



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD,
PETROLEOS MEXICANOS
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

SEPARACIÓN DE COMPONENTES QUÍMICA (TOXINA BOTULÍNICA TIPO A) EN
LA REPARACION DE HERNIA VENTRAL PLANEADA: UN MODELO MURINO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:
DRA. GABRIELA RODRIGUEZ RUIZ

TUTOR:
DR. JAVIER LUNA MARTINEZ
ASESOR:
DR. CARLOS JAVIER MATA QUINTERO
ASESOR ESTADÍSTICO:
DR. ALEJANDRO CRUZ ZÁRATE

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



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
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CIRUGÍA GENERAL

AUTORA:

DRA. GABRIELA RODRIGUEZ RUIZ

TUTOR:

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

ASESOR:

DR. CARLOS JAVIER MATA QUINTERO

ASESOR ESTADÍSTICO:

DR. ALEJANDRO CRUZ ZÁRATE

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOZA LOPEZ

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 POSTGRADO Y TUTOR DE TESIS

JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. CARLOS JAVIER MATA QUINTERO

PROFESOR TITULAR DE POSTGRADO Y ASESOR DE TESIS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. ALEJANDRO CRUZ ZÁRATE

ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

I. INDICE

II. DEFINICION DEL PROBLEMA	4
III. MARCO TEORICO	6
IV. JUSTIFICACION	8
V. HIPOTESIS	9
VI. OBJETIVOS	9
VII. TIPO DE ESTUDIO	9
VIII. DISEÑO DEL EXPERIMENTO	10
A) DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	10
B) CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN	10
C) METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	10
D) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	12
E) DISEÑO ESTADISTICO	12
F) DESARROLLO DEL EXPERIMENTO	13
G) MATERIAL Y METODOS	13
IX. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACION	19
X. DISCUSION	21
XI. CONCLUSION	25
XII. ASPECTOS ETICOS	26
XIII. RECURSOS Y LOGISTICA	26
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La hernia ventral planeada se define como aquella que se produce al no cerrar la capa músculo-aponeurótica del abdomen, dejando las vísceras abdominales cubiertas únicamente con colgajos cutáneos ⁽¹⁾, acompañado de la retracción de los músculos laterales del abdomen. Esta medida se encuentra indicada en pacientes que requieren cirugía de control de daños, en donde se decide manejar abdomen abierto como una medida preventiva para evitar hipertensión intrabdominal o en caso de que se requieran laparotomías de repetición por procesos sépticos ⁽²⁾, en las cuales las múltiples incisiones sobre la aponeurosis y sutura de ésta, ocasionan su necrosis e infección. Con lo cual, aun cuando el proceso intrabdominal ha sido resuelto, no suele ser posible su cierre sin tensión ⁽³⁾ y aunado a las características clínicas del paciente se opta por una hernia ventral planeada para posteriormente realizar su reparación.

Se reporta una incidencia de 13-15% de hernias ventrales planeadas en pacientes manejados con abdomen abierto. En la búsqueda de encontrar la mejor forma de corregir este tipo de hernias, se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas, en las que idealmente se recomienda un cierre sin tensión, sin embargo se reportan recidivas herniarias en aproximadamente 30-70%, entre otras complicaciones ⁽⁴⁾.

Actualmente se han descrito pequeñas series de casos, en los cuales se realiza una relajación de los músculos laterales del abdomen secundaria a parálisis flácida con toxina botulínica tipo A, técnica conocida como separación de componentes química, en los que se reporta una reconstrucción quirúrgica más sencilla, con menor tensión, menos complicaciones y mejores resultados. ^(2,4) Sin embargo, no se cuenta con ninguna publicación en la que se realice un estudio experimental, aleatorizado y comparativo con placebo, que apoye de forma objetiva dichos hallazgos.

Este estudio de investigación tiene como propósito demostrar que la separación de componentes química con toxina botulínica tipo A de los músculos laterales del abdomen ocasiona una disminución del área del defecto herniario y de la tensión de la pared abdominal, así como permitir una mayor complianza/distensibilidad de la pared abdominal, la cual está determinada por una mayor elasticidad de la pared abdominal, criterios con los cuales se lograría una plastía con menor tensión y menor riesgo hipertensión intrabdominal. ^(2,4, 8,9,19,20, 24,25)

III. MARCO TEÓRICO

La pared abdominal cuenta con múltiples funciones, todas éstas se basan en el equilibrio dinámico de su plano muscular y aponeurótico, con lo cual se mantiene una presión intrabdominal constante que se encarga de apoyar a la respiración, locomoción, defecación y función urinaria. La pared abdominal tiene una complianza limitada, la cual está determinada por la relación presión-volumen abdominal ^(24,25). Cuando la pared abdominal se encuentra debilitada debido a una hernia ventral, la presión intrabdominal tiende a ejercer presión en el punto más débil, opuesto a lo que sucede en su estado natural (distribución difusa y equitativa), lo cual se afecta a sus principales funciones ⁽⁵⁾.

Pacientes que requieren cirugía de control de daños, ya sea secundario a un trauma o a algún proceso séptico, suelen presentar la “triada letal”, la cual se caracteriza por hipoperfusión, coagulopatía e hipotermia, acompañada de edema de asas intestinales, impidiendo así el cierre adecuado de la pared abdominal y en caso de lograrlo, aumenta el riesgo de presentar hipertensión intrabdominal / síndrome compartimental abdominal, elevando el riesgo de mortalidad, asimismo, suelen ser comunes las laparotomías de repetición para realizar lavados o reexploración intrabdominal ⁽⁶⁾, en las cuales las múltiples incisiones de la aponeurosis y cierre de las mismas, ocasionan su necrosis y predisponen a infección de este plano, razón por la cual se opta por manejo de abdomen abierto, el cual presenta retracción de los músculos laterales del abdomen por pérdida de su fijación en línea media ⁽²⁵⁾. Aun cuando el proceso intrabdominal haya sido resuelto, debido a necrosis de la aponeurosis y retracción de los músculos laterales del abdomen, no suele ser posible el cierre de la pared abdominal ⁽²⁻³⁾, por lo que se decide manejo con hernia ventral planeada.

La hernia ventral planeada se define como aquella que se produce al no realizar cierre de la capa músculo-aponeurótica del abdomen, dejando las vísceras abdominales cubiertas únicamente con colgajos cutáneos ⁽¹⁾, ocasionada por retracción de los músculos laterales del abdomen secundario a la pérdida de la integridad de la línea media del abdomen ^(2, 21), ocasionando pérdida de dominio y pérdida de las funciones básicas de la pared abdominal ⁽⁴⁾ antes mencionada. Ésta se presenta en un 13-15% del total de pacientes manejados con abdomen abierto ⁽⁴⁾.

Algunas de las técnicas más utilizadas en el manejo de hernia ventral planeada son la colocación de mallas sintéticas o biológicas, separación de componentes mecánica y cierre primario, los cuales cuentan con altos índices de recurrencia (30-70%) ⁽⁵⁾, entre otras complicaciones.

En contraposición a la técnica de separación de componentes mecánica (técnica de Ramírez) en la cual se realiza disección de los planos musculares laterales de la pared abdominal como manejo para las hernias ventrales (22), Zielinski en el año 2013 describió la técnica de separación de componentes química con utilización de toxina botulínica tipo A, la cual ocasiona parálisis flácida de los músculos laterales del abdomen ocasionando un cierre aponeurótico con menor tensión (2, 4, 7, 9, 10)

Sin embargo desde el año 1983 se reportó la utilización de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (pancuronio) para el cierre musculo-aponeurótico en pacientes pediátricos con gastrosquisis. Se describe una disminución de la presión intrabdominal y una reducción fácil de las vísceras abdominales. La relajación constante de la pared abdominal previene la hipertensión intrabdominal, sin embargo una de sus desventajas era la utilización de ventilación mecánica por aproximadamente 2 a 3 días. (7).

En 2006 se reportó por parte de cirujanos peditras un estudio experimental en ratas sobre el efecto en la presión y volumen intrabdominal secundaria a parálisis de los músculos de la pared abdominal con aplicación local de toxina botulínica tipo A. Utilizaron dos grupos de ratas, a los cuales, se les administro una infusión de solución salina intrabdominal hasta lograr una presión intrabdominal de 6-9 cm H₂O, posteriormente se midió el volumen tolerado en ambos grupos. En un segundo tiempo se aplicó solución fisiológica a un grupo y al otro toxina botulínica tipo A en los músculos de la pared abdominal, nuevamente se administró la infusión de solución salina intrabdominal hasta alcanzar una presión de 6-9 cm H₂O, observándose un mayor volumen tolerado en el grupo de toxina botulínica tipo A. Con lo que se concluye que la administración de toxina botulínica tipo A permite un aumento del volumen intrabdominal acompañado de una disminución de la presión intrabdominal, aunado a la ventaja de producir un efecto local y sin necesidad de ventilación mecánica (9), es decir una mayor complianza de la pared abdominal (24,25).

La toxina botulínica tipo A, es un agente neuromodulador aprobado por la FDA, se ha utilizado para cirugía plástica y reconstructiva, oftalmología, gastroenterología, neurología. El mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A es por medio del bloqueo de la liberación de acetilcolina y de los moduladores del dolor de la porción pre sináptica colinérgica de los nervios, produciendo así parálisis flácida y disminución de dolor. (8)

En centros de investigación nacional e internacional se ha reportado el manejo de hernia ventral con separación de componentes química con toxina botulínica tipo A en pequeñas series de casos en humanos (2-4), donde la administración de esta

toxina ocasiona parálisis flácida de los músculos laterales del abdomen con lo que se logra una disminución importante del área del defecto herniario, lo que lleva al cirujano a una reparación primaria o con separación de componentes mecánica, logrando un cierre sin tensión (4, 6, 9, 10).

Además de los hallazgos mencionados anteriormente, otro beneficio de la utilización de la separación de componentes química es la disminución de dolor posterior a la plastia ventral, ocasionando una importante disminución en la utilización de analgésicos opioides (10).

En la actualidad no se ha reportado algún estudio experimental, aleatorizado y comparado con placebo, en los que se compare de forma objetiva y con diferencias estadísticamente significativas la disminución del área del defecto, disminución de la tensión de la pared abdominal y una mayor complianza de la pared abdominal en un grupo con aplicación de toxina botulínica tipo A en los músculos laterales del abdomen y un grupo placebo. Ésta es la razón por la que se decide realizar esta investigación, de manera que al aplicarse a la población de nuestro hospital con este padecimiento, se espera obtener resultados favorables, como son; disminución en el tiempo de recuperación e incapacidad de pacientes, disminución en el dolor y menor riesgo de recidiva, ya que este método logra una corrección de la hernia de manera fisiológica.

IV. JUSTIFICACIÓN

La presencia de hernia ventral planeada secundaria a manejo de abdomen abierto se reporta en un 13-15%. Actualmente se cuenta con técnicas quirúrgicas como colocación de malla sintética o biológica, cierre primario o separación de componentes mecánica reportándose altos costos en cuanto al material, alto índice de recidiva (30-70%), y prolongado tiempo de recuperación e incapacidad. Se propone utilizar toxina botulínica tipo A para lograr parálisis flácida en músculos laterales del abdomen logrando una disminución del área del defecto herniario junto con una disminución de tensión de la pared abdominal, acompañado de una mayor complianza de la pared abdominal, con lo cual se logrará una reparación de la pared abdominal sin tensión, más sencilla, con menor tiempo de recuperación, disminución en el número y tipo de complicaciones.

V. HIPOTESIS

i. Hipótesis Nula

La separación de componentes química con toxina botulínica tipo A en músculos laterales del abdomen en una hernia ventral planeada, no disminuye el área del defecto herniario, ni disminuye la tensión a ambos lados de la pared abdominal, así como no permite una mayor complianza de la pared abdominal en un modelo murino.

ii. Hipótesis Alternativa

La separación de componentes química con toxina botulínica tipo A en músculos laterales del abdomen en una hernia ventral planeada, disminuye el área del defecto herniario, disminuye la tensión a ambos lados de la pared abdominal, así como permite una mayor complianza de la pared abdominal en un modelo murino.

VI. OBJETIVOS

Objetivo General

Demostrar que la separación de componentes química con toxina botulínica tipo A en una hernia ventral planeada en un modelo murino disminuye el área del defecto herniario, disminuye la tensión de la pared abdominal y permite una mayor complianza de pared abdominal, con lo cual se lograría una reparación sin tensión.

Objetivo Particular

- i. Medir y comparar el área del defecto herniario secundaria a la administración de solución fisiológica vs toxina botulínica tipo A.
- ii. Medir y comparar la tensión a cada lado de la pared abdominal secundaria a la administración de solución fisiológica vs toxina botulínica tipo A.
- iii. Medir y comparar la complianza de la pared abdominal secundaria a la administración de solución fisiológica vs toxina botulínica tipo A.

VII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio experimental, aleatorizado, prospectivo, longitudinal, y comparativo, controlado con Placebo, en roedores en el Servicio de Bioterio y Cirugía

Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

VIII. DISEÑO DEL EXPERIMENTO

- Controlado con Placebo
- Aleatorizado
- Prospectivo
- Longitudinal
- Comparativo

A) DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

El universo sobre la que se realizará el estudio, son ratas Wistar albinas (*Rattus norvegicus*) de 6 meses de edad, sin diferencia de sexo, con un peso aproximado de 300-400 gr del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE).

B) CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN

- INCLUSIÓN:** Se seleccionarán ratas clínicamente sanas, sin enfermedades, no utilizadas en algún otro proyecto de investigación, sin antecedentes de cirugía abdominal.
- EXCLUSIÓN:** Ninguna que tenga enfermedades, cirugías previas o que participen en otro protocolo.
- ELIMINACIÓN:** Cualquier animal que padezca infección de sitio quirúrgico, infección intrabdominal o fallecido durante el evento quirúrgico.

C) METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

De acuerdo al tipo de experimento se determinó la utilización de este método de medición estadístico, con un muestreo aleatorio, para un alfa de 0.05, es decir un nivel de confianza $(1-\alpha)$ del 95% y una potencia del 80% $(1-\beta)$ que es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula, cuando la hipótesis alterna es verdadera, en ratas Wistar albinas (*Rattus norvegicus*) de 6 meses de edad, con un peso aproximado de 300-500 gr, mantenidas en condiciones estándar de bioterio, a temperatura de 21°C, con acceso libre a agua y comida.

De acuerdo a la propuesta anterior se tienen los siguientes datos:

$\beta = 0.2$ ya que la potencia es del 80%

$\alpha = 0.05$ nivel de confianza del 95%

$d = 1.3$ que es la relación entre la diferencia de la media poblacional y la media muestral y la desviación estándar que son desconocidas y se propone este valor para detectar las diferencias moderadamente grandes entre la media muestral y media poblacional.

Mediante las curvas **OC** de operación característica para diferentes valores de n (tamaño de la muestra) para la prueba t de dos colas con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ se encuentra que la muestra de cada grupo de especímenes debe ser de 7, y ya que serán sometidas a dos tratamientos (con solución fisiológica y toxina botulínica tipo A) se escogerán de manera aleatoria una muestra de 14 ratas.

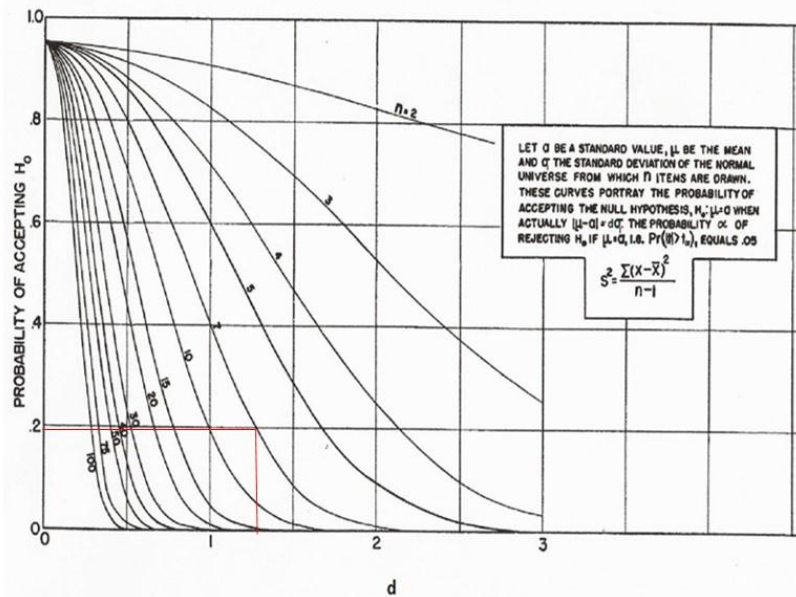


FIG. 7. OPERATING CHARACTERISTICS OF THE t -TEST $\left[t = \frac{\sqrt{n}(z - a)}{s} \right]$ FOR TESTING $\mu = a$ AGAINST $\mu \neq a$

Una vez calculado el tamaño de la muestra y utilizando una importante técnica estadística llamada prueba t-student de muestras independientes para dos grupos, que es entre otros, uno de los métodos de la inferencia estadística más útiles, que permite tomar decisiones sobre la población de la cual se desconoce la media y la varianza analizando la muestra, se enuncian las siguientes hipótesis estadísticas.

D) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Independientes:

- Separación de componentes química (toxina botulínica tipo A)

Dependientes:

- Área del defecto herniario ventral
- Tensión de la pared abdominal
- Complianza de la pared abdominal

Operacionalización de las variables.

Variables	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Separación de componentes química	Aplicación de toxina botulínica tipo A	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Defecto herniario	Área del defecto herniario	Cuantitativa continua	Área en cm ²
Tensión de la pared abdominal	Fuerza de pared abdominal	Cuantitativa continua	Fuerza en N (Newton)
Complianza de la pared abdominal	Máxima distensibilidad de la pared abdominal, representada por la máxima presión intrabdominal tolerada por la pared abdominal	Cuantitativa continua	Presión en mmHg

E) DISEÑO ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa de SPSS v15 y estadística analítica, comparativa, paramétrica para comparación de acuerdo a variables cuantitativas de dos muestras independientes, con prueba t-Student, y un nivel de significación de 0.05.

F) DESARROLLO DEL EXPERIMENTO

Se seleccionaron 14 ratas para experimentación del servicio de bioterio y cirugía experimental del HCSAE, con los criterios antes mencionados, las cuales se colocaron en jaulas individuales a temperatura ambiente, se alimentaron con Purina Lab Diet. Se dividieron en 2 grupos cada uno formado por 7 ratas seleccionadas de forma aleatorizada, según una tabla de números aleatorizados para cada rata.

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, Cirugía Experimental del HCSAE, la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" de los E.U.A. y NOM-062- ZOO-1999.

GRUPO I: Grupo de Control, se realizó laparotomía exploradora con una incisión en línea media de 6 cm y se hizo sólo el cierre de piel. Tres semanas después se infiltró 0.8 ml de solución fisiológica distribuido en 4 puntos (0.1 ml) a cada lado del abdomen en los músculos laterales retraídos. Dos semanas después se realizó la toma de mediciones.

GRUPO II: Grupo Experimental, se realizó laparotomía exploradora con una incisión en línea media de 6 cm y se hizo sólo cierre de piel. Tres semanas después se infiltró 8 ml (10 U) de toxina botulínica tipo A distribuido en 4 puntos (1.25 U = 0.1 ml) a cada lado del abdomen en los músculos laterales retraídos. Dos semanas después se hizo el registro de las mediciones.

G) MATERIAL Y MÉTODOS

Técnica Quirúrgica desarrollada.

Se seleccionó una rata sana con las características antes mencionadas y se realizó la inducción anestésica con administración intramuscular de ketamina (0.1mg/kg/dosis), por personal del servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del HCSAE (por MVZT certificados y capacitados) posteriormente se colocó en una tabla quirúrgica y se le efectuó la tricotomía de la pared abdominal. Se aplicó antibiótico de forma profiláctica (ceftriaxona 20 mg/kg) y analgésico (metamizol 5m/kg). A continuación se realizó asepsia y antisepsia así como colocación de campos estériles. Se hizo una incisión de 6 cm en línea media, se disecó hasta celiotomía, después se cerró únicamente de piel con sutura continua reforzada, con puntos simples de sutura no absorbible monofilamento 3-0. Posteriormente durante el postoperatorio inmediato, se colocaron las ratas

en jaulas individuales apoyadas por calor radiante y ayuno por 8 horas, Con el fin de lograr hernia ventral planeada, las ratas permanecieron en sus jaulas durante 3 semanas con acceso libre a agua y comida.

Al cumplir 3 semanas de la primer laparotomía se inyectó solución fisiológica 0.1 ml en 4 puntos en los músculos laterales del abdomen de cada lado o toxina botulínica tipo A (Xeomeen, Merz Pharma GmPH & Co. KGaA, 1.25 U (0.1 ml) en 4 puntos en ambos lados de los músculos laterales del abdomen. Las ratas continuaron en sus jaulas durante 2 semanas más, con acceso libre a agua y comida en espera del efecto máximo de toxina botulínica tipo A. Después, se realizó nuevamente inducción anestésica con ketamina a dosis antes mencionadas, previa tricotomía de la pared abdominal, asepsia y antisepsia y colocación de campos estériles, se incidió plano cutáneo en línea media, se identificó y disecó saco herniario, el cual posteriormente se incidió y reseco en su totalidad, se diseco plano supra-aponeurótico para identificar adecuadamente diámetros de defecto herniario. Se midió el diámetro longitudinal mayor y transversal mayor, para determinar área del defecto herniario. Posteriormente se procedió a identificar 3 puntos a cada lado del abdomen (primer punto a 0.5 cm del vértice superior, segundo punto en el punto medio del diámetro longitudinal y tercer punto a 0.5 cm de vértice inferior de la incisión), se colocaron suturas en dichos puntos, los cuales se anudaron a un dinamómetro de 200 gr (OHAUS Modelo 8262-M), se tensionó el dinamómetro midiendo así la fuerza necesaria para realizar tracción del plano muscular hacia línea media en cada lado ⁽¹⁰⁾. Posteriormente se introdujo un globo de látex a la cavidad abdominal y se afrontó pared abdominal con sutura continua de poliéster 2-0, se insufló el globo con aire hasta identificar cambios en el patrón respiratorio (disminución de la frecuencia respiratoria), dicha cifra se consideró como la máxima presión intrabdominal tolerada por la pared abdominal medido con esfingomanómetro modificado para dicho experimento. Finalmente se sacrificaron animales de experimentación con Cloruro de Potasio. Se compararon hallazgos en ambos grupos, esperando encontrar diferencias estadísticamente significativas.



Toxina botulínica tipo A (Xeomeen)



Dinamómetro 200 g (OHAUS modelo 8262-M)



Globo de látex con esfigmomanómetro modificado



Formación de hernia ventral planeada



Hernia ventral planeada en modelo murino



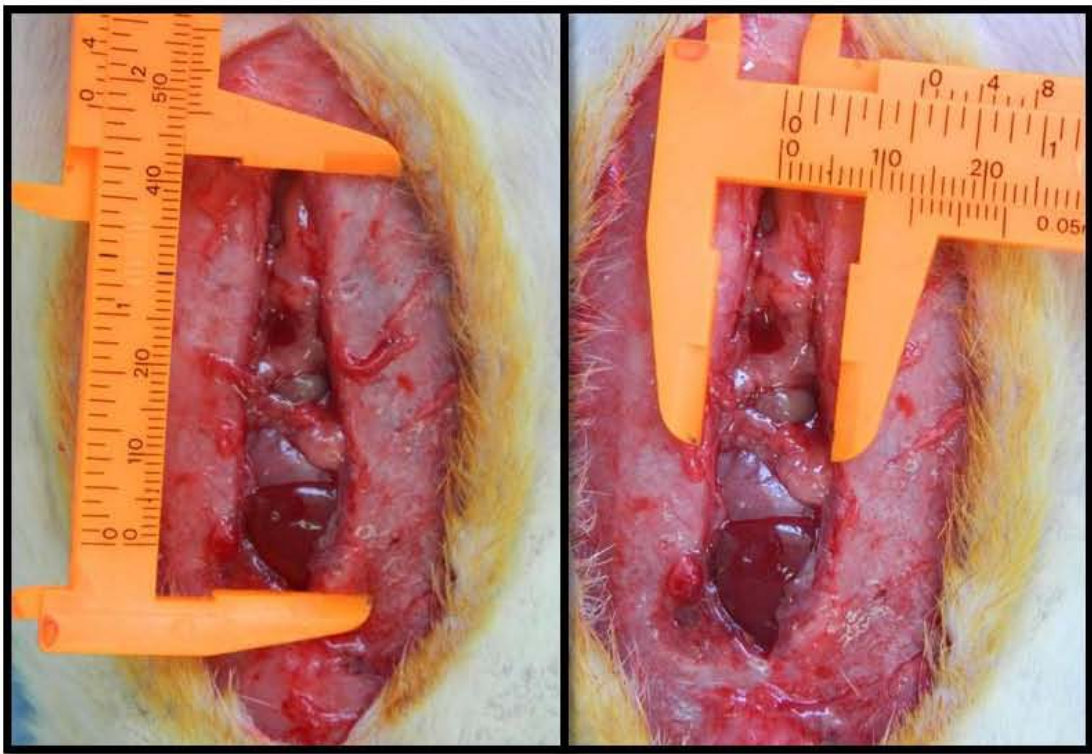
Hernia ventral planeada en modelo murino



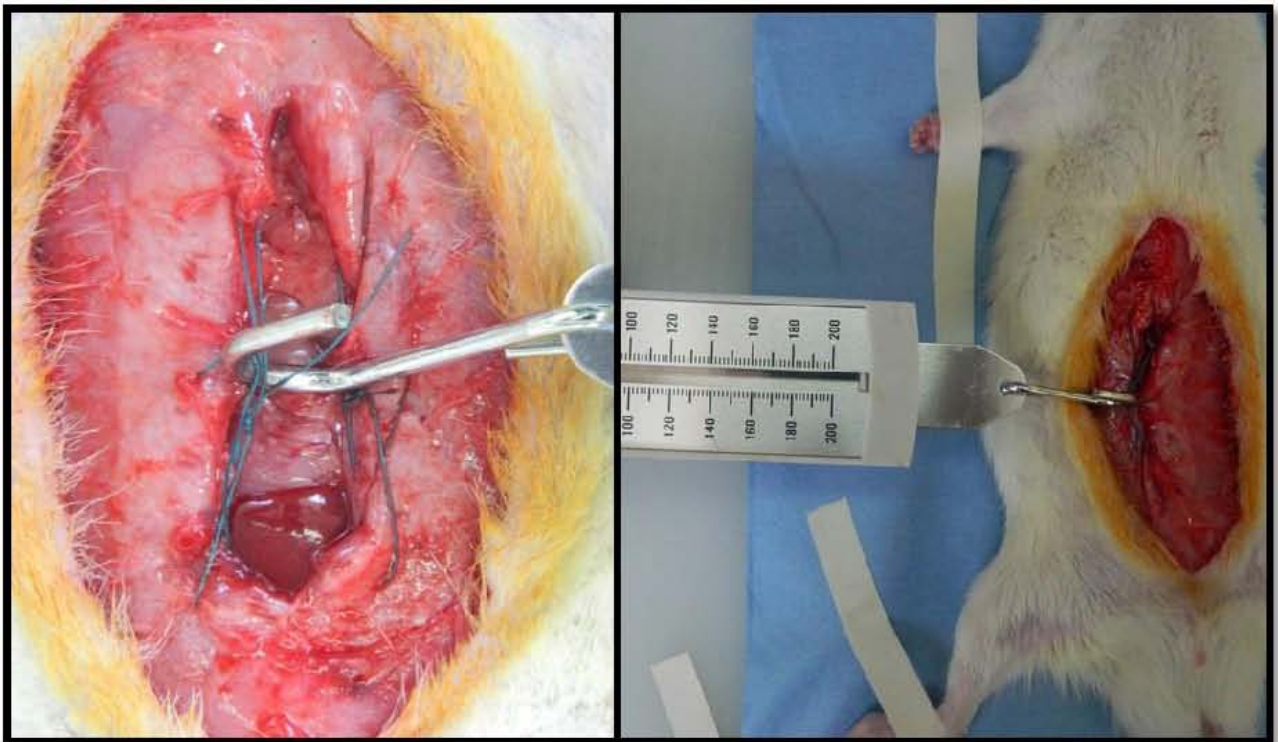
Incisión en plano cutáneo, identificación de saco herniario



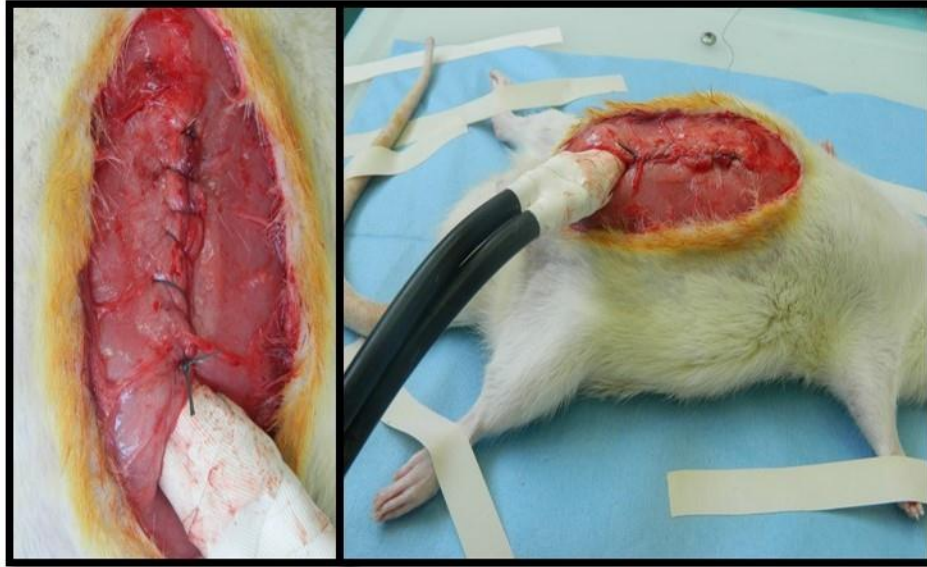
Disección de saco herniario



Medición del diámetro longitudinal mayor y transversal mayor



Medición de tensión abdominal con dinamómetro



Medición de la complianza de la pared abdominal

IX. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

TABLA IX.1 Datos del grupo de control

RATA	DIAM TRANSV (cm)	DIAM LONG (cm)	TENSIÓN DER (N)	TENSIÓN IZQ (N)	COMPLIANZA (mmHg)	ÁREA DE LA HERNIA VENTRAL (cm ²)
1	2.0	5.2	0.441	0.392	90	10.4
2	2.4	5.4	0.637	0.657	70	12.96
3	1.7	6.0	0.441	0.706	67	10.2
4	1.3	5.0	0.382	0.392	70	6.5
5	1.7	5.5	0.421	0.421	60	9.35
6	2.3	5.7	0.411	0.431	63	13.11
7	2.5	5.8	0.441	0.539	64	14.5

TABLA IX.2 Datos del grupo tratado con toxina botulínica tipo A

RATA	DIAM TRANSV (cm)	DIAM LONG (cm)	TENSIÓN DER (g)	TENSIÓN IZQ (g)	COMPLIANZA (mmHg)	ÁREA DE LA HERNIA VENTRAL (cm²)
1	2.5	5.5	0.215	0.245	120	13.75
2	1.6	6.0	0.225	0.245	110	9.6
3	1.7	5.0	0.245	0.196	120	8.5
4	1.0	5.4	0.215	0.166	110	5.4
5	1.5	4.0	0.225	0.196	120	6.0
6	1.3	5.5	0.186	0.166	90	7.15
7	2.0	6.5	0.245	0.235	110	13.0

TABLA IX.3 Cálculo del área del defecto herniario en ambos grupos (cm²)

	1	2	3	4	5	6	7
GRUPO I	10.4	12.96	10.2	6.5	9.35	13.11	14.5
GRUPO II	13.75	9.6	8.5	5.4	6.0	7.15	13.0

TABLA IX. 4 Tensión lado derecho en ambos grupos (N)

	1	2	3	4	5	6	7
GRUPO I	0.441	0.637	0.441	0.382	0.421	0.411	0.441
GRUPO II	0.215	0.225	0.245	0.215	0.225	0.186	0.245

TABLA IX.5 Tensión lado izquierdo en ambos grupos (N)

	1	2	3	4	5	6	7
GRUPO I	0.392	0.657	0.706	0.392	0.421	0.431	0.539
GRUPO II	0.245	0.245	0.196	0.166	0.196	0.166	0.235

TABLA IX.6 Complianza de pared abdominal en ambos grupos (mmHg)

	1	2	3	4	5	6	7
GRUPO I	90	70	67	70	60	63	64
GRUPO II	120	110	120	110	120	90	110

TABLA IX.7 Relación de la toxina botulínica tipo A y factores de la hernia ventral planeada.

Variable	Grupo I (n=7)	Grupo II (n=7)	P
Defecto herniario (cm ²)	11.00 ± 2.72	9.05 ±3.27	0.250
Tensión de pared abdominal derecha (N)	0.453 ±0.83	0.222±0.020	<0.001
Tensión de pared abdominal izquierda (N)	0.505 ±0.130	0.207 ±0.034	<0.001
Complianza de la pared abdominal (mmHg)	69.14±9.90	111.43±10.69	<0.001

X. DISCUSION

La hernia ventral planeada es aquella que se produce al no cerrar la capa músculo-aponeurótica del abdomen, dejando las vísceras abdominales cubiertas únicamente con colgajos cutáneos, acompañado de la retracción de los músculos laterales del abdomen. Como se describió anteriormente para la adecuada reparación de una hernia ventral se requiere de un cierre sin tensión para obtener mejores resultados y disminuir la incidencia de recidivas.

Durante la presente investigación se ha estudiado la aplicación de solución fisiológica vs. toxina botulínica tipo A en un modelo murino con una hernia ventral planeada previamente creada. Las variables a estudiar fueron la disminución del área del defecto herniario, la disminución de la tensión de la pared abdominal y la complianza de la pared abdominal definida como la máxima presión intrabdominal tolerada por la pared abdominal, datos que son importantes para una reparación herniaria sin tensión y que indirectamente aseguran que el cierre de la pared abdominal será más fisiológico, en el cual se espera no ser necesario la utilización material protésico con lo que se evitan múltiples complicaciones derivadas del material protésico y se esperan menos recidivas.

En el análisis de los resultados en el grupo I (solución fisiológica) se obtuvo una media del área del defecto herniario de 11.00 cm² ± 2.72 cm². La tensión de la pared se midió de cada lado obteniendo una media en el lado derecho de 0.453 N ± 0.83 N, y una media del lado izquierdo de 0.505 N ± 0.130 N. Sobre la complianza de la pared abdominal, se describe una media de 69.14 mmHg ± 9.90 mmHg.

En el grupo II, al cual se le realizó separación de componentes química con toxina botulínica tipo A se encontró una media del área del defecto de $9.05 \text{ cm}^2 \pm 3.27 \text{ cm}^2$, una tensión de la pared abdominal del lado derecho de $0.222 \text{ N} \pm 0.020 \text{ N}$, del lado izquierdo de $0.207 \text{ N} \pm 0.034 \text{ N}$, y la media de la máxima presión intrabdominal tolerada por la pared en este grupo fue de $111.43 \text{ mmHg} \pm 10.69 \text{ mmHg}$.

Al realizar la comparación entre la disminución del área del defecto herniario en ambos grupos, se encontraron menores diámetros transversales en grupo II en comparación con el grupo I, sin diferencias importantes en los diámetros longitudinales en ambos grupos, sin embargo al comparar las medias del área del defecto en ambos grupos, se encontraron áreas menores en el grupo II, pero estas no fueron estadísticamente significativas ($11.00 \text{ cm}^2 \pm 2.72 \text{ cm}^2$ vs. $9.05 \text{ cm}^2 \pm 3.27 \text{ cm}^2$) en la cual se encontró una p 0.250, por lo que en este estudio no se confirma que la separación de componentes química con toxina botulínica tipo A disminuya el área del defecto en una hernia ventral. (Figura 1). Se espera que al realizar dicha variable en una muestra mayor se identifiquen diferencias

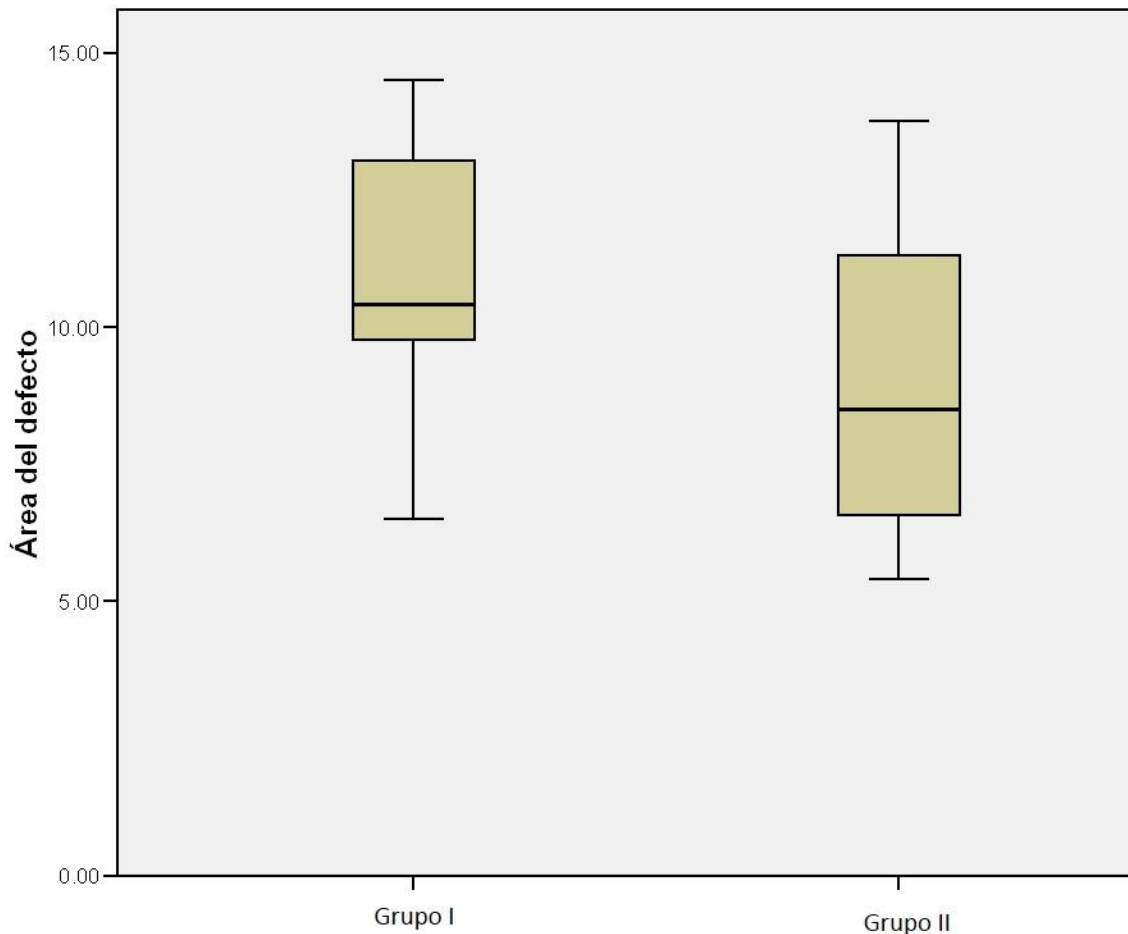


Figura 1. Comparación del área del defecto herniario

estadísticamente significativas.

Sobre la tensión de la pared abdominal la cual se midió en ambos lados de cada grupo, se observó una gran diferencia entre ambos grupos. La pared abdominal del grupo II mostraba una importante parálisis flácida que fue demostrada por las medidas obtenidas con el dinamómetro. Al comparar las medias de ambos grupos se obtuvieron diferencias significativamente estadísticas (Lado derecho: grupo I $0.453 \text{ N} \pm 0.83 \text{ N}$ vs grupo II $0.222 \text{ N} \pm 0.020 \text{ N}$, $p < 0.001$. Lado izquierdo: grupo I $0.505 \text{ N} \pm 0.130 \text{ N}$ vs grupo II $0.207 \text{ N} \pm 0.020 \text{ N}$, $p < 0.001$) (Figura 2 y 3). Esto significa que a menor tensión podemos encontrar mayor relajación muscular ocasionada por la administración de la toxina botulinica, y esta menor tensión permitirá un cierre con menor riesgo de complicaciones de hipertensión intrabdominal.

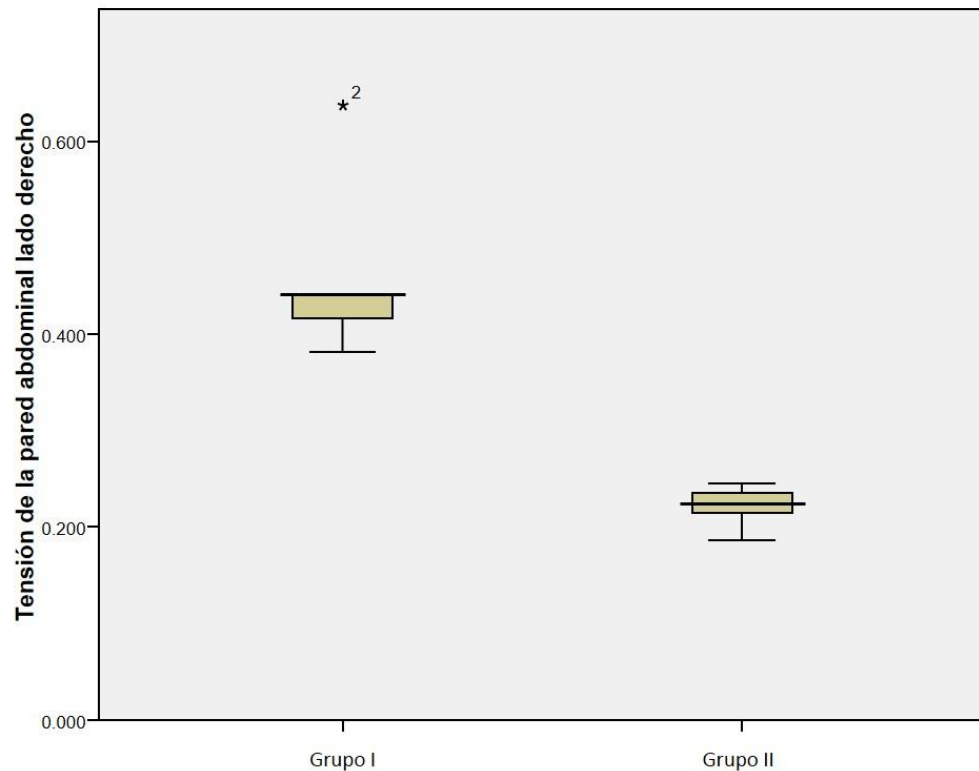


Figura 2. Comparación de la tensión de pared abdominal lado derecho

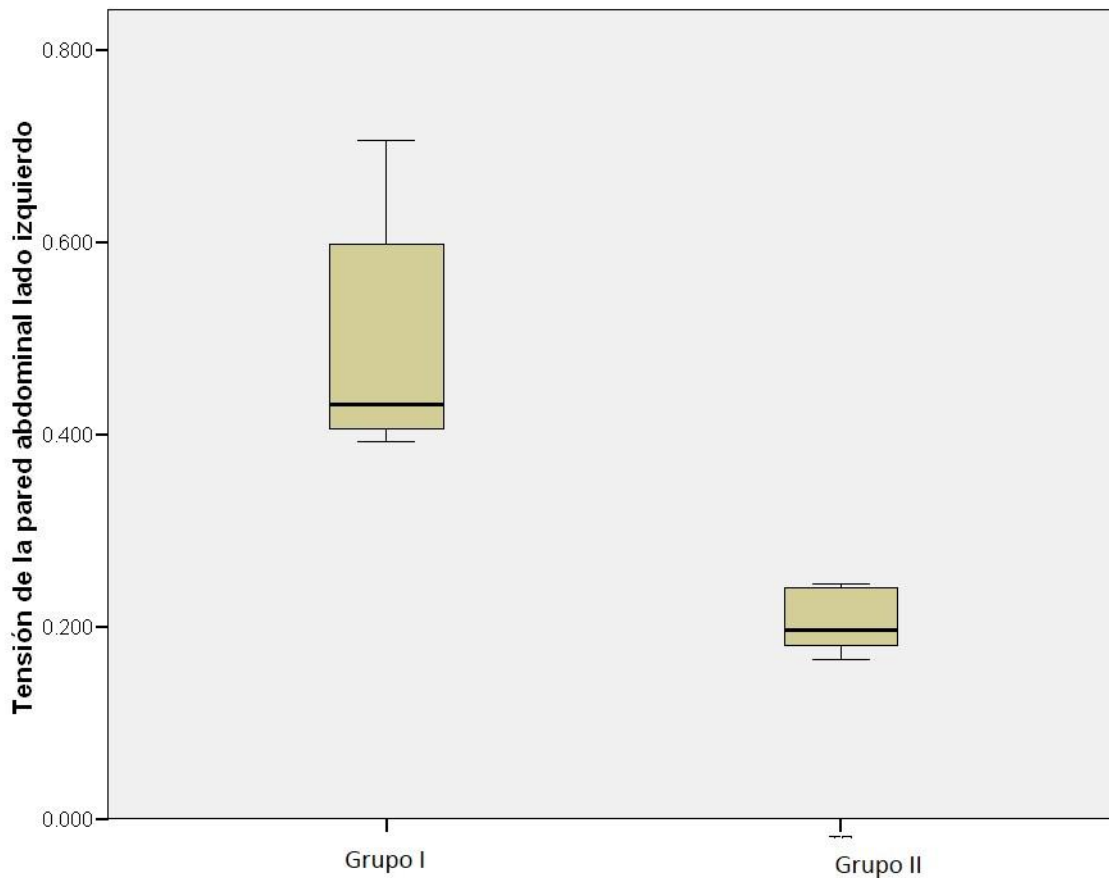


Figura 3. Comparación de la tensión de la pared abdominal lado izquierdo

Finalmente en el análisis de la complianza de la pared abdominal la cual está representada como la máxima presión intrabdominal tolerada por la pared abdominal, se obtuvo la siguiente comparación de medias ($69.14 \text{ mmHg} \pm 9.90 \text{ mmHg}$ vs $111.43 \text{ mmHg} \pm 10.69 \text{ mmHg}$) en la cual también se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.001$. (Fig 4) Esta mayor complianza presentada en el grupo II es ocasionada por la relajación muscular realizada por la parálisis muscular que dicha toxina produce en el tejido muscular. Al presentar una mayor complianza podemos esperar que posterior al cierre de la pared abdominal, ésta tolere un mayor volumen intrabdominal sin generar cambios en la presión intrabdominal, disminuyendo así el riesgo de que el paciente presente hipertensión intrabdominal.

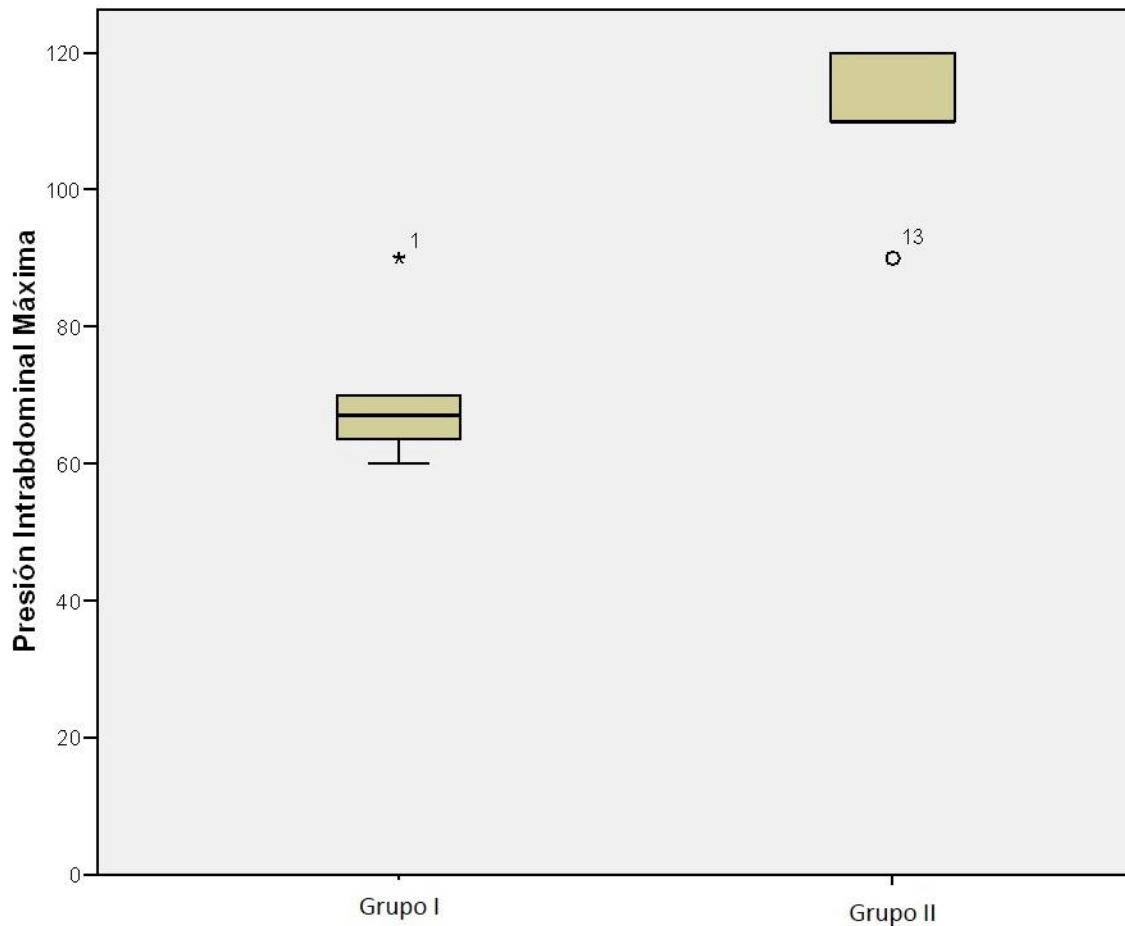


Figura 4. Comparación de la máxima presión intrabdominal

XI. CONCLUSION

Con el análisis de las variables antes mencionadas podemos concluir que la utilización de separación de componentes química con toxina botulínica tipo A provoca una disminución en la tensión de la pared abdominal y permite una mayor complianza de la misma, esto significa que al realizar el cierre del defecto herniario la menor tensión de la pared abdominal, nos permitirá afrontar la pared abdominal con menor riesgo de dehiscencias o recidivas, ya que será un cierre sin tensión. La mayor complianza nos asegura que posterior al cierre de la pared y debido a

una menor tensión y relajación muscular, la pared abdominal permitirá un mayor volumen intrabdominal sin mostrar cambios relevantes en la presión intrabdominal, con los que se disminuye el riesgo de presentar hipertensión intrabdominal. A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, si se mostró una disminución en el diámetro transversal de la hernia ventral así como menor disminución del área del defecto. Todas estas variables son datos indirectos que aseguran una reparación sin tensión.

Según los hallazgos durante esta investigación y apoyada en los resultados de grupos nacionales e internacionales, la aplicación de separación de componentes química con toxina botulínica tipo A es un método eficaz, seguro y reproducible que puede ser aplicado a pacientes de nuestra institución para otorgar mejores resultados en la reparación de hernia ventral, acompañado de los beneficios de esta técnica, los cuales son menor recuperación, menor dolor, menor riesgo de hipertensión intrabdominal, menor riesgo de complicaciones mayores y menor incapacidad.

XII. ASPECTOS ETICOS

Por ser un ensayo clínico que no implica experimentos en seres humanos, sólo se tomó en cuenta lo siguiente: los animales (ratas tipo Wistar) que se utilizaron como modelo experimental fueron manejadas de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidados y uso de animales de laboratorio, se utilizó el menor número posible de animales, otorgándoles un trato digno y sin sufrimiento al momento del sacrificio. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los lineamientos descritos en la NOM-062- ZOO-1999: *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.*

XIII. RECURSOS Y LOGÍSTICA

Las 14 ratas tipo Wistar, proporcionadas por el bioterio de la unidad de cirugía experimental del HSCAE PEMEX, el médico veterinario del bioterio, las suturas (polipropileno 3-0), los fármacos (ceftriaxona, metamizol), el material de curación, las soluciones (fisiológica) y los alimentos fueron financiados oficialmente por la institución sin ningún conflicto de interés. Se utilizó toxina botulínica tipo A (Xeomeen, Merz Pharma GmPH & Co. KGaA) en frasco de 150 U, otorgado por la investigadora así como el dinamómetro de 200 gr marca OHAUS modelo 8262-M.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leppaneimi, A, Planned Hernia Repair and Late Abdominal Wall Reconstruction, *World J Surg* (2012) 36:511-515
2. Zielinski, M, Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen, *Hernia* (2013) 17: 101-107
3. Fabian, T, Planned ventral hernia, Staged management for acute abdominal wall defects, *Annals of Surgery*, Vol. 219, No. 6, 643-653
4. Ibarra, T, Use of botulinum toxin type A before abdominal wall hernia reconstruction, *World J surg* (2009) 33: 2553-2556
5. Ghazi, B, Current Options in the Management of Complex Abdominal Wall Defects, *Ann Plast Surg* 2011; 66: 488-492
6. Smith, B, Review of Abdominal Damage Control and Open Abdomens: Focus on Gastrointestinal Complications, *J Gastrointest Liver Dis* 2010, 19, 4: 425-235
7. Denmark, S, Primary Closure of Gastroschisis, Facilitation with Postoperative Muscule Paralysis, *Arch Surg* 1983;118:66-68
8. Berry, M, Botulinum neurotoxin A: A review, *Journal of plastic, reconstructive & Aesthetic Surgery* (2012) 65, 1283-1291
9. Cakmak, M, Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intraabdominal pressure: an experimental study, *Journal of Pediatric Surgery* (2006) 41, 821-825
10. Zendejas, B, Outcomes of Chemical Component Paralysis Using Botulinum Toxin for Incisional Hernia Repairs, *World J Surg* (2013) 37: 2830-2837
11. Barbato, R, Cadaver as an experimental a model for the study of midline incisional hernia, *Acta Cirúrgica Brasileira*, Vol. 26 (4) 2011
12. Judge, T, Abdominal wall hernia repair: a comparison of supramesh and parietex composite mesh in a rabbit hernia model, *jamcollsurg* 2006.11003, Vol 204, no. 2
13. Dressler, D, Clinical applications of botulinum toxin, *Current Opinion in Microbiology* 2012, 15: 325-336
14. Muftuoglu, M, The comparison of heavyweight mesh and lightweight mesh in an incisional animal model, *Hernia* (2010) 14:397–400
15. Fathi, M, Preventive effect of botulinum toxin A in microanastomotic thrombosis: A rabbit model, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, e720ee724
16. Broderick, G, Dermal collagen matrices for ventral hernia repair: comparative analysis in a rat model, *Hernia* (2012) 16:333–343

17. Brandl, A, Incisional hernia rate after open abdomen treatment with negative pressure and delayed primary fascia closure, *Hernia* (2010) 15:450-455
18. NOM-062- ZOO-1999: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
19. Pattillo, J, Desarrollo de un modelo experimental de hipertensión intra-abdominal, *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, 2004; Vol 19 (1):7-12
20. Engum, S, Gastric tonometry and direct intraabdominal pressure monitoring in abdominal compartment syndrome, *J Pediatr Surg* 37:214-218
21. DuBay, D, Incisional herniation induces decreased abdominal wall compliance via oblique muscle atrophy and fibrosis, *Ann Surg* 2007;245:140-146
22. Ramirez, O, "Components separation" method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study, *Plast Reconstr Surg* 86:519-579
23. Shaari, S, Cuantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 1993;16:964
24. Antonio Espinosa-de-los-Monteros, M.D. ETAL. Reconstruction of the abdominal wall for incisional hernia repair. *The American Journal of Surgery* 191 (2006) 173–177
25. Antonio Espinosa-de-los-Monteros. Components-separation technique for closure of transverse non-midline abdominal wall incisional hernia. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2011) 64, 264e267
26. Sanchez MA, Castellanos A, Badenes R, Conejero R. Síndrome compartimental abdominal y síndrome de distrés intestinal agudo. *Med Intensiva*. 2013;37(2):99-109
27. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Waele J, Malbrain ML, Keulenaer B, Duchesne J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, *Intensive Care Med* (2013) 39:1190-1206