrices hipertróficas en quemaduras.²¹⁻²³

Esta droga se encuentra comercialmente disponible en México bajo el nombre de KitosCell® y se encuentra disponible para el tratamiento de cicatrices hipertólicas y queloides derivadas de quemaduras u otras lesiones. Si bien no existen estudios que utilicen éste derivado de la piridona vía intra peritoneal, está ampliamente corroborada la seguridad de este producto a dosis estándar con mínimos efectos adversos en modelos animales y pruebas farmacológicas en humanos.²¹

Dentro de los productos comercialmente disponibles y aprobados para la prevención de adherencias intra abdominales postoperatorias tenemos a los que crean una barrera entre las superficies lesionadas. En estudios recientes éste grupo de productos han demostrado superioridad ante otros tipos de métodos preventivos.

La carboximetil celulosa con ácido hialurónico es un compuesto bien estudiado por su efectividad, seguridad, mínimos efectos adversos y que no afecta la cicatrización intestinal relacionada de las anastomosis.²⁴ Su uso se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América y en México se encuentra disponible con el nombre de Guardix®

Este compuesto se administra intraperitoneal como una sustancia líquida, viscosa, transparente directo sobre el sitio de lesión y crea una barrera entre las estructuras lesionadas. Esta membrana o barrera es absorbida aparentemente sin efectos secundarios aproximadamente a los 21 días. Se administra como una solución estéril con aplicador al momento de la cirugía.^{25,26}

La efectividad de Guardix® se ha demostrado por la disminución del número e intensidad de las adherencias, además en todos los estudios se ha comprobado también su seguridad.²⁷

III. Justificación

Se sabe que hasta un 93% de los pacientes sometidos a procedimientos en cirugía general y ginecológica producen adherencias intra abdominales postoperatorias.²

Éstas son la principal causa de oclusión intestinal en el adulto y frecuentemente son motivo de nueva intervención quirúrgica en la que se realiza adherenciólisis, con la cual se predispone a la formación de nuevas adherencias intra abdominales, con los consecuentes reingresos hospitalarios y elevación de costos (ya sea por tratamiento médico o quirúrgico), y disminución de la calidad de vida del paciente por la persistencia o empeoramiento de la sintomatología.

En la actualidad se ha llegado a la comprensión de los mecanismos de formación de adherencias postoperatorias intra abdominales y se han creado mecanismos útiles para la prevención de las mismas. Con el uso cotidiano de éstos se esperaría teóricamente disminución en la sintomatología y necesidad de tratamiento de las adherencias postoperatorias, sin embargo el compuesto ideal para la prevención de adherencias continúa en investigación.

Proponemos el uso experimental de un fármaco conocido por sus capacidades anti fibróticas, para la prevención de las adherencias intra abdominales postoperatorias contra un método establecido y comprobado que disminuye las adherencias en un modelo animal. La necesidad de probar éste nuevo medicamento radica en que se trata del primero con verdaderas propiedades anti fibróticas que será utilizado para este fin. Recordemos que no es un método de barrera como los anteriormente establecidos. Nuestra hipótesis radica en el hecho de suponer que los mecanismos de barrera han fallado por no inhibir directamente las vías de la formación de la fibrosis, como sí lo hace nuestro medicamento de prueba.

IV. Hipótesis

- **Hipótesis nula:** La pirfenidona administrada intraperitonealmente sobre la superficie del colon deserosada de roedores, después de tres semanas de seguimiento, no es más efectivo que la carboximetil celulosa con hialuronato de sodio en la prevención de adherencias intra abdominales

- **Hipótesis alterna:** La pirfenidona administrada intraperitonealmente sobre la superficie del colon deserosada de roedores, después de tres semanas de seguimiento, es igual o más efectivo que la carboximetil celulosa con hialuronato de sodio en la prevención de adherencias intra abdominales

V. Objetivos

- a) General: Demostrar que el uso de la pirfenidona intraperitoneal es capaz de disminuir el número y severidad de las adherencias intra abdominales postoperatorias.
- b) Particular:
 - a. Evaluación macroscópica del tipo y número de adherencias intra abdominales tras la utilización de pirfenidona.
 - b. Evaluación macroscópica del tipo y número de adherencias intra abdominales tras la utilización de hialuronato de sodio mas carboximetil celulosa.
 - c. Evaluación macroscópica del tipo y número de adherencias intra abdominales tras la utilización de solución salina al 0.9%

VI. Tipo de estudio

Estudio experimental en roedores en el Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

VII. Diseño

Es un estudio controlado, aleatorizado, prospectivo y longitudinal en modelo experimental.

VIII. Material y métodos

a). Universo: Se utilizaron ratas del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Selección de la Muestra: se realizó un muestreo aleatorio mediante cálculo de diferencia de medias, para un alfa de 0.05 y una potencia de 80%, en ratas *Wistar* albinas vivas (*Rattus norvegicus*), de entre 6 meses 1 año de edad, con un peso promedio 300-400gr, de aspecto saludable, dividido de forma aleatoria en tres grupos, dos casos y un control. El tamaño de la muestra se calculó mediante una fórmula convencional para cálculo de la muestra con diferencia de medias en función de adherencias, estudio experimental fase 0.

- Formación de adherencias observada: 24%
- Formación esperada de adherencias con pirfenidona: 12%

Se requirieron 10 sujetos por grupo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{3[(20\alpha - 2\beta\sigma)]}{(m1 - m2)}$$

Los valores correspondientes a cada variable son:

$$\alpha = 0.05, \beta = 80, m1 = 24, m2 = 12$$

b). Criterios:

- Inclusión: Ratas clínicamente sanas, de 300-400gr de peso, no utilizadas en algún otro proyecto de investigación, sin antecedentes de cirugía abdominal.
- Exclusión: Animales clínicamente enfermos, hembras gestantes, con antecedentes de cirugía abdominal o incluidas en otro proyecto de investigación.
- Eliminación: Animales fallecidos durante el evento quirúrgico o el seguimiento de causas no quirúrgicas, hallazgo de útero gestante al momento de la primera laparotomía.

c). Selección de la muestra:

Se seleccionaron 30 ratas para experimentación del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, con los criterios ya antes mencionados, las cuales se colocaron en jaulas individuales con temperatura controlada, alimentadas con Purina LabDiet 5001. Se dividieron en 3 grupos, cada uno formado por 10 ratas seleccionadas aleatoriamente mediante una tabla de números. Todos los animales fueron tratados de acuerdo a las normas para el uso de los animales de laboratorio de México y los protocolos de manejo del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Estados Unidos y la Norma Oficial Mexicana número 062-1999 en materia de producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.²⁸

d). Grupos de estudio:

Se formaron 3 grupos de 10 ratas cada uno, con los criterios ya mencionados, seleccionadas aleatoriamente.

- Grupo I. Grupo "Control"; se realizó una laparotomía exploradora y se provocó deserosamiento del colon ascendente de 4cm² aproximadamente con el borde cortante de bisturí, se aplicó a la zona lesionada 3 ml de solución salina al 0.9%.
- Grupo II. Grupo "Pirfenidona"; se realizó el mismo procedimiento quirúrgico descrito para el grupo control, sustituyendo la solución fisiológica por la aplicación de 3ml de pirfenidona

- Grupo III. Grupo “Hialuronato”; se realizó el mismo procedimiento descrito para los dos grupos anteriores y en este caso se aplicaron 3 ml de hialuronato de sodio mas carboximetilcelulosa.

e). Técnica Quirúrgica:

Una vez seleccionada la rata previamente sana, se llevó a cabo la inducción anestésica con administración intramuscular de Ketamina (0.1 mg/kg/dosis), posteriormente se colocó en una tabla quirúrgica y se le preparó la pared abdominal con rasurado, asepsia y antisepsia de la pared con Isodine espuma y luego Isodine solución, se colocó un campo estéril hendido. Mediante una incisión media de 5cm aproximadamente, se disecó por planos hasta realizar la celiotomía, se realizó laparotomía exploradora por cuadrantes en búsqueda de adherencias peritoneales ya formadas, posteriormente se identificó el colon ascendente y se provocada una lesión en la serosa de este órgano de 4 cm² aproximadamente (1cm ancho, 4cm longitud) con el borde cortante de bisturí hasta evidenciar sangrado. Al grupo Control se le aplicó en la zona despulida 3 ml de solución salina al 0.9%; al grupo Pirfenidona se aplicó en misma zona 3 ml de pirfenidona gel; y al grupo Hialuronato se aplicaron 3ml de hialuronato de sodio/ carboximetil celulosa. Se reintrodujo el colon lesionado a la cavidad abdominal y se cerró por planos peritoneo, músculo y aponeurosis con seda 3-0 surgete anclado y la piel con polipropileno 4-0 puntos simples, dando por terminado el procedimiento. Pasaron los sujetos experimentales a recuperación anestésica y vigilancia postoperatoria diaria, colocando a las ratas en jaulas individuales por grupos, apoyadas por calor radiante, manteniendo ayuno de 12 hrs, aplicando dosis profiláctica de antibiótico (ceftriaxona 20mg/kg) y analgésico (metamizol 5mg/kg).²⁹

Durante la segunda fase del estudio, las ratas fueron sometidas a una nueva exploración quirúrgica a las 3 semanas del procedimiento inicial. Los roedores fueron sacrificados con dosis letal de pentobarbital, se realizó una laparotomía exploradora con una incisión en “U” extendida desde ambos flancos hasta epigastrio profundizando hasta llegar a la cavidad peritoneal. Se llevó a cabo la medición macroscópica de las adherencias formadas de acuerdo al método de graduación modificado de Granat (Figura 1). Se utilizó esta escala de adherencias de Granat ya que mide el grado de adherencias y gradúa su severidad basada en la calidad de las mismas y su distribución, además que ha sido utilizada en modelos experimentales en ratas.³⁰⁻³²

Figura 1. Escala de adherencias modificada de Granat

Grado	Localización y características
0	Ausencia de adherencias
1	Adherencias laxas, fácilmente disecables
2	Adherencias firmes, requieren disección cortante, un solo sitio
3	Adherencias firmes, requieren disección cortante, múltiples sitios
4	Adherencias firmes y densas generalizadas en la cavidad abdominal

f). Variables:

- Dependiente:
 - Presencia o ausencia de adherencias peritoneales postoperatorias, las cuales se dividirán y graduarán por el mismo cirujano, ciego al grupo al que perteneció cada rata. Las adherencias se clasificarán en 5 grados de acuerdo a la clasificación de adherencias modificada de Granat.

- Independientes:
 - Efectividad en la prevención de adherencias intraperitoneales postoperatorias de la pirfenidona.
 - Efectividad en la prevención de adherencias intraperitoneales postoperatorias del hialuronato de sodio/
 - carboximetil celulosa.
 - Efectividad en la prevención de adherencias intraperitoneales postoperatorias de solución salina.

IX. Resultados.

Dentro del grupo de 30 individuos que se sometieron a la primera fase del estudio no tuvimos mortalidad postoperatoria. En la segunda laparotomía, a todos los individuos de cada grupo se les evaluó la presencia y el grado de adherencias intra abdominales. Como habíamos mencionado, para lo anterior se utilizó la clasificación de Granat modificada la cual se presentó en la Figura 1.

En el grupo Control la media del grado de adherencias fue 2.7 ± 1.7 . Específicamente se presentó un caso (10%) de adherencias grado 0, un caso (10%) de adherencias grado 1 y un caso (10%) de adherencias grado 2. Hubo 4 casos (40%) de adherencias grado 3 y 3 casos (30%) de adherencias grado 4. Figura 2.

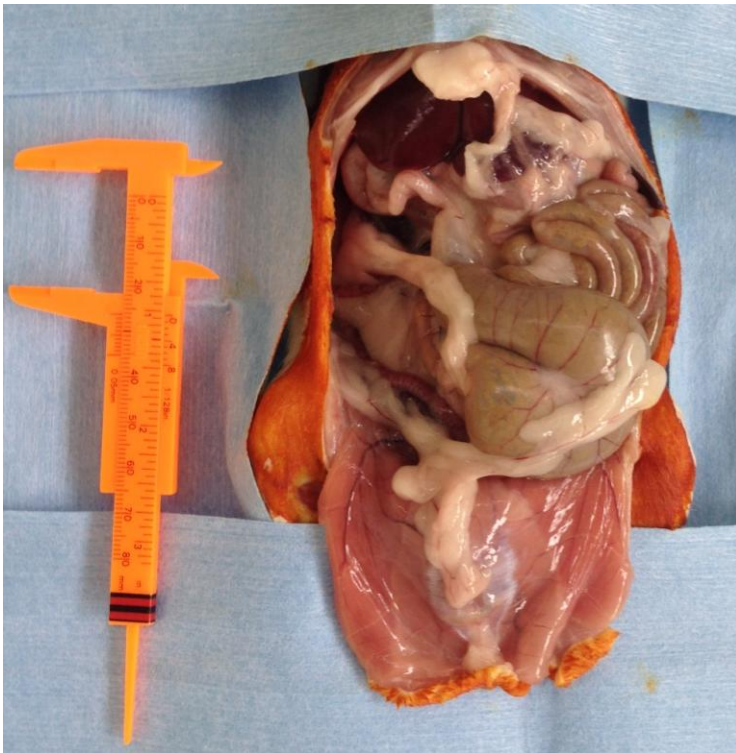


Figura 2. Adherencias formadas en grupo Control

Para el grupo Hialuronato, la media de puntaje de adherencias fue 0.5 ± 0.71 . En este grupo se presentaron 6 casos (60%) de adherencias grado 0, tres casos (30%) de adherencias grado 1 y un caso (10%) de adherencias grado 2.

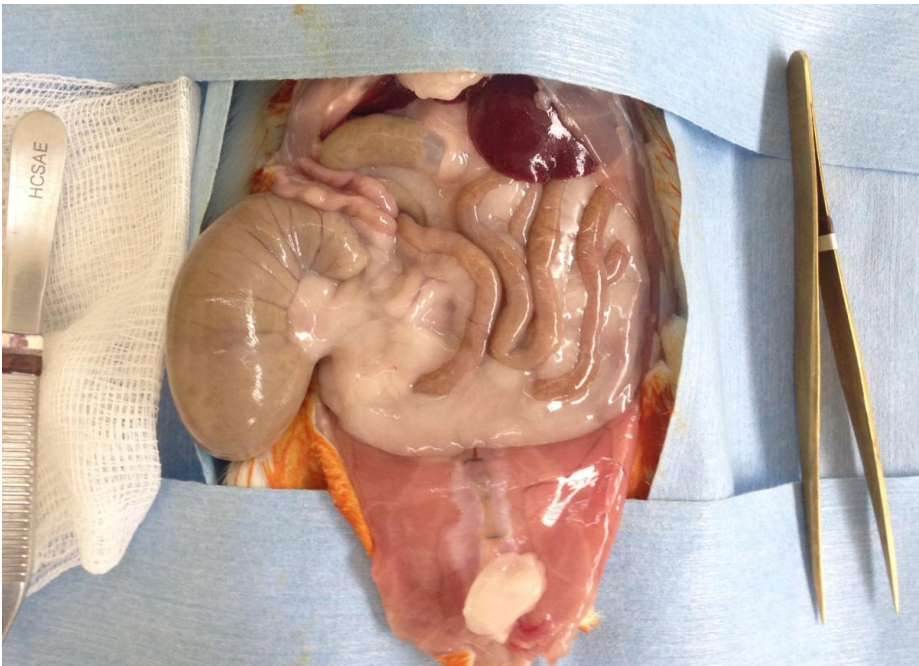


Figura 3. Imagen representativa de las adherencias en el grupo Hialuronato. Mínima formación de adherencias en sitio de cicatriz previa.

En el grupo Pirfenidona la media del grado de adherencias fue 1.6 ± 1.17 . En total se obtuvieron 2 casos (20%) de adherencias grado 0, tres casos (30%) de adherencias grado 1, dos casos (20%) de adherencias grado 2, tres casos (30%) de adherencias grado 3 y ningún caso de adherencias grado 4. Figura 4.

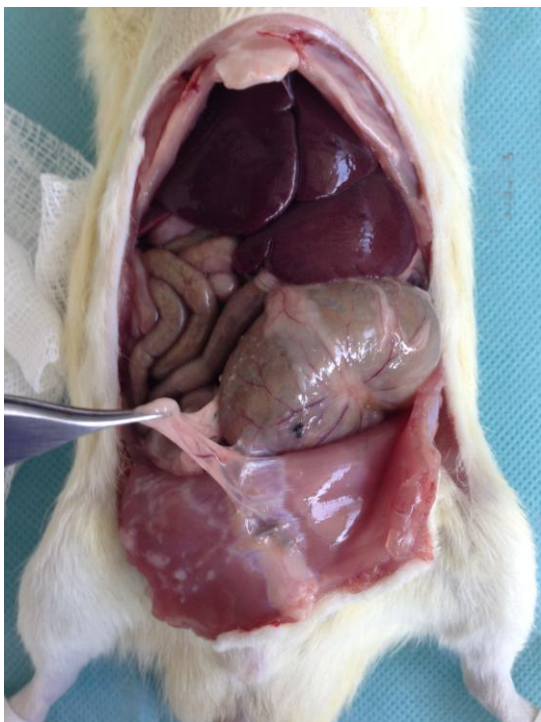


Figura 4. Grupo Pirfenidona. Adherencias firmes hacia la línea media.

Tabla 1. Resultados por grupo.

Sujeto	Clasificación de Granat de acuerdo al Grupo		
	Control	Hialuronato	Pirfenidona
A	4	0	1
B	4	1	3
C	3	0	1
D	3	0	2
E	1	0	0
F	3	1	0
G	3	0	1
H	2	1	3
I	4	2	2
J	0	0	3
Media adherencias	2.7 ± 1.34	0.5 ± 0.71	1.6 ± 1.17

X. Análisis de datos

Para el análisis estadístico de los datos utilizamos la prueba exacta de Fisher mediante el uso del programa Epi Info™ versión 7.1.4, considerando 4 posibles estados en función de la ya mencionada clasificación de Granat. Comparamos los dos grupos de estudio con el control y ambos grupos entre sí, encontrando diferencia estadísticamente significativa en la presencia de adherencias cuando se compara el grupo control contra el de Hialuronato, valor de $p=0.0008$. Al comparar el grupo control con el de Pirfenidona, no obtuvimos diferencia a favor de la Pirfenidona con un valor de $p= 0.46$. De igual manera, al comparar ambos grupos de estudio (Hialuronato y Pirfenidona), no encontramos diferencia significativa en cuanto a la presencia de adherencias, con un valor de $p=0.41$. Tabla 2

Tabla 2. Comparación de resultados mediante exacta de Fisher

Grupos	Valor de p
Control/Hialuronato	0.0008
Control/Pirfenidona	0.46
Pirfenidona/Hialuronato	0.41

XI. Discusión.

El tema de la prevención de adherencias intraabdominales ha sido objeto de revisión en muchos textos en la literatura. La formación de adherencias no sólo se presenta en cirugía colorrectal, sino también en cirugía ginecológica, gastrointestinal, ortopédica y en neurocirugía. La gran mayoría de los protocolos actuales se enfocan en la prevención de adherencias con métodos de barrera como lo es el hialuronato de sodio/carboximetil celulosa, que es una de las sustancias que nosotros probamos con buenos resultados.^{25-27,33.}

Algunos otros estudios se enfocan en la modulación de la respuesta inflamatoria local, causante de las adherencias intra abdominales, para lo cual se han realizado protocolos con inhibidores de ciclooxigenasa, antibióticos, solución hipertónica, heparina, entre otras sustancias con resultados controversiales.³⁴ El objetivo principal de nuestro estudio fue probar la pirfenidona en la prevención de adherencias intra abdominales; sustancia ya conocida por sus propiedades antifibróticas.

Los resultados de nuestro estudio, por una parte, concuerdan con que el hecho que el hialuronato de sodio con carboximetil celulosa es efectivo en la prevención de adherencias intraabdominales posterior a la cirugía colorrectal, con resultados comparables a los reportados en la literatura actual, mostrando diferencia estadísticamente significativa respecto a los controles de solución salina.²⁷

En cuanto a nuestros resultados con la pirfenidona, al compararlo con un método ya previamente establecido y con efectividad clínica comprobada como es el hialuronato de sodio, la pirfenidona presentó un desempeño inferior en cuanto a la prevención y severidad de adherencias postquirúrgicas.

De lo anterior podemos obtener varias consideraciones. En primer lugar, como se trata de uno de los primeros estudios (si no es que el primero en su tipo) con uso pirfenidona intraperiotoneal; posiblemente la dosis utilizada no fue la adecuada, además de que la presentación en gel que utilizamos no está realizada ex profeso para su uso intraperitoneal, lo cual podría modificar la función esperada. Otro aspecto importante a mencionar, es que si bien la técnica quirúrgica se realizó estrictamente apegada a los criterios de asepsia y antisepsia, con la presentación en gel no se puede garantizar la esterilidad del producto durante la aplicación de acuerdo con las especificaciones del laboratorio fabricante. Si bien el modelo experimental que utilizamos tiene un excelente sistema inmunológico, y se cumplieron con los principios de profilaxis antimicrobiana, un posible sesgo en la presentación de las adherencias pudo haberse debido a la presentación comercial de la pirfenidona, aumentando la presentación y severidad de las adherencias respecto al hialuronato de sodio.

Con lo anterior no estamos asumiendo que la pirfenidona no sirve para la prevención de adherencias intraabdominales. De hecho existen protocolos en la literatura contemporánea enfocados en la prevención de fibrosis postoperatoria en cirugía de mama con uso de la pirfenidona en su presentación oral. En el ejemplo anterior, la fisiopatología de la contractura capsular mamaria sigue un patrón muy similar al de la formación de adherencias intraabdominales.^{35,36} Un segundo modelo de prevención de adherencias intraabdominales podría realizarse con la utilización de éste misma sustancia activa con administración vía oral al modelo experimental, con el objetivo de modificar la cascada de la fibrinogénesis a través su absorción por la vía enteral.

XII. Conclusiones.

El hialuronato de sodio es efectivo para la prevención de adherencias intraabdominales en el modelo experimental.

El hialuronato de sodio es superior en la prevención de formación de adherencias intraabdominales en comparación tanto con el control de solución salina como la pirfenidona.

La pirfenidona no es más efectiva en la prevención de adherencias intraabdominales comparada con el control de solución salina.

Bibliografia:

1. Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal Healing: Gastrointestinal Tract and Adhesions. *Surg Clin N Am* 2010;90:1227–1236
2. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, et al. Current Strategies and Future Perspectives for Intraperitoneal Adhesion Prevention. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jun;16(6):1256-74.
3. Catena F, DiSaverio S, Kelly MD, et al. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery* 2011, 6:5
4. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg.* 2007 Aug;50(4):291-300.
5. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Nov;107(44):769-75.
6. White RR. Prevention of Recurrent Small Bowel Obstruction Due to Adhesions. *Ann Surg.* 1956; 143(5): 714–719.
7. Reed KL, Brent Fruin A, Gower AC, et al. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(24): 9115–9120.
8. Ward BC, Kavalukas S, Brugnano J, et al. Peptide inhibitors of mk2 show promise for inhibition of abdominal adhesions. *J Surg Res.* 2011; 169(1): e27–e36
9. Cheong YC, Laird SM, Li TC, et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update.* 2001;7(6):556-66.
10. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011;17(41):4545-53.
11. Vural B, Cantürk NZ, Esen N, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Hum Reprod.* 1999;14(1):49-54.
12. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update.* 2001;7(6):547-55.
13. Topley N, Jörres A, Luttmann W, et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: Induction by IL-1 and TNF. *Kidney International* 1993;43: 226–233
14. Offner FA, Feichtinger H, Stadlmann S, et al. Transforming Growth Factor- β 3 Synthesis by Human Peritoneal Mesothelial Cells. Induction by Interleukin-1. *Am J Pathol* 1996; 14:1679-1688

15. Williams RS. Effect of transforming growth factor β on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 1992; 52(1): 65-70
16. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta). *Eur J Surg Suppl.* 1997;(577):17-23.
17. Tietze L, Elbrecht A, Schauerte C, et al. Modulation of pro- and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta1 (TGF-beta1), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1beta (IL-1beta). *Thromb Haemost.* 1998;79(2):362-70.
18. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590 (1-3): 400-408.
19. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of Pirfenidone on Procollagen Gene Expression at the Transcriptional Level in Bleomycin Hamster Model of Lung Fibrosis. *JPET* 199;289: 211-218
20. Schaefer CJ, Ruhrmund DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev.* 2011;20(120):85-97.
21. Macías-Barragán J, Sandoval-Rodríguez A, Navarro-Partida J, Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010;3:16.
22. Carter NJ. Pirfenidone In Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs* 2011; 71 (13): 1721-1732.
23. Shi S, Wu J, Chen H, Chen H, Wu J, Zeng F: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1268-1276.
24. Reijnen PJ, deMan BM, Hendriks T, et al. Hyaluronic acid- based agents do not affect anastomotic strength in the rat colon, in either the presence or absence of bacterial peritonitis. *BJS* 2000;87:1222-1228 .
25. Sang-Mook L, Hwan-Soo J, Jae-Sung B, Jung-Eun K, Kwang-H. The Effects of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose Membrane (GUARDIX-MB®) Barriers on Prevention of Post-operation Peritoneal Adhesions in Dogs *J Vet Clin* 2008;25(6): 494-500.
26. Arnold PB, Green CW, Foresman PA, Rodeheaver GT. Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertil Steril.* 2000;73(1):157-61.
27. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non gynecological abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(4):1-34

28. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
29. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, et al. In Search of the Best Peritoneal Adhesion Model: Comparison of Different Techniques in a Rat Model. *J Surg Res* 2011;167(2):245-250.
30. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril*. 1983;40(3):369-72.
31. Saray W, Loera MA. Eficacia del polietilenglicon intraperitoneal y clorhidrato de defenhidramina más metilprednisolona intravenoso para la prevención de adherencias en un modelo experimental en rata. *Rev Snid Milit* 2007;61(3):157-161.
32. Mares JL, Tejeda HD, Garibay F, Valenzuela MC. Polietilenglicol vs. solución salina para la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. Estudio experimental. *Rev Sanid Milit* 2006; 60(6):401-405.
33. Caglayan K, Gungor B, Cinar h, et al. Preventing intraperitoneal adhesions with linezolid and hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose: a comparative study in cecal abrasion model. *Am J Surg*. 2014 Jul;208(1):106-11
34. Kutlay J, Ozer Y, Isik B, et al. Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesions. *World J Surg* 2004;28:662–5.
35. Gancedo M, Ruiz L, Salazar A, et al. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthet Plast Surg*.2008;32(1):32-40.
36. Veras EC, Cárdenas CL, Lyra GI, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg*. 2013 Jan;70(1):16-22.