



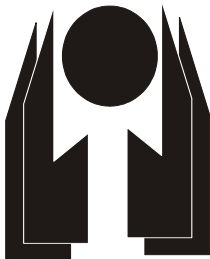
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SECRETARÍA DE SALUD

INHIBIDORES SELECTIVOS DE CICLOOXIGENASA 2
EN LA PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS
POSTOPERATORIAS
MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LA ESPECIALIDAD EN
C I R U G Í A G E N E R A L
P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO RAFAEL HIGUERA HIDALGO



ASESOR:
DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

MÉXICO, D. F.

2006



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. Rafael Romualdo Gutiérrez Vega
Profesor titular del Curso Universitario de especialización en Cirugía General
Asesor de Tesis

Dr. Francisco Rafael Higuera Hidalgo
Autor

**INHIBIDORES SELECTIVOS DE CICLOOXIGENASA 2
EN LA PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS POSTOPERATORIAS
MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS**

DEDICATORIAS

A MIS PADRES,

Quienes me han dado todo su amor, su confianza, sus enseñanzas y consejos, que me han visto crecer, por ser mis mejores amigos y me han forjado como un hombre de bien

A MIS HERMANAS,

Por su cariño, amistad y apoyo a lo largo de toda nuestra vida

A PAMELA,

Por darme una alegría y una sonrisa todos los días

A DIEGO,

Que acaba de llegar con nosotros

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS,
Por permitirme aprender de ellos

A MIS PACIENTES,
Por confiarme sus dos posesiones más valiosas su vida y su salud

A MIS AMIGOS,
Por compartir conmigo este gran viaje

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO,
Por recibirme hace más de 10 años y permitirme formarme en la más hermosa profesión

AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,
Por ser mi segunda casa, por permitirme crecer dentro de el.

A TODO AQUEL QUE LEA Y CRITIQUE ESTE TRABAJO

INDICE

DEDICATORIAS	6
AGRADECIMIENTOS	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES	12
EL PERITONEO Y LA CAVIDAD PERITONEAL	12
MECANISMOS DE REPARACIÓN PERITONEAL Y LOS EFECTOS DE LA CIRUGÍA	15
CICATRIZACION	15
1ra fase: hemostasia e inflamación	15
2da fase: fibroplasia y proliferación	16
3ra fase: maduración y remodelación	16
¿CICATRIZACIÓN PERITONEAL?	16
REGENERACION O REFORMACIÓN PERITONEAL	17
CONSECUENCIAS DEL DEPÓSITO DE FIBRINA	20
RESPUESTA DEL PERITONEO HACIA EL TRAUMA Y LA CIRUGÍA	21
Citoquinas y reparación peritoneal	21
TABLA 1	23
<i>Sistema peritoneal de la fibrinólisis</i>	24
<i>Efectos de la cirugía sobre el sistema peritoneal de la fibrinólisis</i>	26
ADHESIOGENESIS	30
<i>Adyuvantes en la formación de adherencias</i>	33
<i>Metaloproteinasas</i>	34
<i>Especies reactivas de oxígeno e Hipoxemia</i>	34
<i>Microestructura de la adherencia</i>	36
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS ADHERENCIAS POSTOPERATORIAS	38
<i>Guantes</i>	39
<i>Empleo de torundas, gasas y compresas</i>	39
<i>Irrigación con solución salina</i>	39
<i>Adhesiolisis</i>	40
CLASIFICACIÓN DE AGENTES DE PREVENCIÓN	41
AGENTES FIBRINOLÍTICOS	42
ANTICOAGULANTES	44
AGENTES ANTIINFLAMATORIOS	45
ANTIBIÓTICOS	46
MECANISMOS DE SEPARACIÓN	46
<i>Métodos de Barrera</i>	47
<i>Soluciones de Instilación</i>	49
INMUNOMODULADORES Y MEDICINA MOLECULAR	50
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	55
JUSTIFICACION	56
JUSIFICACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL	56
HIPOTESIS	57
VERDADERA	57
NULA	57
OBJETIVOS	58
GENERALES	58
ESPECÍFICOS	58
DISEÑO	59
MATERIAL Y METODOS	60

MUESTRA.....	60
AMBIENTE.....	60
EUTANASIA.....	60
DESCRIPCION.....	61
TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	62
UNIVERSO DE TRABAJO.....	63
LIMITE DE ESPACIO.....	63
LIMITE DE TIEMPO.....	63
CRITERIOS DE INCLUSION.....	64
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	64
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	64
VARIABLES.....	65
INDEPENDIENTES:.....	65
DEPENDIENTES.....	65
CRONOGRAMA.....	66
ORGANIZACIÓN.....	67
RECURSOS HUMANOS.....	67
RECURSOS MATERIALES.....	68
RESULTADOS.....	69
IMÁGENES REPRESENTATIVAS.....	71
GRUPO I.....	71
RATA 1.....	71
RATA 2.....	71
RATA 3.....	72
RATA 4.....	73
RATA 5.....	74
RATA 6.....	75
RATA 7.....	76
RATA 8.....	77
RATA 9.....	78
RATA 10.....	78
RATA 10.....	79
GRUPO II.....	80
RATA 1.....	80
RATA 2.....	80
RATA 3.....	81
RATA 4.....	82
RATA 5.....	83
RATA 6.....	83
RATA 7.....	84
RATA 8.....	84
RATA 8.....	85
RATA 9.....	86
RATA 10.....	87
RATA 10.....	88
GRUPO III.....	89
RATA 1.....	89
RATA 2.....	90
RATA 3.....	90
RATA 3.....	91
RATA 4.....	92
RATA 5.....	93
RATA 6.....	93
RATA 7.....	94
RATA 8.....	94

RATA 9.....	95
RATA 10.....	96
ANALISIS.....	97
DISCUSIÓN	105
CONCLUSIONES.....	107
ANEXO 1	108
GRUPO CONTROL.....	108
GRUPO MELOXICAM.....	109
GRUPO PARECOXIB.....	110
ANEXO 2.....	111
BIBLIOGRAFIA.....	112

INTRODUCCIÓN

La presentación de complicaciones por adherencias en la cavidad abdominal está directamente relacionada al advenimiento de la cirugía abdominal. El primer caso reportado en la literatura mundial de adherencias postoperatorias se remonta a 1872, es un reporte post-mortem de una paciente a quien se le resecó un quiste de ovario. La primera laparotomía exploradora realizada para la resolución de una obstrucción por adherencias que se tiene registro, es en 1883 en Inglaterra¹.

La incidencia de este padecimiento es elevada, el solo hecho de realizar una intervención quirúrgica conlleva el riesgo de formar adherencias de manera casi universal, reportándose cifras cercanas al 100%². Actualmente, se considera que las adherencias intraabdominales postoperatorias causan el 40% del total de los casos de obstrucción intestinal, esta proporción se eleva hasta el 75% de los casos para obstrucción del intestino delgado³.

La oclusión intestinal es un padecimiento al cuál el cirujano debe de enfrentarse a lo largo de su práctica diaria, un estudio realizado en el Reino Unido, menciona que el 64% de los cirujanos intervienen a más de 5 pacientes por este padecimiento anualmente⁴.

Se ha estimado que este padecimiento condicionó en el año de 1988 gastos aproximados a \$1,179.9 millones de dólares⁵ para los servicios de salud de los Estados Unidos de América, cifra que aumentó a \$1.3 billones de dólares para 1994⁶. En el Reino Unido, se reportan anualmente 12,000 a 14,000 casos de obstrucción intestinal secundaria a adherencias postoperatorias, representando en aquel país el 0.9% del

¹ Ellis H.: INTRAABDOMINAL AND POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS. J Am Coll Surg, 2005, 200(5): 641-4

² Menzies D.: INTESTINAL OBSTRUCTION FOR ADHESIONS- HOW BIG IS THE PROBLEM?. Ann R Coll Surg Engl 1990; 72: 50-63

³ Parker M.: POSTOPERATIVE ADHESIONS: TEN-YEAR FOLLOW-UP OF 12,584 PATIENTS UNDERGOING LOWER ABDOMINAL SURGERY. Dis Colon Rectum 2001; 44(6): 822-830

⁴ Scott-Coombes D.: GENERAL SURGEON'S ATTITUDES TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF ABDOMINAL ADHESIONS. Ann R Coll Surg Eng 1993; 75: 123-128

⁵ Ray NF.: ECONOMIC IMPACT OF HOSPITALIZATIONS FOR LOWER ABDOMINAL ADHESIOLYSIS IN THE UNITED STATES IN 1988. Surg Gynecol Obstet; 1993; 176: 271-276

⁶ Ray NF.: ABDOMINAL ADHESIOLYSIS: INPATIENT CARE AND EXPENDITURES IN THE UNITED STATES IN 1994. J Am Coll Surg 1998; 186(1): 1-9

total de ingresos hospitalarios y el 3.3% del total de laparotomías exploradoras⁷, con costos anuales de mas de 500 millones de libras esterlinas⁸.

Las adherencias abdominales postoperatorias son también causa de otros padecimientos abdominales independientes al tracto intestinal, entre los cuales destacan el dolor pélvico crónico, el cuál se describe hasta en un tercio de pacientes femeninos, así como el 15 al 20% de los casos de infertilidad, ocasionada por adherencias que comprometen ovarios y/o trompas de Falopio⁹.

Así también, son causantes de aumento en tiempo transoperatorio (aumento de 24 minutos en el procedimiento), así como un 21% de riesgo de presentarse una enterotomía inadvertida, aumentándose costos de hospitalización, morbilidad y mortalidad post operatorias, así como un aumento en el número anual de casos médico-legales^{10 11 12}.

Diversos estudios realizados con seguimientos a largo plazo de pacientes con reingresos hospitalarios relacionados a obstrucción intestinal secundaria a adherencias, han encontrado relación entre el tipo de procedimiento realizado, la presencia de adherencias postoperatorias y el tiempo promedio para reingreso, así como el riesgo de reingreso.

El protocolo SCAR-3 un estudio retrospectivo realizado por Parker y colaboradores en centros hospitalarios de Escocia, publicado en 2005 determinó un riesgo global de 3.8% para reingresos hospitalarios en un seguimiento de 5 años. Los procedimientos quirúrgicos que presentaron un mayor riesgo de provocar un reingreso fueron la proctocolectomía (15.2%) y los procedimientos realizados en ileon (7.7 a 10.6%). La edad de mayor riesgo se encontró mayor a los 60 años; este riesgo se

⁷ Miller G.: NATURAL HISTORY OF PATIENTS WITH ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION. Br J Surg 2000; 87: 1240-1247

⁸ Kössi J.: POPULATION-BASED STUDY OF THE SURGICAL WORKLOAD AND ECONOMIC IMPACT OF BOWEL OBSTRUCTION CAUSED BY POSTOPERATIVE ADHESIONS. Br J Surg 2003; 90: 1441-1444

⁹ Dharmananda S.: ABDOMINAL ADHESIONS: PREVENTION AND TREATMENT. May 2003, internet

¹⁰ Ellis H.: ADHESION-RELATED HOSPITAL READMISSIONS AFTER ABDOMINAL AND PELVIC SURGERY. A RETROSPECTIVE COHORT STUDY. Lancet 1999; 353, May 1: 1476-80

¹¹ van Der Krabben A.: MORBIDITY AND MORTALITY OF INADVERTENT ENTEROTOMY DURING ADHESIOTOMY. Br J Surg 2000; 87: 467-471

¹² Ellis H.: MEDICOLEGAL CONSEQUENCES OF ADHESIONS. Hosp Med, 2004; 65(6): 348-50 medline

encontró 3 veces mayor a los pacientes menores de 60 años si el procedimiento es realizado en ileon. Los tiempos de reingreso varían entre los diferentes estudios, siendo el periodo de mayor riesgo el que abarca desde el primer año del postoperatorio hasta el quinto (30%), posteriormente manteniéndose con un riesgo del 18% y 29% a 10 y 30 años respectivamente¹³. El grupo de pacientes femeninos con enfermedad adherencial, se observó que más del 50% tuvieron antecedente de cirugía ginecológica¹⁴.

También el estudio SCAR-3 y el estudio de Fevang¹⁵, proponen que el tratamiento quirúrgico disminuye el riesgo de una recurrencia, estos hallazgos son apoyados por el estudio de Barkan, en el cual se observa que los pacientes quienes fueron tratados de manera quirúrgica tuvieron un índice de recurrencia de 46%, en comparación con los manejados de manera conservadora y quienes presentaron una recurrencia de 55% a los 2 años del evento oclusivo¹⁶, este estudio no reporta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.24$) entre ambos manejos. Otros estudios, tampoco encuentran diferencias significativas en la recurrencia del padecimiento si este es manejado de manera quirúrgica o de manera conservadora, tampoco se encontraron diferencias entre el tipo de sonda de descompresión colocada^{17 18}.

Se ha logrado un avance importante en el conocimiento de la fisiopatología de la formación de adherencias y se cuenta con múltiples prácticas y medios para tratar de prevenir la formación de estas, de los cuales lamentablemente ninguno ha demostrado una alta eficacia, su costo es elevado, se encuentran en fase de experimentación o presentan efectos adversos.

¹³ Parker M.: THE SCAR-3 STUDY: 5-YEAR ADHESION-RELATED READMISSION RISK FOLLOWING LOWER ABDOMINAL SURGICAL PROCEDURES. *Colorectal Disease* 2005; 7: 551-558

¹⁴ Tulandi T.: MINISYMPOSIUM ON POST-SURGICAL ADHESIONS. INTRODUCTION- PREVENTION OF ADHESION FORMATION: THE JOURNEY CONTINUES. *Hum Reprod* 2001 7(6):546-546

¹⁵ Fevang BT.: LONG-TERM PROGNOSIS AFTER OPERATION FOR ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION. *Ann Surg* 2004; 240: 193-201

¹⁶ Barkan H.: FACTORS PREDICTING THE RECURRENCE OF ADHESIVE SMALL-BOWEL OBSTRUCTION. *Am J Surg* 1995; 170: 361-365

¹⁷ Wilson M.: NATURAL HISTORY OF ADHESIONAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION: COUNTING THE COST. *Br J Surg* 1998: 1294-1298

¹⁸ Fleshner P.: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF SHORT VERSUS LONG TUBES IN ADHESIVE SMALL-BOWEL OBSTRUCTION. *Am J Surg*. 1995; 170: 366-370

Por lo anterior es necesario continuar con la búsqueda de nuevas opciones para la prevención en la formación de adherencias postoperatorias para ofrecer alternativas terapéuticas viables y accesibles que permitan evitar o reducir la presentación de las diversas complicaciones relacionadas.

ANTECEDENTES

EL PERITONEO Y LA CAVIDAD PERITONEAL

El peritoneo es una membrana serosa, transparente que recubre la cavidad abdominopélvica y que envuelve también los órganos intraabdominales con una superficie total de 10,000 cm².

Puede dividirse en dos capas:

- El peritoneo parietal
- El peritoneo visceral

De acuerdo con su relación con los órganos que recubre, el peritoneo puede dividirse en diferentes porciones: mesenterio, omento, ligamentos, pliegues y reflexiones. Estas estructuras ricas en tejido linfático y vascular tienen la función de mantener la posición de los órganos intraabdominales; también, en el caso del omento mayor, impide la unión de las capas visceral y parietal. Y ayuda a delimitar procesos infecciosos¹⁹

La cavidad peritoneal es una cavidad *virtual*. Se encuentra contenida en la cavidad abdominal y se continúa con la cavidad pélvica; dentro de ella, existe líquido el cuál lubrica las superficies peritoneales permitiendo movimientos sin fricción. Este líquido también rico en células inmunológicas y anticuerpos, participa activamente en la defensa contra infecciones y presenta un constante drenaje en los estomas linfáticos de las cúpulas diafragmáticas. Se ha observado que la alteración en la función ó lesiones transoperatorias de estos estomas linfáticos subdiafragmáticos esta relacionada con un aumento en la formación de adherencias postoperatorias²⁰

A su vez, la cavidad peritoneal se puede subdividir por la presencia del estómago en compartimentos denominados saco mayor (anterior) y saco menor ó bolsa omental (posterior al estómago). La mayoría de los procedimientos quirúrgicos realizados por el

¹⁹ Moore K, Dalley A.: PERITONEO Y CAVIDAD PERITONEAL en: Anatomía con orientación clínica. 4ta edición; 2002; edit. Panamericana

²⁰ Aysan E.: THE EFFECT OF DIAPHRAGMATIC PERITONEAL LYMPHATICS ON PERITONEAL ADHESIONS: AN EXPERIMENTAL STUDY. Lymphology 37 (2004): 134-140
Medline

cirujano general se llevan a cabo en el saco mayor el cual también puede dividirse por el mesocólon transverso en compartimiento supracólico el cuál contiene el hígado, el bazo y el estómago y en compartimiento infracólico situado por detrás del omento mayor y el cuál contiene intestino delgado, colon en sus porciones ascendente y descendente. Es en el compartimiento infracólico donde se ha observado que se presenta la mayor incidencia de adherencias postoperatorias²¹.

Microscópicamente el peritoneo en sus 2 capas esta compuesto por células mesoteliales unidas por medio de desmosomas débiles. El cual esta distribuido como una capa única de células escamosas unidas débilmente a una membrana basal característica que confiere al peritoneo una alta susceptibilidad al daño aún con manipulaciones leves.²²

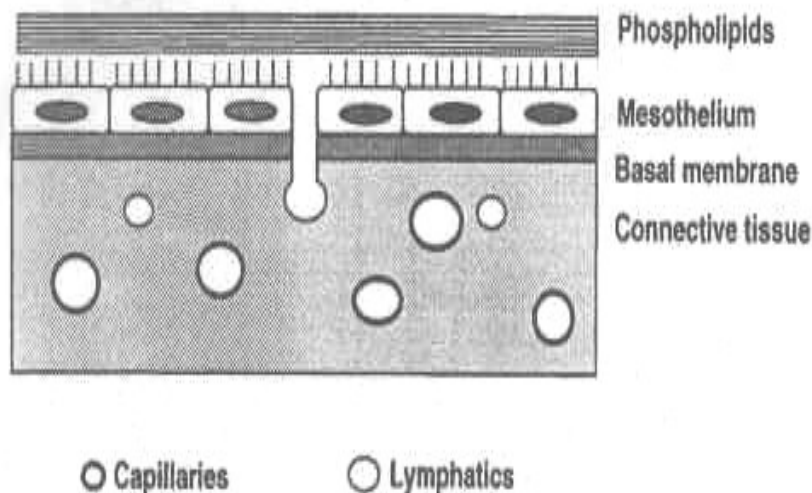


Fig. 1.- diagrama de peritoneo mostrando tejido conectivo cubierto por monocapa de células mesoteliales (tomado de: Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1999; 165: 1012-1019)

Comparte irrigación e inervación con la región de la pared abdominal y el órgano que recubre. Vasos sanguíneos y linfáticos se localizan en el tejido submesotelial y en ocasiones abren hacia la cavidad peritoneal formándose grandes “lagunas” las cuales pueden permitir circulación de partículas de grandes dimensiones ingresar a la

²¹ Parker M: op.cit (ref 3)

²² diZerega G.: BIOCHEMICAL EVENTS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1997; suppl 577: 10-16

circulación sistémica²³. El tejido submesotelial está constituido por matriz extracelular (M.E.C.) a su vez constituida por diferentes tipos de colágeno, glicoproteínas (laminina y fibronectina), glicosaminoglucano y proteoglicanos.

Entre el estroma mesotelial y el submesotelial ocurre difusión y reabsorción de líquidos y electrolitos. Otras funciones del mesotelio es la secreción de citoquinas pro y antiinflamatorias, contribuye a la fibrinólisis con la secreción de factor activador del plasminógeno tipo tisular (tPA) y sus inhibidores (PAI-1 y PAI-2), así como liberación de moléculas de adhesión celular (ICAM-1), ácido hialurónico y prostaglandinas.²⁴

²³ Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1999; 165: 1012-1019

²⁴ Cheong Y.C.: PERITONEAL HEALING AND ADHESION FORMATION/REFORMATION. Hum Reprod, April 2002; 17(4): 556-566

MECANISMOS DE REPARACIÓN PERITONEAL Y LOS EFECTOS DE LA CIRUGÍA CICATRIZACION

El proceso de cicatrización en el organismo consta de tres fases principales²⁵:

- 1. hemostasia e inflamación**
- 2. fibroplasia y proliferación**
- 3. maduración y remodelación**

1ra fase: hemostasia e inflamación

La hemostasia antecede a la inflamación. La ruptura vascular y posterior exposición de la colágena subendoteliales activa las plaquetas y posteriormente se activan los factores de la coagulación. Posterior a este evento se liberan citoquinas y factores de crecimiento del tipo del Factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento transformante β , (TGF- β), factor activador plaquetario, fibronectina y serotonina. Posteriormente se realiza la quimiotaxis y activación celular, la primera célula que se encuentra en la herida es el neutrófilo, posteriormente se agregaran linfocitos y macrófagos los cuales se encargaran de la limpieza de la herida y en conjunto con las otras células secretan de los componentes de la matriz extracelular y angiogénesis.

La activación celular también ha demostrado producir cambios en el fenotipo de la población celular encontrada en la herida y es producido por citoquinas derivadas de macrófagos. De estos cambios, se ha observado que en el fibroblasto se presenta un cambio hacia miofibroblástico gracias a la presencia de fibras de actinomiocina, lo que le confiere la propiedad de mayor secreción de colágena y presenta una mayor contracción, difiriendo de los fibroblastos de la dermis, por lo que se le ha denominado “fibroblasto de la herida”.

Posteriormente se presentara una disminución en la inflamación y cambios en la celularidad, los cuales serán determinantes en las posteriores fases de la cicatrización.

²⁵ Witte M.: PRINCIPIOS GENERALES DE LA CICATRIZACION. Clin Quirurg Nort Am 1997; 3(cicatrización); 515-533

2da fase: fibroplasia y proliferación

En esta fase las células predominantes serán fibroblastos y células endoteliales, los primeros emigran a la herida desde tejido circundante y los segundos derivarán desde venillas intactas. Con la estimulación de factores de crecimiento, se presentará la quimiotaxis y proliferación de fibroblastos, así como su replicación, al mismo tiempo, las células epiteliales comenzaran a proliferar desde los bordes de la herida realizándose epitelizaciónla herida de manera centrípeto.

3ra fase: maduración y remodelación

Esta fase se caracteriza por el depósito de colágena y su posterior reorganización para obtener una adecuada fuerza tensil. Una vez depositadas las fibras de colágena, debe de existir un adecuado balance entre síntesis/degradación de colágena, así como un adecuado aumento de diámetro de la fibra definitiva. Este proceso puede llevar hasta un año posterior al postoperatorio.

¿CICATRIZACIÓN PERITONEAL?

No todos los tejidos dentro del organismo cicatrizan con las mismas características y velocidad que lo hacen las heridas en la dermis; un ejemplo claro son las heridas y anastomosis gastrointestinales las cuales en situaciones normales cicatrizan de manera mas rápida que las heridas cutáneas gracias al aporte extra en la síntesis de colágena que proporcionan las células de músculo liso así como la baja influencia de sustancias como son los corticoides y las deficiencias vitamínicas.²⁶

Otro ejemplo es la curación en las heridas del peritoneo. Existen 2 diferencias principales entre la cicatrización de las heridas dérmicas y el cierre de las heridas en el peritoneo. La primera, descrita en 1919 por Hertzler, se observa que el cierre de un defecto peritoneal difiere del cierre centrípeto de las heridas dérmicas, presentándose una epitelización simultánea de todo el defecto peritoneal.

La segunda diferencia, son las consecuencias del depósito de fibrina en la cavidad abdominal, en la cual debe de ocurrir dentro de los primeros 5 días del postoperatorio

²⁶ Thornton F.: CICATRIZACION EN LAS VIAS GASTROINTESTINALES. Clin Quirurg Nort Am 1997; 3 (cicatrización); 553-575

un balance entre el depósito y la degradación de la fibrina, lo que prevendrá la formación de adherencias post-operatorias.

REGENERACION O REFORMACIÓN PERITONEAL

Ellis propone que la regeneración del peritoneo se debe a la diferenciación de células mesenquimatosas hacia células especializadas en una capa mesotelial intacta²⁷.

En la regeneración peritoneal, existe diferenciación de las células mesenquimatosas, a células mesoteliales libres en la cavidad. Ellis reporta que defectos de 2x2 y defectos de 0.5x0.5 cm. se encontraba con una cobertura completa de células mesoteliales en un periodo de 3 días; esto implica que grandes defectos pueden sanar tan rápido como defectos de menores dimensiones y que el cierre del peritoneo posterior a un evento quirúrgico no requiere de reaproximación²⁸

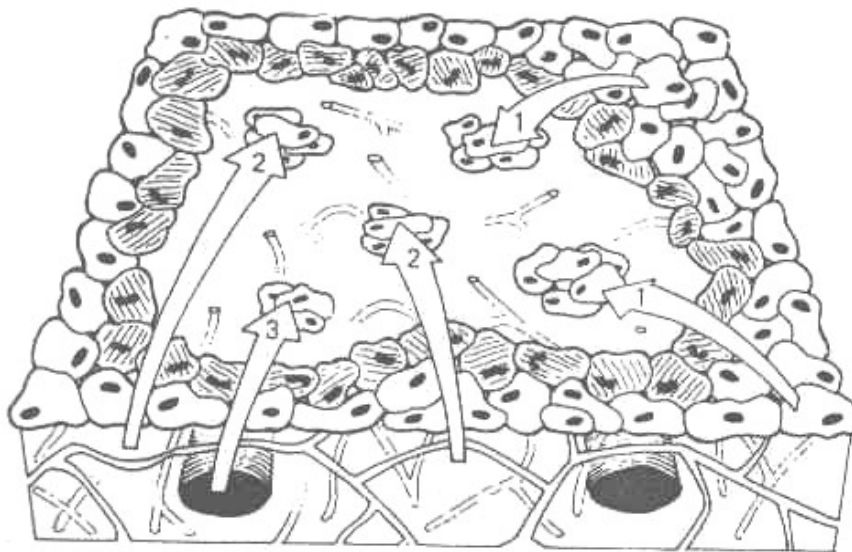


Fig. 2.- modelo de regeneración peritoneal (tomado de diZerega G.: CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. Fertil Steril 1994; 61(2): 219-235)

²⁷ Ellis H.: THE HEALING OF PERITONEUM UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS. Br J Surg; 1965; 52 (6): 471-476

²⁸ diZerega G.: CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. Fertil Steril 1994; 61(2): 219-235

Cronológicamente, los cambios en la morfología y la celularidad se presentan con el siguiente orden^{29 30 31} :

- En las primeras 12 a 24 horas, el área denudada se observa hiperémica y de superficie irregular, se encuentra cubierta de fibrina y la primera célula identificable es el neutrófilo, los cuales persiste hasta las 48 horas, en este momento, en la base de la herida no se identifica celularidad.
- A las 48 horas, se observa una capa continua de monocitos los cuales se diferenciarán hacia macrófagos con alta adherencia hacia la superficie de la herida y que se encuentran entre los filamentos de fibrina. Se pueden identificar células mesenquimales primitivas en la base de la herida, y se observan pequeños islotes de mesotelio unidos por desmosomas.
- Al tercer día, las células predominantes en la capa continua son macrófagos, células mesoteliales, en este momento, se pueden identificar fibroblastos los cuales avanzan desde los bordes del defecto, en este momento, la degradación de la fibrina continúa.
- Al cuarto día del postoperatorio, la capa se observa de superficie uniforme y la célula predominante es el fibroblasto acompañado de células mesoteliales
- Para el quinto día, las células mesoteliales proliferan en la base de la herida, los islotes celulares confluyen uniendo el peritoneo regenerado y el peritoneo adyacente no lesionado formándose una capa continua y uniforme, se observan microvellosidades las cuales asemejan fibroblastos en proliferación. Puede observarse curación completa y se puede identificar el inicio en la formación de una membrana basal.
- Para el 7° día el número de mitosis es prácticamente nulo. Se logra identificar la presencia de una membrana basal discontinua.
- Para el 10° día, la membrana basal se observa continua por debajo del mesotelio. Para la segunda semana del postoperatorio, se observa una delgada capa de colágeno en la región del defecto.

²⁹ Ellis H: Op. Cit (ref 27)

³⁰ Cheong Y.C: Op. Cit (ref 24)

³¹ diZerega G.: PERITONEAL REPAIR AND POST-SURGICAL ADHESION FORMATION. Hum Reprod; 2001; 7(6): 547-555

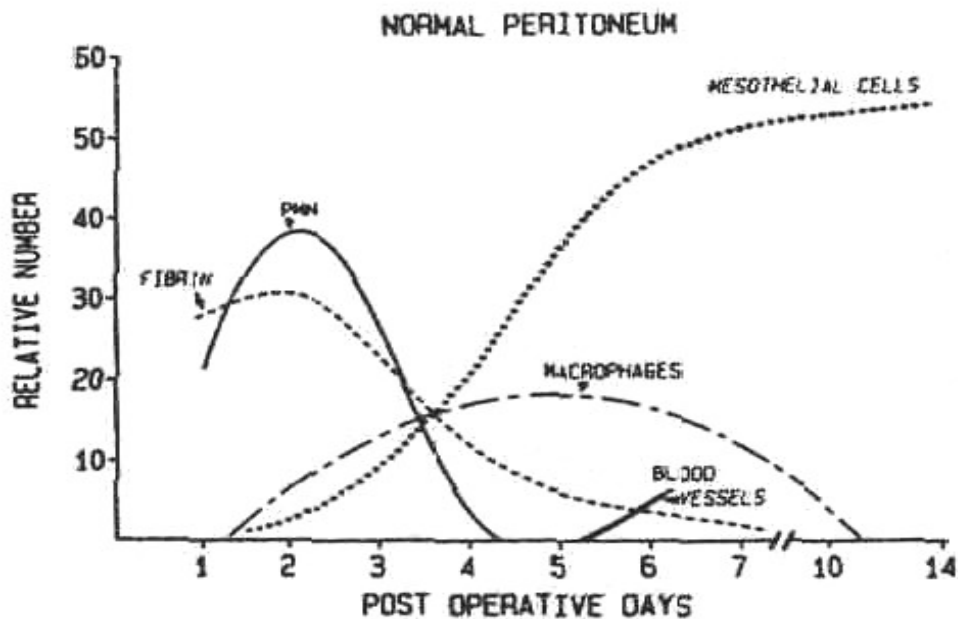


Fig. 3.- cambios en celularidad y fibrinolisis en el sitio de lesión peritoneal (tomado de: diZerega G.: PERITONEAL REPAIR AND POST-SURGICAL ADHESION FORMATION. Hum Reprod; 2001; 7(6): 547-555)

Se han identificado algunas diferencias principalmente en tiempo de regeneración entre el peritoneo parietal y el peritoneo visceral y las cuales son dependientes según el órgano involucrado. Las diferencias entre estas dos estructuras se hacen mas aparentes para el 5to día del proceso de regeneración. A diferencia de los eventos que se presentan en este tiempo en el peritoneo parietal (ver mas arriba), en el peritoneo visceral, se observa una capa continua de células mesoteliales unidas por desmosomas. Para este periodo de tiempo el peritoneo que cubre hígado presenta ya una capa de mesotelio, y una membrana basal, que a pesar de parecer continua, puede presentar puntos de ruptura. Esta membrana basal, se observa continua en el peritoneo parietal hasta el 7° día³². Estas diferencias, se hacen menos aparentes a partir del 7° día, cuando se puede observar una capa continua de mesotelio en ambas estructuras peritoneales.

³² diZerega G.: Op. Cit (ref 31)

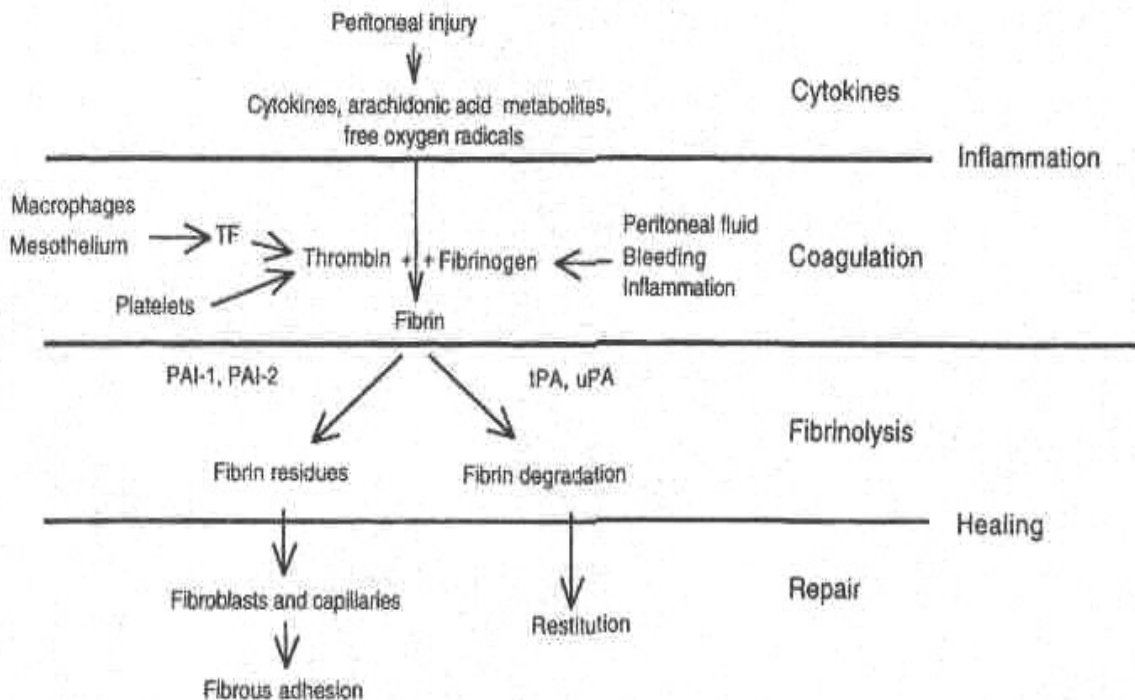


Fig. 4.- eventos bioquímicos e la regeneración peritoneal. (Tomado de Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1999; 165: 1012-1019)

CONSECUENCIAS DEL DEPÓSITO DE FIBRINA

El depósito y posterior degradación de la fibrina juegan un papel esencial en la formación de adherencias post-operatorias. Este depósito se inicia posterior al sangrado en el sitio operatorio, lo cual llevara a la salida de proteínas plasmáticas entre ellas el fibrinógeno con la formación y depósito de fibrina. Esta molécula es inicialmente filante y altamente adherible, lo cual llevara al adosamiento de las diferentes superficies de órganos intraabdominales entre órganos vecinos y hacia la pared abdominal. Estas características en la fibrina permanecen por un periodo de 36 horas del postoperatorio y posteriormente, las uniones deberán de degradarse por el sistema de la fibrinolisis dentro de un lapso no mayor a los 5 días del postoperatorio ya que posterior a este tiempo se inicia la inclusión de células inflamatorias y tejido conectivo lo cual llevara a la formación de una adherencia³³.

³³ Holmdahl L.: Op.Cit (ref 23)

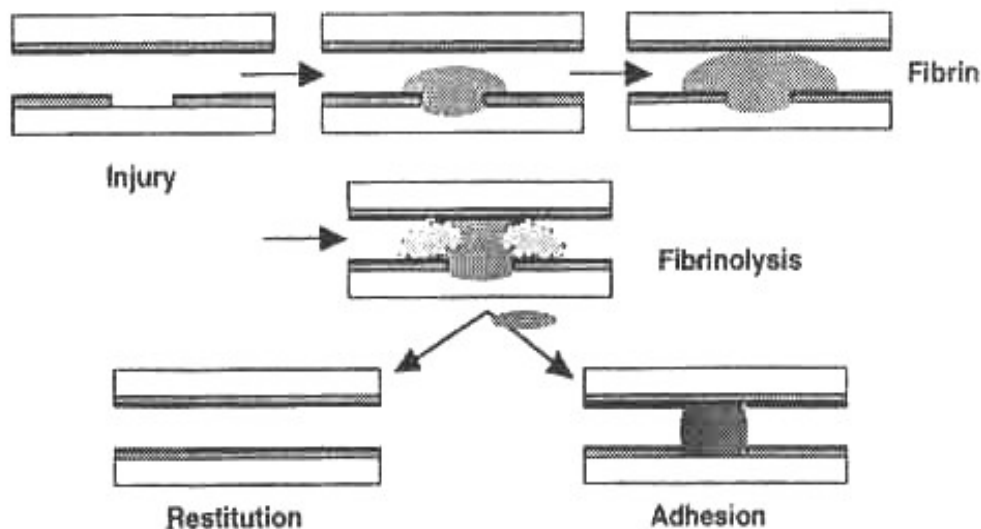


Fig. 5.- reparación peritoneal y formación de adherencias (tomado de: Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-1019

RESPUESTA DEL PERITONEO HACIA EL TRAUMA Y LA CIRUGÍA

Todo procedimiento quirúrgico desencadena una respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por hiporexia, balance nitrogenado negativo, aumento del metabolismo, hiperglicemia, aumento de la gluconeogénesis, glicogenolisis y alteraciones en las proteínas plasmáticas entre otros fenómenos que se presentan.

Citoquinas y reparación peritoneal

Durante un procedimiento quirúrgico se liberan citoquinas primordialmente por células inflamatorias. Liebman observa en su estudio, la participación de las células mastoides en peritoneo, las cuales liberan grandes cantidades de mediadores inflamatorios como son la histamina, las especies reactivas de oxígeno, serotonina, enzimas lisosomales, y factores quimiotácticos. Estas células han demostrado ser la fuente de leucotrienos los cuales son responsables de la infiltración de neutrófilos durante la peritonitis por complejos inmunes³⁴, producir colágena tipo VIII, inducir la proliferación de fibroblastos y modular la síntesis de colágeno de estos.

³⁴ Liebman S.: ROLE OF MAST CELLS IN PERITONEAL ADHESION FORMATION. *Am J Surg* 1993; 165: 127-130

Las citoquinas afectan el crecimiento y metabolismo de las células en el medio donde son liberadas. El incremento en sus niveles circulantes y por consecuencia la intensidad en la respuesta inflamatoria está relacionado con el tiempo operatorio (TNF- α , IL-1- β , IL-6) y la pérdida de volumen (IL-1)³⁵. Otra citoquina que presenta una gran importancia en la adhesiogénesis es el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el cuál estimula la producción de matriz extracelular por medio de 2 mecanismos: estimulación de fibroblastos y disminución de la producción de proteínas degradadoras de matriz extracelular. Esta citoquina se encuentra elevada en el tejido cicatrizal y se ha determinado que el TGF- β 1 es abundante en las adherencias y se puede cuantificar en cifras elevadas por largos periodos de tiempo posteriores al evento quirúrgico. Se ha observado que la aplicación de anticuerpos específicos contra esta molécula disminuye la formación de adherencias^{36 37}

Existen otras citoquinas las cuales también intervienen en la regeneración peritoneal (ver tabla 1), estas, presentan elevaciones intraperitoneales diferentes a las elevaciones plasmáticas a lo largo del postoperatorio, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) presenta su pico máximo de elevación a las 3 horas; la interleucina 6 (IL-6) se eleva entre las primeras 4 y 24 horas del postoperatorio y desciende entre las 48 y 72 horas, estos hallazgos sugieren que la respuesta con citoquinas puede ser originada ampliamente en la cavidad peritoneal y que la respuesta sistémica es una etapa siguiente, cuya intensidad está directamente relacionada a la severidad de la lesión y a la respuesta de la cavidad peritoneal³⁸. La medición de citoquinas especialmente la interleucina 6 (IL-6) es útil para predecir la evolución de la sepsis en roedores y humanos³⁹.

³⁵ Tsukada K.: CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN PERITONEAL FLUID AFTER ABDOMINAL SURGERY. Eur J Surg 1993; 159: 475-479

³⁶ Hobson K.: EXPRESSION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 IN PATIENTS WITH AND WITHOUT PREVIOUS ABDOMINAL SURGERY. Arch Surg 2003; 138: 1249-1252

³⁷ Shah M.: CONTROL OF SCARRING IN ADULT WOUNDS BY NEUTRALISING ANTIBODY TO TRANSFORMING GROWTH FACTOR β . Lancet 1992; 339:213-14

³⁸ Badia J.M.: PERITONEAL AND SYSTEMIC CYTOKINE RESPONSE TO LAPAROTOMY. Br J Surg 1996, 83: 347-348

³⁹ Tsukada K.: Op Cit (ref 35)

Tabla 1^{40 41 42}

Factor de crecimiento transformante beta	TGF- β	Inicia, modula y finaliza la reparación tisular. Su sobre-expresión produce fibrosis. Disminuye actividad fibrinolítica peritoneal. Contribuye a la síntesis de M.E.C* por medio de estimulación de producción de colágena y fibronectina por parte las células fibroblásticas, regula las MMP**, TIMP***, PAI**** y tPA ^o
Interleucina 1	IL-1 (IL-1 α , IL-1 β)	Citoquina proinflamatoria. desencadena la vía extrínseca de la cascada de coagulación. Promueve la coagulación intraperitoneal y disminuye la actividad fibrinolítica. IL-1 β presenta acción local en peritoneo, incrementa la concentración de PAI-1.
Interleucina 6	IL-6	Marcador temprano de daño tisular. Inducida por IL-1 y TNF- α . Incrementa las concentraciones de PAI-1 <i>in vitro</i> .
Interleucina 8	IL-8	Secretada por neutrófilos, quimioatrayente y activador de neutrófilos
Interleucina 10	IL-10	Modula la respuesta proinflamatoria de macrófagos y linfocitos
Factor de necrosis tumoral alfa	TNF- α	Modulador de la respuesta inflamatoria <i>In vitro</i> estimula la producción de interleucinas, incrementa la expresión de moléculas de adhesión en células mesoteliales, induce la producción de factor tisular desencadenando la coagulación, disminuye la producción de tPA e incrementa la producción de PAI-1
Interferón gamma	IFN- γ	Secretada por linfocitos, participa en la parte inmunológica de la respuesta inflamatoria.
Factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago	GM-CSF	Producida <i>in vitro</i> por células mesoteliales incrementa en el postoperatorio en animales de experimentación. Sin función establecida
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF	Secretada por fibroblastos, células de músculo liso, endotelio y macrófagos activados. Controlan la producción de tejido conectivo
Factor de crecimiento fibroblástico	aFGF bFGF	Alta afinidad a la heparina, mitogénicos para células mesenquimales, aislados de macrófagos peritoneales

* M.E.C.: matriz extracelular, ** MMP: metaloproteinasas, ***TIMP: inhibidores tisulares de metaloproteinasas, **** PAI: inhibidor del activador del plasminógeno, ^o PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno, ^otPA: factor activador del plasminógeno tisular

⁴⁰ Holmdahl L.: Op cit (ref 23)

⁴¹ Cheong Y.C.: op.cit (ref 24)

⁴² Kovacs E.: FIBROGENIC CYTOKINES: THE ROLE OF IMMUNE MEDIATORS IN THE DEVELOPMENT OF SCAR TISSUE. Immunology Today 1991; 12(1): 17-23

Sistema peritoneal de la fibrinólisis⁴³⁴⁴

En el transcurso del procedimiento quirúrgico, se acumulan dentro de la cavidad abdominal diversas sustancias como son sangre, líquidos de infusión y limpieza, antibióticos y materiales de prótesis, así como detritus celulares. La sangre que ingresa a la cavidad abdominal desencadena la cascada de coagulación por la vía extrínseca por medio de la estimulación del factor XII el cuál es producido por el mesotelio y los macrófagos residentes en la cavidad abdominal.⁴⁵ Al finalizar la cascada de coagulación se obtiene la formación de fibrina dentro de la cavidad abdominal, la cuál deberá de presentar una posterior degradación por medio del sistema de la fibrinólisis. Esta sangre acumulada debe de ser eliminada de la cavidad abdominal en un periodo de 2 hasta 8 días.⁴⁶ Este sistema, también puede ser activado por procesos inflamatorios intra-abdominales como la pancreatitis aguda, la enfermedad de Crohn, así como procesos sépticos^{47 48}

La finalidad del sistema de la fibrinólisis es por medio de la formación de plasmina, lograr la degradación de la fibrina y el fibrinógeno. Una acción excesiva de este sistema puede llevar hacia la reactivación de la hemorragia, cuando disminuye su acción, en el sistema vascular conlleva a la formación de trombos y en la cavidad abdominal a la formación de adherencias.

La fibrinólisis puede ser activada de la misma manera que la cascada de coagulación con un mecanismo intrínseco y un mecanismo extrínseco, así como un tercer mecanismo denominado exógeno el cuál es activado por medicamentos.

El primer mecanismo o intrínseco, se produce por los factores de contacto de la cascada de coagulación, el factor XIIIa transformará la precalicreína en calicreína la cuál activará el plasminógeno tisular transformándolo en plasmina.

⁴³ Martínez Ramos C.: HEMORRAGIA, HEMOSTASIA Y CIRUGIA en: CIRUGIA Fisiopatología general. Aspectos básicos. Manejo del paciente quirúrgico. Tamames Escobar S., Martínez Ramos C. p168-181, Madrid España, 1997, edit. Panamericana.

⁴⁴ Scott-Conner C.E.H.: HEMOSTASIS, THROMBOSIS, HEMATOPOIESIS, AND BLOOD TRANSFUSION en. O'Leary J.P.: The Physiologic Basis of surgery. P530-575, Third Edition, 2002, edit. Lipincott Williams & Wilkins, USA.

⁴⁵ Holmdahl L.: Op. Cit (ref 23)

⁴⁶ diZerega G.: Op. Cit (ref 28)

⁴⁷ van Goor.: COAGULATION AND FIBRINOLYTIC RESPONSES OF HUMAN PERITONEAL FLUID AND PLASMA TO BACTERIAL PERITONITIS. Br J Surg 1996; 83: 1133-1135

⁴⁸ van Goor H.: FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN THE ABDOMINAL CAVITY OF RATS WITH FAECAL PERITONITIS. Br J Surg 1994; 81: 1046-1049

El mecanismo extrínseco se produce por los factores activadores del plasminógeno; el factor activador del plasminógeno tisular o tPA y el factor activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) ambos pertenecientes a la familia de las endoproteinasas⁴⁹ la cual incluye también a las metaloproteinasas las cuales también participan en la degradación de la matriz extracelular. La principal producción de plasmina (95%) es atribuible al tPA⁵⁰.

El sistema de la fibrinólisis presenta una contraregulación la cual impide las complicaciones de una degradación excesiva de la fibrina la cual desencadenaría complicaciones graves como la hemorragia. Este sistema de contraregulación es producido principalmente por 2 sustancias producidas también por las células mesoteliales y que han sido denominadas Inhibidores de la actividad del plasminógeno y de los cuales se han logrado identificar 2 subtipos: PAI-1 y PAI-2, ambas sustancias pueden inhibir tanto a tPA como a uPA formando complejos inactivos. Existen otras sustancias también capaces de inhibir la acción de la plasmina y que son proteínas plasmáticas de acción lenta: la α_2 -antiplasmina, α_2 -macroglobulina y la α_2 -antitripsina, aunque su acción sobre la reparación tisular aún no ha sido determinada.

Para una adecuada fibrinólisis entonces debe de existir un balance entre factores activadores del plasminógeno y los inhibidores de la actividad del plasminógeno, así como una adecuada regulación e inhibición de las metaloproteinasas por medio de sus inhibidores denominados inhibidores titulares de metaloproteinasas (TIMP).

⁴⁹ Cheong Y.C.: Op. Cit (ref 24)

⁵⁰ Holmdahl L.: DEPRESSION OF PERITONEAL FIBRINOLYSIS DURING OPERATION IS A LOCAL RESPONSE TO TRAUMA. Surgery 1998; 123: 539-44

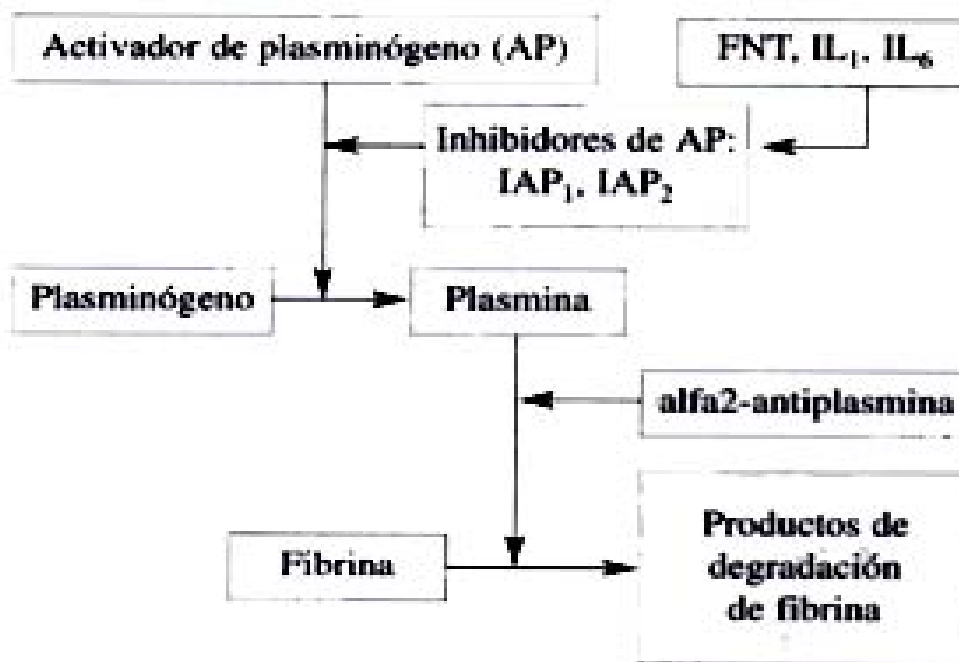


Fig. 6.- sistema de fibrinólisis

Efectos de la cirugía sobre el sistema peritoneal de la fibrinólisis

Diversos estudios han realizado valoraciones del sistema de fibrinólisis durante el transoperatorio y postoperatorio^{51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61}, realizándose mediciones de los elementos participantes de este sistema, encontrándose que las concentraciones de estas sustancias varía en el transcurso de la cirugía.

Se ha observado que en el postoperatorio se presenta una disminución en la actividad de tPA peritoneal lo cual conlleva a una disminución en la actividad fibrinolítica y la cual se explica como una respuesta peritoneal al trauma operatorio.

⁵¹ Badia J.M.: PERITONEAL AND SYSTEMIC CYTOKINE RESPONSE TO LAPAROTOMY. Br J Surg 1996; 83: 347-348

⁵² Holmdahl L.: DEPRESSION OF PERITONEAL FIBRINOLYSIS DURING OPERATION IS A LOCAL RESPONSE TO TRAUMA. Surgery 1998; 123: 539-44

⁵³ Holmdahl L.: FIBRINOLYSIS IN HUMAN PERITONEUM DURING OPERATION. Surgery 1996; 119: 701-5

⁵⁴ Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1999; 165: 1012-1019

⁵⁵ Ivarsson M.: RESPONSE OF VISCERAL PERITONEUM TO ABDOMINAL SURGERY. Br J Surg 2001; 88: 148-151

⁵⁶ Reijnen M.: TIME COURSE OF PERITONEAL TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR AFTER EXPERIMENTAL COLONIC SURGERY: EFFECT OF HYALURONAN-BASED ANTIADHESIVE AGENTS AND BACTERIAL PERITONITIS. Br J Surg 2002; 89: 103-109

⁵⁷ Reijnen M.: PATHOPHYSIOLOGY OF INTRA-ABDOMINAL ADHESION AND ABSCESS FORMATION, AND THE EFFECT OF HYALURONAN. Br J Surg 2003; 90: 533-541

⁵⁸ Scott-Coomes D.: HUMAN INTRAPERITONEAL FIBRINOLYTIC RESPONSE TO ELECTIVE SURGERY. Br J Surg 1995; 82: 414-417

⁵⁹ Tsukada K.: CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN PERITONEAL FLUID AFTER ABDOMINAL SURGERY. Eur J Surg 1993; 159: 475-479

⁶⁰ van Goor.: COAGULATION AND FIBRINOLYTIC RESPONSES OF HUMAN PERITONEAL FLUID AND PLASMA TO BACTERIAL PERITONITIS. Br J Surg 1996; 83: 1133-1135

⁶¹ van Goor H.: FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN THE ABDOMINAL CAVITY OF RATS WITH FAECAL PERITONITIS. Br J Surg 1994; 81: 1046-1049

Esta disminución se ha descrito como una respuesta bifásica, que se produce por tres mecanismos⁶²:

- En lugares de lesión se presenta un aumento en la expresión de PAI-1 y PAI-2
- Disminución de la secreción de factor activador de plasminógeno tisular⁶³.
- La cirugía disminuye la oxigenación tisular. Este efecto isquémico influye directamente sobre la actividad fibrinolítica y conlleva un aumento en la formación de adherencias. Holmdahl, reporta que los sitios donde se observa la mayor disminución en la actividad fibrinolítica son donde se colocan retractores⁶⁴

Así como se han descrito diferencias en la regeneración del peritoneo parietal con respecto al visceral, se han observado diferencias entre las respuestas de ambas capas de peritoneo hacia el trauma quirúrgico. Ivarsson propone que la serosa del intestino delgado libera tPA hacia la cavidad abdominal y como posible efecto compensatorio hacia la disminución de la liberación de tPA por parte del peritoneo parietal.⁶⁵

Estas variaciones, son dependientes del tiempo operatorio así como la isquemia que se presenta en los tejidos intervenidos. Durante el trans-operatorio, se ha determinado que nivel plasmático del tPA presenta un aumento en su actividad a los 30 minutos de iniciado el procedimiento, actividad que presenta una disminución significativa a los 90 minutos. Con respecto a los inhibidores del plaminógeno, se ha observado que el PAI-1 presenta una disminución rápida a los 30 minutos de iniciado el procedimiento para posteriormente elevar sus concentraciones a los 90 minutos. En el peritoneo, se observa una disminución gradual de la actividad de tPA, esta disminución esta relacionada con la duración del procedimiento quirúrgico^{66 67}.

⁶² di Zerega: Op.Cit (ref 22)

⁶³ Holmdahl L.: Op. Cit (ref 50)

⁶⁴ Holmdahl L.: Op. Cit (ref 52)

⁶⁵ Ivarsson M.: Op cit (ref 55)

⁶⁶ Holmdahl L.: Op. Cit (ref 53)

⁶⁷ Holmdahl L.: Op. Cit (ref 53)

Reijnen⁶⁸ reporta en procedimientos quirúrgicos limpios, la actividad peritoneal del tPA se mantiene en concentraciones basales en las primeras 24 horas del postoperatorio, este mismo presenta un 25% de aumento en la actividad para las 72 horas y presenta un descenso hasta los niveles basales para el 7° día de postoperatorio.

Este mismo estudio determinó que en procedimientos quirúrgicos contaminados, dentro de las primeras horas se presenta un descenso en la actividad del tPA seis veces por debajo de su valor basal, el cuál regresa a su normalidad a las 24 horas del postoperatorio para posteriormente presentar un aumento en la actividad a las 72 horas del postoperatorio manteniéndose elevado hasta el 7° día de postoperatorio.

A pesar de mantenerse elevado hasta por 7 días del postoperatorio en procesos contaminados, estos niveles de tPA no son eficaces para la prevención de adherencias postoperatorias debido a un incremento a su vez de los niveles de PAI.

Con los cambios descritos anteriormente, se determina, que posterior al evento quirúrgico, el peritoneo presenta una respuesta inflamatoria local cuya finalidad es permitir una adecuada regeneración así cómo la limpieza de la cavidad abdominal.

Esta respuesta debe de cursar con un adecuado balance entre la liberación de factores activadores del plasminógeno y la secreción de inhibidores del activador del plasminógeno en particular el PAI-1, el cuál disminuirá la actividad fibrinolítica de la cavidad abdominal, lo que llevara hacia la formación de abscesos intra-abdominales y/o adherencias post-operatorias.

⁶⁸ Reijnen M.: Op. Cit (Ref 56)

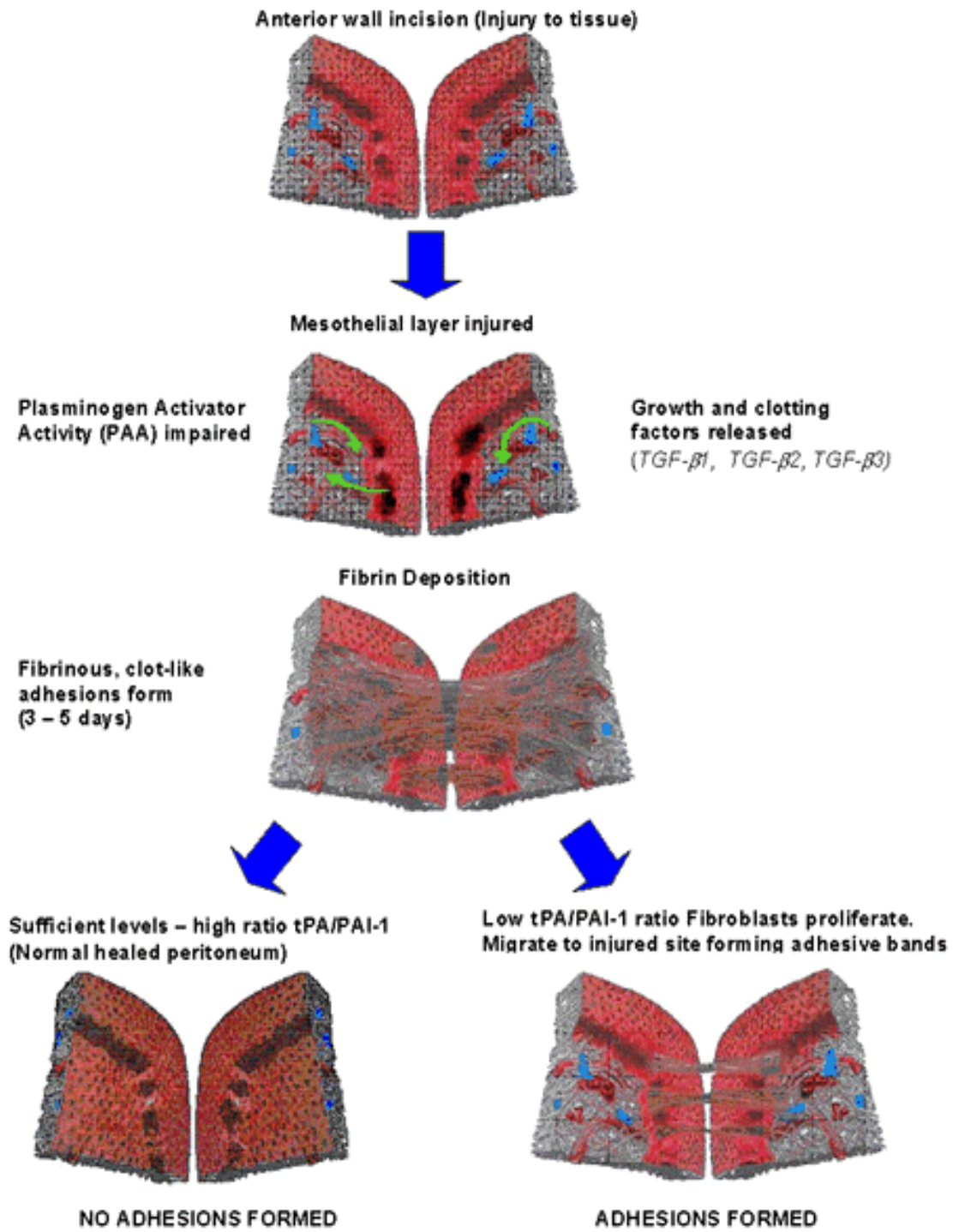


Fig. 7.- vías de regeneración peritoneal

ADHESIOGENESIS

Se define como adherencia a una banda de tejido conectivo fibroso la cual une dos superficies peritoneales. El proceso de adhesiogenesis requerirá de la coaptación de dos superficies mesoteliales traumatizadas o de una superficie traumatizada en contacto con el omento.



Fig 8. – adherencias



Fig 9.- adherencias

(Tomadas de Kramer K.: *EFFECTIVE PREVENTION OF ADHESIONS WITH HYALURONATE*. Arch Surg 2002; 137: 278-282)

Se ha logrado un gran avance en la comprensión de la adhesiogenesis así como sus métodos de prevención. Las adherencias surgen posterior a un evento inflamatorio en el peritoneo, el cual puede deberse a un acto quirúrgico, traumatismos, infecciosos o isquémicos.

Como ya hemos mencionado, la formación de adherencias está asociada a la reparación de una herida en peritoneo y esta puede seguir dos caminos: la regeneración libre de adherencias y la adhesiogenesis; ambos caminos inician en la cascada de coagulación el cual conducirá finalmente hacia el depósito de fibrina. Posteriormente se producirá la activación del sistema de la fibrinólisis, este presentará una disminución en su actividad que pudiésemos llamar fisiológica ya que se presenta en todos los eventos quirúrgicos, y que debe de revertir en un periodo máximo de 72

horas. Si esta disminución es permanente, conllevará una inadecuada degradación de la fibrina así como una inadecuada remodelación de la matriz extracelular permitiendo la formación de tejido fibroso^{69 70}.

Se ha demostrado que el tejido adherencial presenta una actividad disminuida del tPA, así como un aumento en la expresión de PAI-1, ambas características ocasionan una alta incidencia de reformación posterior a la adhesiolisis. Así mismo, se encontró que el tejido adherencial presenta una alta expresión de uPA, este al estar principalmente relacionado con la remodelación tisular más que con la actividad fibrinolítica, sugiere que la adherencia es un tejido en constante remodelación⁷¹.

Bioquímicamente, la adhesiogénesis es una respuesta al trauma, al sangrado, a la agregación plaquetaria y a la respuesta inflamatoria.

Se propone que por lo menos cinco sistemas están interrelacionados en la adhesiogénesis:

- Coagulación
- Fibrinólisis
- Cinina/bradicinina
- Metabolismo del ácido araquidónico
- Complemento

Holmdahl⁷² reporta un aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6), metabolitos del ácido araquidónico, especies reactivas de oxígeno y factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante β . Las elevaciones de dichas sustancias, están relacionadas también con la severidad de la adhesiogénesis gracias a sus efectos contrarreguladores sobre tPA y la estimulación sobre PAI-1^{73 74}. También se ha reportado que la disminución en las concentraciones

⁶⁹ di Zerega: Op. Cit (ref 21)

⁷⁰ Holmdahl L.: ADHESIONS: PATHOGENESIS AND PREVENTION-PANEL DISCUSSION AND SUMMARY. Eur J Surg 1997; Suppl 577: 56-62

⁷¹ Ivarsson M.: TISSUE MARKERS AS PREDICTORS OF POSTOPERATIVE ADHESIONS. Br J Surg 1998; 85: 1549-1554

⁷² Holmdahl L.: THE ROLE OF FIBRINOLYSIS IN ADHESION FORMATION. Eur J Surg 1997; Suppl 577: 24-31

⁷³ Cheong Y.C. : THE CORRELATION OF ADHESIONS AND PERITONEAL FLUID CYTOKINE CONCENTRATIONS: A PILOT STUDY. Hum. Reprod 2002; 17 (4): 1039-1045

de citoquinas anti-inflamatorias como IL-10, así como aumento en la secreción de IFN- γ , se presenta un aumento de la incidencia de adherencias⁷⁵. Liebman, refiere que la aplicación de estabilizadores de membrana en las células mastoides (cromoglicato de sodio) disminuye la formación de adherencias postoperatorias⁷⁶.

Finalmente, podemos resumir la fisiopatología de las adherencias en una secuencia de eventos propuesta por Scoot-Combes et al⁷⁷: el trauma llevara a una reducción de la fibrinolisis peritoneal, la cuál aparentemente presenta una respuesta bifásica inicialmente con disminución de niveles de tPA, y posteriormente una abolición total, secundaria a incremento en los niveles de PAI-1 y PAI-2.

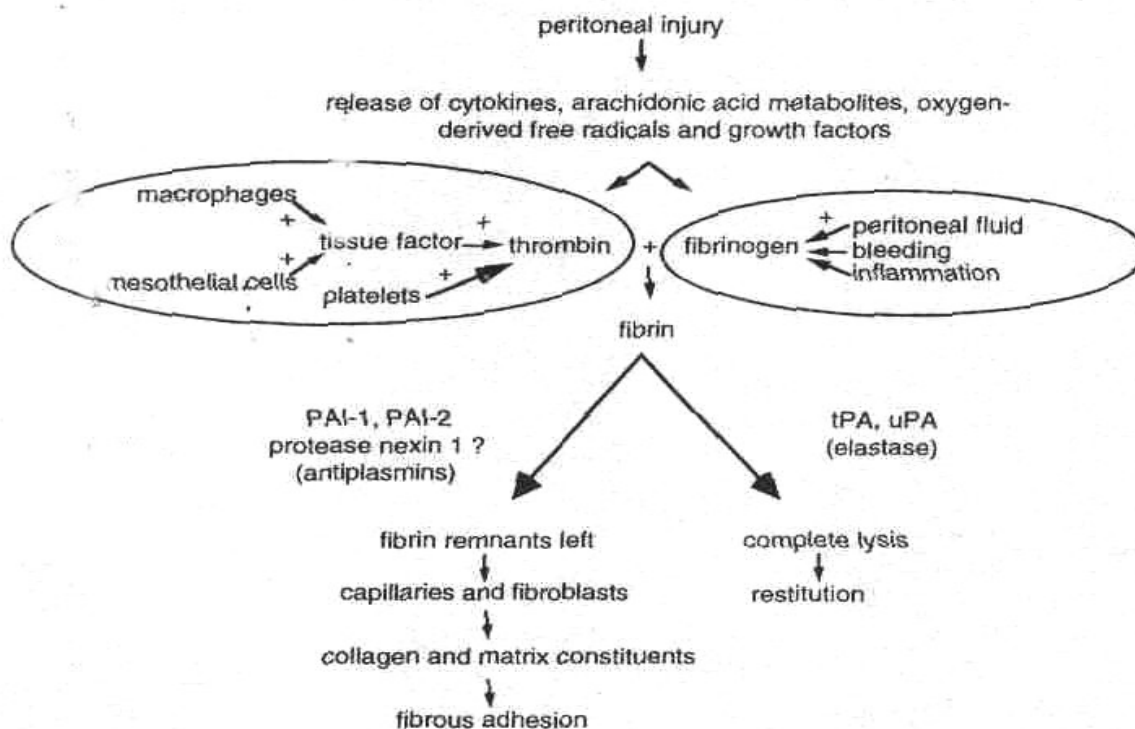


Fig 10. - Hipótesis actual de la adhesiogenénesis (tomado de: Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1999; 165: 1012-1019)

⁷⁴ Holmdahl L.: OVERPRODUCTION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 (TGF- β 1) IS ASSOCIATED WITH ADHESION FORMATION AND PERITONEAL FIBRINOLYTIC IMPAIRMENT. Surgery 2001; 129: 626-32

⁷⁵ Cheong Y.C.: Op. Cit (ref 24) pag 560 – 563

⁷⁶ Liebman S.: Op cit (ref 34)

⁷⁷ Scott-Coombes D.: HUMAN INTRAPERITONEAL FIBRINOLYTIC RESPONSE TO ELECTIVE SURGERY. Br J Surg 1995; 82: 414-417

Adyuvantes en la formación de adherencias

Existen múltiples adyuvantes en la formación de adherencias, un primer paso, es la pérdida de la capa superficial de fosfolípidos la cuál actúa como lubricante. La aplicación de fosfatidilcolina y fosfolípidos han demostrado la disminución en la formación de adherencias.^{78 79}

Existe también la producción de una reacción de defensa por parte del organismo. Un ejemplo de esta, es la colocación de material extraño y soluciones irritantes en la cavidad peritoneal las cuales producirían una reacción a cuerpo extraño⁸⁰, las observaciones de Elkins comprueban la formación de granulomas y una respuesta inflamatoria local mas prolongada en las heridas peritoneales afrontadas con material de sutura aún cuando este sea reportado como de baja reacción⁸¹. Maleckas, comprueba que el lavado de la cavidad abdominal con una solución de gluconato de clorhexidina incrementa la formación de adherencias⁸².

Así también, la misma isquemia producida por el evento quirúrgico influye en el proceso de fibrinolisis, disminuyendo su actividad, este efecto, Holmdahl reporta, se acentúa en sitio de colocación de retractores y separadores^{83 84}.

Otros estudios como el de Elkins, en donde realiza diferentes tipos de lesión en el peritoneo parietal de ratas, observa que las lesiones realizadas con electrocauterio, presentan hemorragia submesotelial intensa, necrosis de tejido peritoneal, presencia prolongada de polimorfonucleares y escaso depósito de colágena, lo que produce un retardo en su regeneración hasta por un periodo mayor a tres semanas, en el cuál no se alcanza la curación total de la lesión⁸⁵.

⁷⁸ Thompson JN.: PATHOGENESIS AND PREVENTION OF ADHESION FORMATION. Br J Surg 1995; 82: 3-5

⁷⁹ Müller S.: EFFECT OF INTRAPERITONEAL ANTIADHESIVE FLUIDS IN A RAT PERITONITIS MODEL. Arch Surg 2003; 138: 286-290

⁸⁰ El-Mowafi D.: GYNECOLOGIC SURGERY AND SUBSEQUENT BOWEL OBSTRUCTION. August 2003. www.gfmer.ch internet

⁸¹ Elkins TE.: A HISTOLOGIC EVALUATION OF PERITONEAL INJURY AND REPAIR: IMPLICATIONS FOR ADHESION FORMATION. Obstet Gynecol 1987; 70(2): 225-228

⁸² Maleckas A.: INCREASED POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESION FORMATION AFTER THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL PERITONITIS WITH CHLORHEXIDINE. Langenbecks Arch Surg 2004; 389(4): 256-60 Medline

⁸³ Holmdahl L.: Op cit (ref 50)

⁸⁴ Holmdahl L.: Op cit (ref 50)

⁸⁵ Elkins T.E.: Op cit (ref 80)

Acentuando este efecto, la cauterización con corriente eléctrica o láser, produce la formación de carbón en el lecho de la herida, lo cuál, desencadenará una reacción a cuerpo extraño y formación de células gigantes⁸⁶.

Metaloproteinasas

Se ha observado participación de otras sustancias en la génesis de adherencias como son las metaloproteinasas (MMP) y los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP). Colectivamente las metaloproteinasas tienen la capacidad de degradar todos los componentes de la matriz extracelular y al igual que el tPA, debe de existir un balance entre MMP/TIMP. La manipulación quirúrgica se ha demostrado altera el balance entre tPA/PAI y MMP/TIMP produciendo un aumento en la adhesiogenesis.⁸⁷

Especies reactivas de oxígeno e Hipoxemia

Así también se relaciona la producción de especies reactivas de oxígeno (R.O.S.) con el proceso de adhesiogenesis. Este grupo de sustancias incluye a los radicales libres (anión superóxido $[O_2^-]$, radical hidroxilo $[OH]$, y óxido nítrico $[NO]$) y a los radicales NO libres (peróxido de hidrógeno $[H_2O_2]$), y los cuales están relacionados a procesos inflamatorios y se ha observado un aumento en su síntesis durante los procedimientos quirúrgicos. Estas sustancias presentan regulación por enzimas catalizadoras como son la catalasa, superóxido dismutasa, así como antioxidantes como el glutatión, los carotenoides, el ácido retinóico, el ácido ascórbico y la vitamina E⁸⁸.

El efecto de las especies reactivas de oxígeno en la formación de adherencias se puede dividir en efectos directos e indirectos. Los primeros, están relacionados con la disminución de las enzimas catalizadoras producidas por un aumento en la concentración de CO_2 aumentándose por ende las concentraciones de R.O.S., los cuales pueden producir proteínas las cuales podrían funcionar como sustrato en la adhesiogenesis. Indirectamente, se ha observado que la adición de enzimas catalizadoras, antioxidantes, disminuyen las adherencias en el postoperatorio.

⁸⁶ di Zerega G.: Op cit (ref 28) pag 549

⁸⁷ Cheong Y.C.: Op. Cit (ref 24) pag 560

⁸⁸ Binda M.M.: REACTIVE OXYGEN SPECIES AND ADHESION FORMATION. CLINICAL IMPLICATIONS IN ADHESION PREVENTION. Hum. Reprod; 2003; 12(18): 2503-2507

Un ejemplo de estos métodos de prevención es la aplicación postoperatoria de desferrioxamina un potente secuestrador de especies reactivas de oxígeno cuyo efecto de potencializa con la quelación por manganeso⁸⁹. Ambas sustancias al ser quelantes del hierro, bloquean la vía de Fenton.

Otro medicamento actualmente estudiado como acarreador de radicales libres es la hormona Melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina). Relacionada y utilizada originalmente como regulador del ciclo circadiano, Kazer, ha identificado algunos efectos de esta hormona para contrarrestar los efectos de los radicales libres de oxígeno especialmente sobre el radical hidroxilo (-OH). Un estudio publicado por Özçelik, reporta que incluso una dosis única de melatonina puede disminuir la formación de adherencias en un modelo experimental.⁹⁰

Con respecto a la hipoxemia, se ha observado que la formación de un neumoperitoneo de CO₂ a alta presión aumenta la formación de adherencias postoperatorias por un efecto anóxico en las células mesoteliales. Este efecto se puede revertir tras la aplicación de un 2 a 4% de oxígeno en el neumoperitoneo^{91 92}.

Flora intestinal

Se debe de mencionar que no todas las adherencias postoperatorias producirán un efecto lesivo. Un ejemplo de esto, son las adherencias de epiplón que se presentan alrededor de una anastomosis intestinal, y las cuales están relacionadas con un aumento en la resistencia a la presión intraluminal.

La formación de estas adherencias en particular, esta influenciada por la presencia de una flora intestinal normal. Bothin observa que en organismos libres de bacterias se disminuye la formación de adherencias alrededor de las anastomosis intestinales sin llegar a ser nula debido al efecto de isquemia producido por la tensión

⁸⁹ Soybir G.: EFFECT OF MANGAN-DEFERRIOXAMIN IN THE PREVENTION OF PERITONEAL ADHESIONS. J R Coll Surg Edinb 1998; 43: 26-28

⁹⁰ Özçelik B.: EFFECT OF MELATONIN IN THE PREVENTION OF POST-OPERATIVE ADHESION FORMATION IN A RAT UTERINE HORN ADHESION MODEL. Hum Reprod 2003; 18(8): 1703-1706

⁹¹ Yesildaglar N.: ADHESION FORMATION IN INTUBATED RABBITS INCREASES WITH HIGH INSUFFLATION PRESSURE DURING ENDOSCOPIC SURGERY. Hum Reprod 2000; 15(3): 687-691

⁹² Binda M.M.: Op. Cit (ref 87)

de la línea de sutura. Este efecto de disminución en la formación de adherencias, se inhibe con la aplicación de colonias de *E. coli* y *Lactobacillus*.⁹³

Microestructura de la adherencia

Histológica y morfológicamente el tejido adherencial presentará cambios a lo largo de su formación^{94 95}.

- Entre el 1° y 3° día se iniciará una remodelación de la matriz de fibrina, la cual une los órganos intraabdominales, se observa presencia de polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos. Se observa una dilatación capilar y una marginación de leucocitos en las superficies viscerales.
- Para el 4° día, se encuentra disminución de fibrina, la cual se encuentra organizada en grandes bandas. Se observan abundantes macrófagos y fibroblastos, se puede encontrar formación de granulomas.
- Para el 5° día, ausencia de fibrina, se observan algunas células mastoides, así como fibroblastos organizados junto con macrófagos en un sincicio.
- Para el 7° día, predominan los fibroblastos y el colágeno, se observan pequeños canales vasculares las cuales contienen células endoteliales.
- 2 semanas a 2 meses del inicio de la formación de la adherencia, se observara que la mayoría del tejido celular está substituido por fibras de colágena con población predominante de macrófagos.

Herrick⁹⁶ establece que las adherencias postoperatorias, son tejidos pobremente organizados, constituidas por bandas de colágena de diferentes diámetros, recubiertas de tejido adiposo y con vascularidad constituida por arteriolas, vénulas y capilares.

⁹³ Bothin C.: THE INTESTINAL FLORA INFLUENCES ADHESION FORMATION AROUND SURGICAL ANASTOMOSIS: Br J Surg 2001, 88: 141-145

⁹⁴ di Zerega: Op. Cit (ref 22)

⁹⁵ Milligan DW.: OBSERVATIONS ON THE PATHOGENESIS OF PERITONEAL ADHESIONS: A LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPICAL STUDY. Br J Surg 1974; 61: 274-280

⁹⁶ Herrick S.: HUMAN PERITONEAL ADHESIONS ARE HIGHLY CELLULAR, INNERVATED, AND VASCULARIZED. J Pathol 2000; 192: 67-72

Estas estructuras vasculares son estructuras completas, conteniendo una capa íntima y las arteriolas presentando una capa gruesa de adventicia.

También en tejido adherencial, se ha demostrado la presencia de tejido nervioso, siendo este tejido más abundante en adherencias abdominales que en pélvicas. Estas estructuras nerviosas presentan axones mielinizados y no mielinizados rodeados de células de Schwann. Estas estructuras se reconocen como tejidos funcionales, con reacción a marcadores inmunohistoquímicos como son sustancia P y sinaptofisina. Por microscopía electrónica, se identifican como posibles fibras C ó A-delta involucradas en la conducción del dolor⁹⁷. Estas estructuras nerviosas se encuentran distribuidas paralelas a las estructuras vasculares, y ambas presentan una distribución longitudinal al eje de la adherencia.

Así también, se ha identificado una reacción positiva de los fibroblastos hacia la actina α del músculo liso. (α -SMA)⁹⁸, lo cuál les confiere la característica de miofibroblastos, los cuales son encargados de la producción de moléculas de matriz como son colágena y glicosaminoglicanos. Estas características ultraestructurales en el tejido adherencial, apoyan la teoría de que el dolor ocasionado por adherencias postoperatorias, no solo es causado por la tracción que se ejerce por las estructuras intraabdominales comprometidas por la enfermedad adherencia, sino que la propia adherencias es capaz de conducir dolor así como de producirlo gracias a la contractibilidad que le confiere la presencia de células diferenciadas hacia células de músculo liso.

⁹⁷ Sulaiman, Hassan. PRESENCE AND DISTRIBUTION OF SENSORY NERVE FIBERS IN HUMAN PERITONEAL ADHESIONS Ann Surg; August 2001; 234(2): 256-261..

⁹⁸ Xu, Xiang.: ROLE OF MAST CELLS AND MYOFIBROBLASTS IN HUMAN PERITONEAL ADHESION FORMATION. Ann Surg November 2002 236(5):593-601

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS ADHERENCIAS POSTOPERATORIAS

A pesar de que el tratamiento quirúrgico disminuye el riesgo de recurrencia de un cuadro oclusivo en comparación con el manejo conservador (46% vs. 55% en un seguimiento a dos años)⁹⁹, se ha observado que la reformación de las adherencias se presenta en un 55 a 100% de los pacientes postoperados de adhesiolisis¹⁰⁰, es por ello, que se considera que el mejor tratamiento de la enfermedad adherencias es la prevención.

Desde la identificación de los efectos de la cirugía en la regeneración peritoneal y su implicación en la formación de adherencias postoperatorias, se han utilizado diferentes tipos de materiales, sustancias y medicamentos para intentar suprimir la adhesiogénesis. Los primeros intentos históricos se basaron en la separación de las superficies dañadas, con la aplicación de sustancias como gelatina, aceite de oliva, silicona, lanolina y una amplia variedad de membranas biológicas como lo son el amnios, vejiga de pescado, seda, peritoneo de carnero y tiburón, además de plasma, polivinil pirrolidona y papel de oro o plata entre otras. Muchas de estas sustancias a la postre mostraron una utilidad nula o inclusive, produjeron un aumento en la formación de adherencias^{101 102}. Hoy en día, existen múltiples métodos de prevención (ver tabla 2) los cuales abarcan desde el uso de medicina tradicional con infusiones vía oral^{103 104} hasta el uso de medicina molecular con la aplicación de anticuerpos específicos.

La primera descripción de los métodos de prevención es descrita por Boys en 1942, quien propone 5 acciones principales: 1.- prevenir o limitar la lesión peritoneal, 2.- prevenir la coagulación del exudado fibrinoso, 3.- remover o disolver el depósito de fibrina, 4.- aislar las superficies con fibrina hasta que se complete el periodo de mesotelización, 5.- inhibir la proliferación fibroblástica.

⁹⁹ Barkan H.: Op cit. (ref 16)

¹⁰⁰ Cheong Y.C.: Op cit (ref 72)

¹⁰¹ Ellis H.: Op cit (ref 1)

¹⁰² Becker J.M.: INTRA-ABDOMINAL ADHESION PREVENTION: ARE WE GETTING ANY CLOSER?. *Ann Surg*, 2004; 240 (2): 202-204

¹⁰³ Yang XX.: CHINESE MEDICINE COMPOUND CHANGTONG ORAL LIQUID ON POSTOPERATIVE INTESTINAL ADHESIONS. *World J Gastroenterol* 2005; 11(19): 2967-2970

¹⁰⁴ Wang YL.: EFFECTS OF ANTIADHESION PREPARATION ON FREE FIBRINOGEN AND FIBRIN DEGRADING PRODUCTS IN ABDOMINAL EXUDATES OF RABBITS POSTOPERATIVELY. *World J Gastroenterol* 2004; 10(18): 2762-6 medline

Se debe de recalcar la importancia de una adecuada técnica quirúrgica para aminorar el trauma quirúrgico, a pesar de ello, algunas acciones inherentes al procedimiento quirúrgico como son el empleo de compresas y gasas dentro de la cavidad e irrigación de la misma con soluciones son algunos de los factores que intervienen en las alteraciones de la respuesta peritoneal al trauma quirúrgico.¹⁰⁵

Scott-Combes, menciona las diferentes técnicas empleadas por diversos cirujanos para la prevención de la formación de adherencias y su actitud al hallar adherencias en un transoperatorio,¹⁰⁶ que a continuación se comentan

Guantes

Este autor refiere, que el 78% de los cirujanos emplea guantes libres de talco o almidón, de estos, el 10% realiza un lavado de los guantes con solución salina o agua estéril. De los médicos que utilizan guantes encajados o con polvo de almidón, realiza un lavado con solución salina, técnica que no es adecuada ya que la aplicación de agua o soluciones produce aglomeración del almidón, lo que dilata su absorción de la cavidad abdominal. La técnica adecuada es la aplicación de povidona y enjuague con solución salina.

Empleo de torundas, gasas y compresas

Sistemáticamente se emplean gasas, torundas y compresas húmedas para limpieza de la cavidad en el transoperatorio, el efecto de la humedad y la fricción es visible al momentote retirar el material de la serosa, la cuál se observa despulida, se sugiere que el aislamiento de las asas intestinales en una bolsa de silastic lo cual disminuiría la fricción.

Irrigación con solución salina

El 91% de los cirujanos emplea la irrigación de manera sistemática, la solución salina es la más empleada. Algunos estudios han comunicado el empleo de soluciones cristaloides como método de prevención de adherencias. Se mencionarán los hallazgos estos estudios en la sección de métodos de separación mecánica.

¹⁰⁵ De Cherney AH.: EL PROBLEMA CLINICO DE LA FORMACION DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES DESPUES DE CIRUGIA GENERAL. EMPLEO DE BARRERAS ANTIADHERENCIAS. Clin Quir N Am 1997 (cicatrizacion): 671-687

¹⁰⁶ Scott-Combes D.: Op Cit. (ref 4)

Adhesiolisis

El 48% de los cirujanos realiza adhesiolisis en una laparotomía por obstrucción secundaria a adherencias, mientras que el 18% no realizan ninguna acción en las adherencias si la laparotomía no esta relacionada a ellas.

Los métodos de prevención de adherencias deben de emplearse de acuerdo a su mecanismo de acción o por la etapa en que actúen dentro de la adhesiogénesis¹⁰⁷
108.

¹⁰⁷ Ellis H.: Op cit (ref 1)

¹⁰⁸ El-Mowafi D.: PELVIC ADHESIONS. August 2003. www.gfmer.ch internet

Tabla 2.

CLASIFICACIÓN DE AGENTES DE PREVENCIÓN

- **AGENTES FIBRINOLITICOS**
 - Fibrinolíticos
 - Estimulantes de activadores del plasminógeno
 - Reguladores del depósito de colágeno

- **ANTICOAGULANTES**
 - Prevención de la formación de fibrina

- **AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS**
 - Reducción de permeabilidad vascular
 - Reducción de la liberación de histamina
 - Estabilización de lisosomas.
 - hormonales

- **ANTIBIOTICOS**
 - Prevención de infección

- **SEPARACIÓN MECÁNICA**
 - Soluciones de Instilación intraabdominal
 - Barreras físicas

- **INMUNOMODULADORES Y MEDICINA MOLECULAR**
 - Beta glucano
 - Anticuerpos anti TNF- α , anti IL-1 y anti ILGF-1

AGENTES DE PREVENCIÓN

La mayoría de los agentes utilizados en estudios clínicos y experimentales han demostrado utilidad en la disminución de la formación de adherencias, sin embargo, ningún agente ha logrado la reducción total de las adherencias, y otros a pesar de su efecto reductor, presentan efectos adversos. Debemos de hacer hincapié en que el método de prevención ideal, además de prevenir la adhesiogenesis, no debe de interferir con el proceso de cicatrización en la herida y/o en las anastomosis o suturas realizadas.

A continuación se realiza una revisión de diferentes sustancias, medicamentos e implementos de prevención de la formación de adherencias.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS¹⁰⁹

Actúan reduciendo la red fibrinosa y estimulando la actividad del activador del plasminógeno.

La degradación de la fibrina fue uno de los primeros objetivos en estudio para la prevención de adherencias. A su vez, estos agentes se pueden dividir en diferentes clases:

- Ataque químico a la fibrina
- Agentes digestivos externos
- Estimulación de leucocitosis intraoperitoneal
- Preparaciones de plamina
- Activadores del plasminógeno

Las primeras tres clases de agentes, han caído en el desuso gracias a los pobres resultados reportados ó debido a su inestabilidad y/o efectos adversos. Las preparaciones de plasmina han presentado efectividad en diversos grados.

¹⁰⁹ Hellerbrekers BW.: USE OF FIBRINOLYTIC AGENTS IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION. Fertil Steril 2000; 74(2). 203-212

Otros agentes con utilidad son los trombolíticos, la estreptoquinasa y la uroquinasa, los cuales han demostrado utilidad. Soluciones conteniendo 125,000 a 250,000 U de la combinación de Streptoquinasa-Streptodornasa (Varidasa) disminuyen la formación de adherencias en un 40% cuando son instilados de manera intraperitoneal, sin observarse aumento en el riesgo de hemorragia ni alteraciones en la cicatrización. Se observaron efectos sistémicos en las dosis mas elevadas.

Actualmente los agentes activadores del plasminógeno de segunda y tercera generación (rt-PA o alteplasa y r-PA o reteplasa) son objeto de múltiples estudios de investigación. Estos agentes, se ha observado no producen una reacción inmunológica, son absorbidos en el coágulo de fibrina y realizan su efecto exclusivamente en la zona de absorción a pesar de ser introducidos por vía sistémica, por lo que presentan poco o nulo efecto en la hemostasia. Los resultados de estudios de laboratorio son contrastantes, algunos reportes han mencionado efectos sobre la fuerza de las anastomosis por disminución de la hidroxiprolina. A pesar de ello, se ha observado una disminución en la formación de adherencias, con efectos dosis-dependientes.¹¹⁰

Otro ejemplo de estos activadores, son los agentes biológicos como son los derivados de Phellinus, los cuales han demostrado modulación sobre uPA y permitiendo la remodelación de la matriz extracelular.¹¹¹

También la halofunginona, un derivado de la planta *Dichroa febrifuga* un inhibidor de la síntesis de colágeno tipo I en los fibroblastos ha disminuido la formación de adherencias, diversos estudios han reportado efectividad hasta 5 veces mayor si esta es administrada intraperitonealmente en comparación con la administración oral¹¹².

¹¹⁰ Evans D.: DOSE DEPENDENCY AND WOUND HEALING ASPECTS OF THE USE OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN THE PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS. Am J Surg 1993; 165: 229-232

¹¹¹ Bae JS.: COMPARISON OF INTRAPERITONEAL ANTI-ADHESIVE POLYSACCHARIDES DERIVED FROM PHELLINUS MUSHROOMS IN A RAT PERITONITIS MODEL. World J Gastroenterol 11(6): 810-6 Medline

¹¹² Nagler A. HALOFUGINONE-AN INHIBITOR OF COLLAGEN TYPE I SYNTHESIS-PREVENTS POSTOPERATIVE FORMATION OF ABDOMINAL ADHESIONS. Ann Surg; April 1998; 227(4):575-582

ANTICOAGULANTES

La heparina es el anticoagulante mas utilizado. Su mecanismo de acción puede ser a través de los siguientes mecanismos:

1. actuando con la cascada de coagulación
2. estimulando directamente al activador del plasminógeno
3. unión con el Factor de crecimiento fibroblástico mejorando la cicatrización de heridas.

La dosis utilizada habitual es de 5U/ml. aplicada con soluciones de irrigación ó añadida a métodos de barrera como la carboximetilcelulosa (C.M.C.)

Se ha estudiado la aplicación de heparinas de bajo peso molecular. En un estudio realizado por Arikán¹¹³, la aplicación enoxaparina sódica junto a la administración de oxígeno hiperbárico, obtuvo diferentes resultados en los grupos de estudio. El grupo en el cuál se aplica enoxaparina unicamente a dosis de 1mg/kg subcutáneo, se observa una disminución de la formación de adherencias postoperatorios encontrándose diferencia significativa entre los controles y el grupo de estudio ($p=0.05$), no se observaron efectos adversos en la cicatrización de la herida ni alteraciones en las concentraciones de hidroxiprolina. En los grupos en los cuales se anexa la administración de oxígeno hiperbárico no se encontraron diferencias significativas con respecto al número de adherencias, concluyéndose falta de utilidad en la prevención de la adhesiogenesis,

El mecanismo de acción de las heparinas de bajo peso molecular se basa en la inhibición de la formación de trombina mediante la formación de complejos con la Antitrombina III, lo que incrementa la degradación de trombina. Así también, se propone que la enoxaparina, estimula a los macrófagos a sintetizar y liberar activadores del plasminógeno.

A pesar de estos hallazgos, la utilidad de los anticoagulantes no es concluyente.

¹¹³ Arikán S.: AN EVALUATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN AND HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT IN THE PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS AND WOUND HEALING. Am J Surg 2005; 189: 155-160

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Son utilizados para disminuir la respuesta inflamatoria inicial, disminuyendo la permeabilidad vascular, inhibiendo la síntesis y liberación de histamina y estabilizar lisosomas.

Los agentes mas estudiados han sido los corticoesteroides, los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), progesterona y progestágenos, antihistamínicos y bloqueadores de los canales de calcio.

Los corticoesteroides han comprobado su utilidad en la disminución de adherencias post-operatorias, sin embargo se requieren dosis elevadas para lograr este efecto, lo cuál aumenta el riesgo de inmunosupresión, infección y dehiscencia de herida, por lo que se han desechado en el uso de la prevención de adherencias postoperatorias.

Los antihistamínicos tipo prometazina inhibe la respuesta inflamatoria, estabiliza as membranas lisosomales e inhiben la proliferación de fibroblastos. No han sido empleados en estudios humanos.

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción de la progesterona, progestágenos y agonistas de hormona liberadora de gonadorofina para su efecto en la adhesiogenesis. Se han observado inhibición de la migración leucocitaria y la activación de las células T, reducen la producción de anticuerpos, así como disminuyen la permeabilidad vascular y por ende el volumen de trasudado, disminuyen los procesos de coagulación y por ende la generación de fibrina.

Otro mecanismo propuesto, es la influencia de estas hormonas sobre los factores de crecimiento estrógeno dependientes, donde un estado hipoestrogénico favorece la disminución de adherencias postoperatorias en animales de experimentación.

Así también la aplicación de hormona liberadora de gonadotropina disminuye la liberación de hormona de crecimiento, favorece la neo-angiogénesis y disminuye la actividad de PAI, favoreciendo la actividad fibrinolítica.

Se han realizado diversos estudios en los que se ha observado una disminución en el número de adherencias, sin lograrse demostrar una ventaja con respecto a otros medicamentos o mecanismos de prevención de adhesiogenesis. Otra limitante en el uso de este tipo de medicamentos, es el esquema propuesto en el cual se debe de administrar el medicamento en un periodo pre y postoperatorio de 2 a 3 meses respectivamente¹¹⁴

Los inhibidores de canales de calcio inhiben la liberación de mediadores vasoactivos, inhiben la agregación plaquetaria e inhiben la proliferación de fibroblastos.

Al ser motivo de estudio en este protocolo, se realizara una descripción detallada de los AINES mas adelante en este documento (ver sección correspondiente)

ANTIBIÓTICOS

Se han utilizado cefalosporinas y tetraciclinas sin encontrarse resultados concluyentes

MECANISMOS DE SEPARACIÓN^{115 116}

Este tipo de métodos deben de permanecer dentro de la cavidad peritoneal por tiempo suficiente hasta que se reestablezca el sistema de fibrinólisis (72 horas) ó se complete la curación del defecto peritoneal.

Estos métodos, se pueden dividir en soluciones de instilación y métodos de barrera. Las primeras abarcan las soluciones cristaloides (Ringer lactado, dextran 32%, solución fisiológica), lanolina, vaselina, entre otros. Los métodos de barrera a su vez,

¹¹⁴ Schindler AE.: GONADOTROIN-RELEASING HORMONE AGONISTS FOR PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESIONS: AN OVERVIEW. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19(1): 51-5

¹¹⁵ Harris E.: ANALYSIS OF THE KINETICS OF PERITONEAL ADHESION FORMATION IN THE RAT AND EVALUATION OF POTENTIAL ANTIADHESIVE AGENTS. *Surgery* 1995; 117: 663-9

¹¹⁶ Roman H.: EFFICACY OF THREE ADHESION-PREVENTING AGENTS IN REDUCING SEVERE PERITONEAL TRAUMA INDUCED BY BIPOLAR COAGULATION IN A LAPAROSCOPIC RAT MODEL. *Fertil Steril* 2005; 83 (suppl 1): 1113-8 Medline

se pueden separar en barreras no absorbibles y barreras absorbibles, las primeras abarcan las mallas de politetrafluorotileno (PTFE), la carboximetilcelulosa, y la hoja de silastic,

Las barreras absorbibles, abarcan la celulosa oxidada, la celulosa oxidada regenerada (surgicel e interceed), el sello de de fibrina y el hialuronato.

Métodos de Barrera

Con los métodos de barrera no absorbibles se ha observado un adecuado descenso en la formación de adherencias.

La utilidad de carboximetilcelulosa (C.M.C.) basa su mecanismo de acción disminuyendo la proliferación y actividad de los fibroblastos, previene el depósito de fibrina en las superficies lesionadas e inhibe el movimiento de de células inflamatorias durante la regeneración peritoneal, este mismo mecanismo de acción se ha reportado como uno de sus efectos adversos especialmente en regiones cercanas a anastomosis intestinales, en las cuales se ha observado que la CMC disminuye el contenido de hidroxiprolina en la línea anastomótica, lo que aumenta el riesgo de dehiscencias¹¹⁷

La aplicación de hialuronato es el método de barrera absorbible que mejores resultados ha proporcionado en diferentes estudios^{118 119 120}. El mecanismo de acción de esta molécula, se relaciona con la separación de superficies así como incrementar la actividad fibrinolítica por disminución de los niveles de PAI-1¹²¹, así como se sugiere, bloquea la estimulación de las células mesoteliales hacia TNF- α y al TGF- β uniéndose de manera irreversible a estas citoquinas o bloqueando sus sitios de receptor¹²²,

¹¹⁷ Uzunkov A.: EFFECTS OF ANTIADHESIVE AGENTS ON THE HEALING OF INTESTINAL ANASTOMOSIS. Dis Colon Rectum 2000; 43: 370-375

¹¹⁸ Tüzüner A.: THE EFFECT OF HYALURONAN-BASED AGENTS ON ADHESION FORMATION IN AN INTRAABDOMINAL SEPSIS MODEL. Dig Dis Sci 2004; 49(6): 1054-61 Medline

¹¹⁹ Liu Y.: CROSSLINKED HYALURONAN HYDROGELS CONTAINING MITOMYCIN C REDUCE POSTOPERATIVE ABDOMINAL ADHESIONS. Fertil Steril 2005; 83 (suppl 1): 1275-83 Medline

¹²⁰ Cohen Z.: PREVENTION OF POSTOPERATIVE ABDOMINAL ADHESIONS BY A NOVEL, GLYCEROL/SODIUM HYALURONATE/CARBOXYMETHYLELLULOSE-BASED BIORESORBABLE MEMBRANE: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, EVALUATOR-BLINDED MULTICENTER STUDY. Dis Colon Rectum, 2005, 48(6): 1130-9. medline

¹²¹ Reijnen M.: Op cit (ref 56) pag 535

¹²² Reijnen M.: SODIUM HYALURONATE INCREASES THE FIBRINOLYTIC RESPONSE OF HUMAN PERITONEAL MESOTHELIAL CELLS EXPOSED TO TUMOR NECROSIS FACTOR α

también, se ha observado que participa en las diferentes etapas de cicatrización, incrementando la fagocitosis, promueve la angiogénesis y proliferación celular, inhibe las células de la matriz disminuyendo la síntesis de colágeno y elimina los radicales libres de oxígeno¹²³

Existe la combinación de carboximetilcelulosa (CMC) con hialuronato con el nombre comercial de SEPRAFILM. Esta combinación, ha permitido la disminución de adherencias postoperatorias debido a los efectos de hidrofloculación de ambas sustancias y la característica viscosa de la CMC. Ambas sustancias presentan naturaleza aniónica lo cual produce que permanezcan en estados solubles en un medio líquido, permitiendo también una adecuada permanencia en la cavidad abdominal.¹²⁴ Controvertidamente, se ha reportado que a pesar de la presencia del hialuronato, el seprafilm no tiene efectos sobre el sistema de fibrinolisis.¹²⁵

Así también otros métodos de barrera como son la N,O-carboximetil-quitosan un análogo del hialuronato, el ADCON-p (ésteres de ácido poliglicólico) y las membranas de alcohol polivinílico y el polietilenglicol han demostrado eficacia elevada para la prevención de adherencias, presentando ventajas sobre el hialuronato y la combinación de este con C.M.C en cuanto a facilidad de realizar lisis de adherencias y en costo del dispositivo, estos estudios no realizan estudio histopatológico de la adherencia^{126 127 128}

Con los métodos absorbibles Harris encuentra formación elevada, con la aplicación de interceed, se observa una intensa reacción inflamatoria lo que llevó a una formación diseminada de adherencias. También este material, es de difícil manejo y debe de ser colocado en una región completamente libre de sangre.

¹²³ Kramer K.: EFFECTIVE PREVENTION OF ADHESIONS WITH HYALURONATE. Arch Surg 2002; 137: 278-282

¹²⁴ SEPRAFILM: monografía del producto www.gbcrs.org/seprafi.html (Internet)

¹²⁵ Tarhan OR.: EFFECTS OF SEPRAFILM ON PERITONEAL FIBRINOLYTIC SYSTEM. ANZ J Surg 2005; 75(8); 690-2 Medline

¹²⁶¹²⁶ Kennedy R.: PREVENTION OF EXPERIMENTAL POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS BY N,O-CARBOXYMETHYL CHITOSAN. Surgery 1996; 120: 866-70

¹²⁷ Oncel M.: APPLICATION OF ADCON-P OR SEPRAFILM IN CONSECUTIVE LAPAROTOMIES USING A MURINE MODEL. Am J Surg 2004; 187; 304-308

¹²⁸ Weis C.: POLY(VINYL ALCOHOL) MEMBRANES FOR ADHESION PREVENTION. J Biomed Mater Res 2004; 708(2): 191-202 Medline

¹²⁹ Ferland R.: EVALUATION OF A SPRAYABLE POLYETHYLENE GLYCOL ADHESION BARRIER IN A PORCINE EFFICACY MODEL. Hum Reprod 2001; 16(12): 2718-2723

Soluciones de Instilación

El éxito de las soluciones de instilación se basa en su viscosidad, siendo la más efectiva la carboximetilcelulosa 2% la cual disminuye la formación de adherencias, así como disminuye su resistencia¹³⁰. Las soluciones cristaloides se aplican en la cavidad abdominal con el fundamento de diluir la fibrina y los exudados fibrinosos. La aplicación de solución Ringer se aplica también con la base de que la medición del pH abdominal postquirúrgico es ácido, y en búsqueda de una solución neutralizadora.

Este método ha demostrado no ser eficaz debido a la rápida absorción de la solución de la cavidad la cuál alcanza un volumen de hasta 500 ml. en 24 hrs. (35 ml/hr). Los métodos de barrera deben de permanecer dentro de la cavidad por un periodo no menor a las 36 horas para lograr su efecto protector.

Otra solución aplicada con frecuencia es la solución Dextrán 70 32%. Esta solución es un polímero de glucosa soluble en agua, el cual presenta una viscosidad que le permite permanecer en la cavidad abdominal por un periodo de 5 a 7 días gracia a su lenta absorción.

Sin embargo, su uso esta relacionado a múltiples efectos adversos secundarios al efecto osmótico. Algunos ejemplos son edema vulvar, de miembros pélvicos y en casos graves edema pulmonar. Puede presentar coagulopatía, choque anafiláctico, y alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas con elevación de transaminasas.¹³¹ Ilegándose a reportar una mortalidad del 100% posteriores a la aplicación de 20 ml/Kg.,¹³²

También se ha observado, que la aplicación de soluciones intra-cavitarias, produce una dispersión de inóculos infecciosos aumentándose la letalidad de una sepsis abdominal de una 20 a 60%¹³³.

¹³⁰ Harris E.: Op Cit (ref 114) pag 666

¹³¹ Di Zerega G.: op cit (ref 28) pag 224

¹³² Harris E.: Op Cit (ref 114) pag 666

¹³³ De Chemey A.: Op cit (ref 104)

INMUNOMODULADORES Y MEDICINA MOLECULAR

La importancia de la medicina molecular y su utilidad para realizar bloqueos dirigidos contra citoquinas y moléculas específicas han permitido el desarrollo de nuevos fármacos que permiten una disminución importante de las adherencias postoperatorias.

Por mencionar algunos hallazgos, podemos mencionar dos estudios, en los cuales se aplican anticuerpos dirigidos contra las citoquinas con mayor relevancia en la cicatrización, regeneración peritoneal y formación de adherencias postoperatorias.

Gimbel, realiza sus estudios aplicando una proteína de unión hacia el factor 1 de crecimiento tipo insulina vía intraperitoneal, observa que esta proteína de unión así como la disminución de los niveles sistémicos de esta citoquina (secundario a hipofisectomía [grupo control]), disminuyen la formación de adherencias postoperatorias. Con respecto a efectos adversos, se reporta una pérdida de peso en ambos grupos, siendo mayor en el grupo control.¹³⁴

Kaidi, por su parte, utiliza anticuerpo específico anti TNF α y anti IL-1. Con dosis de 0.5 microgramos y una dilución de 1:20 respectivamente observa una neutralización completa de ambas citoquinas, observándose un efecto sinérgico, ya que en animales tratados con ambos anticuerpos, presentan una mayor disminución en la síntesis de adherencias con respecto a los animales tratados con un solo anticuerpo.¹³⁵

Existe otro campo de estudio el cual abarca inmunomoduladores, aquí, se ha utilizado el beta glucano¹³⁶ como un inmunoestimulante capaz de unirse con gran afinidad hacia monocitos y neutrófilos. Es un estimulador de la toxicidad por

¹³⁴ Gimbel ML.: A NOVEL APPROACH TO REDUCING POSTOPERATIVE INTRAPERITONEAL ADHESIONS THROUGH THE INHIBITION OF INSULINLIKE GROWTH FACTOR I ACTIVITY. Arch Surg. 2001; 136: 311-317

¹³⁵ Kaidi A.: PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF ANTIBODIES AGAINST TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) AND INTERLEUKIN-1 (IL-1) AND THEIR IMPACT ON PERITONEAL ADHESION FORMATION. Am Surg 1995; 61(7): 569-572

¹³⁶ Bedirli A.: PREVENTION OF INTRAPERITONEAL ADHESION FORMATION USING BETA-GLUCAN AFTER ILEOCOLIC ANASTOMOSIS IN A RAT BACTERIAL PERITONITIS MODEL. Am J Surg 2003; 185: 339-343

macrófagos. Paradójicamente, es un estimulador de FNT- α e IL-1 a través de receptores sensitivos de tripsina. Es metabolizado por la enzima beta-gluconasa.

Se ha observado que la aplicación de este y otros inmunomoduladores en pacientes de alto riesgo, ha disminuido los índices de infección y mortalidad. Así, se ha observado una disminución en la formación de adherencias, con la teoría de un estimulación en la función de los macrófagos e incrementando el sistema de fibrinólisis.

LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) ^{137 138 139 140 141.}

El principal mecanismo de acción de los AINES es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la transformación del ácido araquidónico. Así también presentan propiedades antiinflamatorias las cuales no son dependientes de las prostaglandinas, como la inhibición de la activación de neutrófilos (indometacina, piroxicam e ibuprofeno), así como la inhibición de la liberación del anión superóxido por la enzima NADPH oxidasa (Piroxicam)

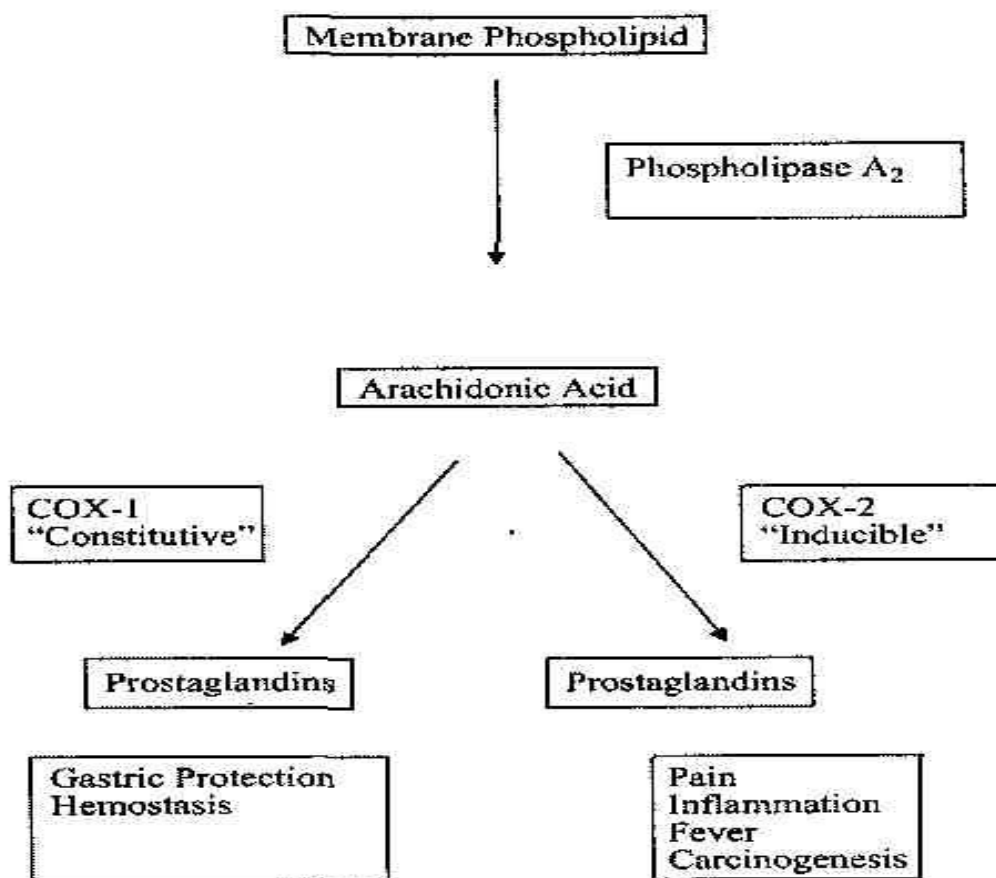


Fig. 12.- vía de la ciclooxigenasa (tomada de Gajraj N.: *ROLE OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IN POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT. Anesthesiology Clin N Am 23 (2005) 49– 72*)

¹³⁷ Abramson S.: THE MECHANISM OF ACTION OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 32, No1 (January 1989): 1-9

¹³⁸ Stevenson D.: ASPIRIN AND NSAID SENSITIVITY. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 491– 505

¹³⁹ Mardini I.: SELECTIVE INHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE-2: A GROWING CLASS OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. *Molecular Interventions*; April 2001, 1(1): 30-38

¹⁴⁰ Tive L.: CELECOXIB CLINICAL PROFILE. *Rheumatology* 2000; 39(suppl.2): 21-28

¹⁴¹ Gajraj N.: *ROLE OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IN POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT. Anesthesiology Clin N Am 23 (2005) 49– 72*

Producidos por primera vez en la década de los 60's, los AINES han sido utilizados principalmente como analgésicos en diferentes patologías músculo-esqueléticas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas se logra por la inhibición de la enzima Prostaglandina G/H sintetiza, también denominada ciclooxigenasa (COX). Esta enzima a su vez presenta 2 isoformas denominadas ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2.

Desde 1999 se han integrado al mercado medicamentos inhibidores selectivos de la enzima COX-2; los denominados COXIBS, desarrollados con el fin de evitar los diferentes eventos adversos (principalmente gastrointestinales) de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 1.

La isoforma COX-2 es regulada por lipopolsacáridos, factores de crecimiento, y promotores tumorales. Su concentración se ve aumentada en procesos inflamatorios y cáncer. COX-2 aparentemente es la fuente principal de prostaglandina en procesos inflamatorios. Así también, juega un papel esencial en la trombosis induciendo la síntesis de prostaciclina asociada a la activación plaquetaria.

Diversos estudios han sido realizados para determinar la utilidad de los AINES en la prevención de la enfermedad adherencial, basándose en la capacidad de estos medicamentos en la regulación de la permeabilidad vascular y su efecto antiinflamatorio y regulador sobre las células de la inflamación principalmente neutrófilos.

Inicialmente, se llevaron a cabo investigaciones con inhibidores mixtos de la ciclooxigenasa con resultados favorables. El uso de los diferentes oxicams así como de indometacina^{142 143}, han demostrado disminución de la adhesiogénesis, tenoxicam ha demostrado efectos disminuyendo específicamente la PGE₂ efectos que pueden ser alcanzado con una sola dosis postoperatoria.^{144 145} así como la aplicación de

¹⁴² DeSimone JM.: INDOMETHACIN DECREASES CARRAGEENAN-INDUCED PERITONEAL ADHESIONS. *Surgery* 1988, 104 (4): 788-95

¹⁴³ Jalife A.: INHIBICION DE LA FORMACION DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES CON LA ADMINISTRACION ORAL DE INDOMETACINA Y VITAMINA E (MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS. Tesis de postgrado U.N.A.M., Hospital de General de México O.D. 59/1995

¹⁴⁴ Celebioglu B.: THE EFFECT OF TENOXICAM ON INTRAPERITONEAL ADHESIONS AND PROSTAGLANDIN E2 LEVELS IN MICE. *Anesth Analg*, 1999; 88: 939-42

¹⁴⁵ Yilmazlar T.: EFFICACY OF TENOXICAM ON INTRA-ABDOMINAL ADHESION PREVENTION IN A RAT MODEL. *J Int Med Res* 1996; 24(4): 352-7

lornoxícam intraperitoneal en un modelo de anastomosis intestinal, disminuyó la formación de adherencias, sin demostrar efectos adversos sobre la línea de sutura¹⁴⁶. Existen otros reportes, en la cual el uso de otros AINES como el ibuprofeno y la aspirina, presentan eventos adversos sobre las anastomosis intestinales, disminuyendo la formación de hidroxiprolina¹⁴⁷.

Basándose en la expresión regulada por inflamación de la COX-2, así como el reporte de una expresión en el fibroblasto de la enzima ciclooxigenasa 2, lo que indica una respuesta hacia la hipoxia y una respuesta inflamatoria. se han realizado estudios con inhibidores selectivos, el primer estudio publicado en el año 2001, Guvenal, utiliza Nimesulide. Este medicamento es un potente inhibidor de IL-6 y TNF- α con efectos tanto locales como sistémicos, logra disminuir la formación de adherencias¹⁴⁸. El segundo estudio realizado, basa la utilización de celecoxib y rofecoxib en sus efectos antiangiogénicos, y la expresión de COX-2 en células endoteliales nuevas así como en fibroblastos. Los hallazgos del autor, muestran disminución de la adhesiología, con disminución en la microvasculatura de la adherencia con estos dos medicamentos comparados con sus controles y con el grupo manejado con inhibidores no selectivos de la COX, encontrándose una diferencia significativa entre inhibidores de COX-2 y controles ($p=0.001$).

Estructuralmente, la adherencia manejada con celecoxib mostró una menor formación neovascular en comparación con rofecoxib y otros AINES no selectivos¹⁴⁹.

¹⁴⁶ Bulbuloglu E.: EFFECT OF THE INTRAPERITONEAL LORNOXICAM ON THE FORMATION OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS IN RAT PERITONITIS MODEL. ANZ J Surg 2005; 75: 1115-1119

¹⁴⁷ Mastboom WJ.: THE INFLUENCE OF NSAIDs ON EXPERIMENTAL INTESTINAL ANASTOMOSES. Dis Colon Rectum 1991; 34(3): 236-243

¹⁴⁸ Guvenal T.: PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION IN RAT UTERINE HORN MODEL BY NIMESULIDE: A SELECTIVE COX-2 INHIBITOR. Hum Reprod. 2001; 16(8): 1732-1735

¹⁴⁹ Greene, Arin K. PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS USING THE ANTIANGIOGENIC COX-2 INHIBITOR CELECOXIB. Ann Surg; July 2005; 242(1):140-146.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La formación de adherencias postoperatorias es resultado de una disminución en la actividad fibrinolítica en la cavidad abdominal como respuesta a una lesión peritoneal. Su formación se relaciona a múltiples complicaciones resultando la más grave la oclusión intestinal.

Por su alta prevalencia en el postoperatorio, se deben de buscar constantemente nuevos métodos de prevención, lo que se reflejará en una disminución en el número de casos con complicaciones relacionadas a enfermedad adherencial.

JUSTIFICACION

Las adherencias postoperatorias se presentan de forma universal en un paciente con antecedente de un procedimiento quirúrgico.

Siendo causa de múltiples complicaciones las cuales presentan una morbimortalidad elevada, es necesario investigar nuevas opciones de prevención para disminuir la formación de las mismas.

Basándose en hallazgos de estudios inmunohistoquímicos realizados en tejidos obtenidos de pacientes con enfermedad adherencias, y en los cuales se reporta la presencia única de la enzima Ciclooxygenasa en su isoforma 2 (COX-2) en fibroblastos de adherencias^{150 151}, se plantea la opción de utilizar un inhibidor selectivo de COX-2

¹⁵⁰ Saed G.: CYCLOOXYGENASE-2 IS EXPRESSED IN HUMAN FIBROBLASTS ISOLATED FROM INTRAPERITONEAL ADHESIONS BUT NOT FROM NORMAL PERITONEAL TISSUES. *Fertil Steril*. 2003; 79: 1404-1408. abstract

¹⁵¹ Katada J.: SIGNIFICANCE OF CYCLOOXYGENASE-2 INDUCED VIA p38 MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN MECHANICAL STIMULUS-INDUCED PERITONEAL ADHESION IN MICE. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics Fast Forward* 2004. Medline

JUSIFICACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL

La sepsis peritoneal puede ser producida con varias técnicas en el animal de experimentación. Un método fácil confiable, evaluado y reproducible es la ligadura y punción de ciego, el cual nos proporciona un modelo controlable de sepsis abdominal.¹⁵²

HIPOTESIS

VERDADERA

El empleo de un inhibidor COX-2 selectivo, disminuirá la formación de adherencias postoperatorias en un modelo de sepsis peritoneal

NULA

El empleo de un inhibidor COX-2 selectivo, **NO** disminuirá la formación de adherencias postoperatorias en un modelo de sepsis peritoneal.

OBJETIVOS

Generales

1. Evaluar el efecto de un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 en la formación de adherencias postoperatorias en un modelo de sepsis peritoneal en ratas..
2. Disminuir la formación de adherencias en dicho modelo

¹⁵² Parker SJ.: EXPERIMENTAL MODELS OF GRAM-NEGATIVE SEPSIS. Br J Surg 2001; 88; 22-30

Específicos

a. describir según el caso de presentarse adherencias:

- 1.- número
- 2.- localización
- 3.- órganos involucrados
- 4.- resistencia a la manipulación

DISEÑO

Se trata de un estudio:

- Experimental
- Comparativo
- Prospectivo
- Longitudinal
- De casos y controles
- En modelo animal

MATERIAL Y METODOS

MUESTRA

30 ratas macho raza wistar de entre 200 y 450 gramos de peso, distribuyendo 10 ratas por cada grupo de investigación..

AMBIENTE

Previo pesaje para corroborar el rango de inclusión, se colocaron en cajas individuales de policarbonato con ciclos de luz- vigilia de 12 horas cada uno, proporcionándose alimento para roedor y agua *ad limitum*. Con manipulación diaria bajo medidas de seguridad universales.

La dosis de medicamento obtenida por dosis terapéutica por kilogramo de peso se aplico a partir de las 24 horas de la laparotomía y durante los 10 días siguientes en los grupos experimentales aplicándola en muslos alternados cada día.

EUTANASIA

Se realizó mediante sobredosis de ketamina y xylacina intracardiaca

DESCRIPCION

Se formaron 3 grupos de investigación con 10 ratas cada uno.

Grupo I o control: sin aplicación de medicamento

Grupo II o grupo problema A: con aplicación meloxicam

Grupo III o grupo problema B: con aplicación de parecoxib

Mediante el protocolo de ligadura y punción de ciego, método validado para la producción de adherencias y sepsis peritoneal ^{1 2}, se aplicó anestesia general con ketamina y xylacina a dosis de 100 mg/kg y 13 mg/kg intramuscularmente.

Mediante técnica estéril, se procede a realizar incisión media de 5 cm., se ingresa a cavidad peritoneal y se procede a ligar el ciego con puntos totales de seda 4-0 en jareta. Posteriormente, se procede a realizar 6 punciones con aguja de insulina en zona de ligadura. Se recoloca ciego en cavidad abdominal y se procede a cierre de pared en dos planos con surgete de polipropileno 4-0 para aponeurosis y cierre de piel con puntos simples separados de nylon 3-0; se mantiene en cámara térmica para recuperación anestésica.

Todos los animales fueron mantenidos bajo observación continua hasta su fallecimiento (momento en que se realiza procedimiento de autopsia) ó hasta su reintervención y sacrificio 10 días después a la laparotomía inicial.

La reintervención se realizó a los 10 días en todos los animales sobrevivientes mediante incisión paramedia izquierda, evaluándose presencia de complicaciones como absceso de pared, absceso peritoneal, peritonitis generalizada, presencia y número de adherencias, así como órganos involucrados. Se realizó registro fotográfico de cada espécimen.

¹ Gutierrez Vega R.: UTILIDAD DE LA NALOXONA EN LA SEPSIS PERITONEAL. MODELO EXPERIMENTAL EN RATA. Cirujano General Vol. 18 (1) 1996 p 21-27.

² Parker S.J.: EXPERIMENTAL MODELS OF GRAM-NEGATIVE SEPSIS. Br J Surg 2001; 88; 22-30

Posterior a eutanasia, se colocaron a los animales en bolsas amarillas para manejo de material biológico según indican las normas oficiales mexicanas correspondientes ^{3 4}.

Se recolectaron los datos proporcionándose un valor numérico para realización de pruebas estadísticas de frecuencia y prueba de ANOVA como prueba paramétrica para muestras independientes, utilizando rangos y suma de rangos.

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	Peso gr.	Peso gr. 2do	Fecha qx.	defunción	sacrificio	hallazgos	Compl
Grupo							
Rata 1							
Rata 2							
Rata 3							
Rata 4							
Rata 5							
Rata 6							
Rata 7							
Rata 8							
Rata 9							
Rata 10							

³ NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

⁴ NORMA Oficial Mexicana NOM-194-SSA1-2004, Productos y servicios. Especificaciones sanitarias en los establecimientos dedicados al sacrificio y faenado de animales para abasto, almacenamiento, transporte y expendio. Especificaciones sanitarias de productos

UNIVERSO DE TRABAJO

Limite de espacio

- Pabellón de cirugía experimental del Hospital General de México O.D.
- Sala de Quirófano del Pabellón de Cirugía Experimental del Hospital General de México O.D.
- Bioterio del Hospital General de México O.D.

Limite de tiempo

1 de Marzo de 2006 al 31 de Agosto de 2006

CRITERIOS DE INCLUSION

- Ratas raza Wistar
- Macho
- Peso entre 200 y 450 gramos

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Que no cumplan con los requisitos previos
- Que pertenezcan a otro estudio experimental

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Que fallezca dentro de las primeras 24 horas posteriores a la laparotomía
- Que presenten patología

VARIABLES

INDEPENDIENTES:

Mortalidad

Cambios ponderales

Presencia o no de complicaciones como:

 Absceso de pared

 Absceso peritoneal

 Peritonitis generalizada

Presencia o ausencia y número de adherencias

Órganos involucrados

DEPENDIENTES

Sexo

Peso

Administración de inhibidor selectivo de COX-2

CRONOGRAMA

	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre
Revisión bibliográfica	x	x	x	x			
Creación de protocolo	x	x	x	x			
Autorización			x	X			
Fase experimental					x	X	
Recolección resultados					x	X	
Análisis de resultados						X	
Presentación de tesis							X

ORGANIZACIÓN***Recursos Humanos***

Dr. Rafael Gutiérrez Vega	Profesor Titular del curso de postgrado cirugía general y tutor de tesis
Dr. Javier Rojero Vallejo	Jefe de la Unidad de Cirugía Experimental Hospital General de México O.D.
Dr. Octavio Amancio Chacín	Jefe del departamento de vigilancia epidemiológica
Dr. Francisco Rafael Higuera Hidalgo	Médico Residente de cuarto año cirugía general y presentador de tesis
Dr. Jorge Rodríguez Martínez	Médico Residente de Cuarto año cirugía general
Dr. Miguel Ángel Rico Hinojosa	Médico Residente de Tercer año cirugía general
Dra. Cinthya Rojas Gómez	Médico Residente de Tercer año cirugía general
Dra. Nora Enid Lecuona Huet	Médico Residente de Segundo año cirugía general

Personal de la Unidad de Cirugía Experimental Hospital General de México O.D.

Recursos materiales

Ratas wistar

Jaulas de poliarbonato

Alimento para roedor

Agua purificada

Viruta de madera

Jeringas de insulina número 29

Meloxicam

Parecoxib

Seda atraumática calibre 4-0

Polipropileno 4-0

Solución salina isotónica al 0.9%

Xylacina

Ketamina

Guantes de látex desechables

Cubre bocas

Batas desechables

Equipo instrumental de cirugía menor

RESULTADOS

En los meses de julio y agosto de 2006 se intervinieron un total de 48 ratas macho raza wistar con la técnica descrita previamente. Dentro de las primeras 24 horas posteriores al procedimiento quirúrgico murieron un total de 18 especímenes las cuales fueron eliminadas del estudio de acuerdo a los criterios establecidos.

A las restantes se les distribuyeron aleatoriamente en los grupos mencionados y se inició la administración del medicamento específico para cada grupo de estudio.

En el anexo 1 se muestra la tabla de recolección de datos y hallazgos postoperatorios por grupo. El anexo 2 muestra la clasificación de adherencias empleada.

Se presentaron dos muertes en el grupo III (parecoxib) dentro del periodo de observación, las cuales ocurrieron en el tercer y décimo días del postoperatorio. Ambos especímenes, presentaron pérdida importante de peso, y fueron intervenidos encontrándose la presencia de peritonitis generalizada y presencia de múltiples adherencias firmes diseminadas en la cavidad abdominal.

Se observaron variantes de peso en los tres grupos de estudio. Una disminución de peso la cual en promedio se presentó de 9 gramos, esta disminución de peso se presentó en 18 ratas (60%). La disminución de peso más significativa, se presentó en el espécimen número 3 del grupo III (parecoxib) el cual presentó una pérdida ponderal de 165 gramos en un periodo de 10 días. En 10 de las ratas mencionadas, se observó una pérdida de peso y presencia de adherencias severas. 5 ratas, 1 perteneciente al grupo II (meloxicam) y las restantes, todas pertenecientes al grupo III (parecoxib) presentaron pérdida ponderal con presencia de adherencias leves y en una cantidad no mayor a 3 adherencias delimitadas al área quirúrgica.

En 12 especímenes (40%) se observó un aumento ponderal el cual se relacionó en 5 ratas (4 grupo I y 1 del grupo II) con hallazgos de adherencias múltiples y severas en la cavidad abdominal además de complicaciones como absceso peritoneal y peritonitis generalizada. En las 7 ratas restantes (3 del grupo II y 4 del grupo III), se observaron adherencias leves y localizadas a la región quirúrgica (ciego-epiplón y ciego-asa). La ganancia ponderal mas importante se presentó en el espécimen número 1 del grupo I con una ganancia de 74 gramos y que se relacionó con adherencias múltiples. La ganancia ponderal mas significativa y que se relacionó con una disminución en el número de adherencias se presentó e el espécimen 8 del grupo II con una ganancia de 28 gramos.

El 100% de los especímenes presentaron por lo menos una adherencia postoperatoria. El espécimen con mayor número de adherencias fue el espécimen número 10 del grupo I (control) con un conteo de 10 adherencias y los espécimen con menor número de adherencias fueron 3 en el grupo III (parecoxib) presentando cada uno 1 sola adherencia.

En el momento de la reoperación se observa una disminución en el tipo y número de adherencias en los especímenes tratados con inhibidor de ciclooxigenasa 2, principalmente en el grupo tratado con parecoxib.

Las adherencias mas frecuentes son las que se presentaron alrededor del sitio operatorio y que incluyen ciego-pared, ciego-intestino delgado, ciego-intestino grueso y ciego hacia epiplón.

Con respecto a las complicaciones, la mas frecuentemente observada es el absceso de pared, el cuál se observa en 4 especímenes sin diferencia en el grupo de estudio, se presentaron: 4 abscesos peritoneales, 1 en grupo I, 2 en grupo II y 1 en grupo I. Se encontraron 2 casos de peritonitis generalizadas, los cuales se presentaron en los especímenes que murieron en el periodo de observación. No se observo relación entre la presencia de número de adherencias y tipo de complicaciones.

IMÁGENES REPRESENTATIVAS

GRUPO I

RATA 1



FOTO 1: adherencias ciego-delgado

RATA 2

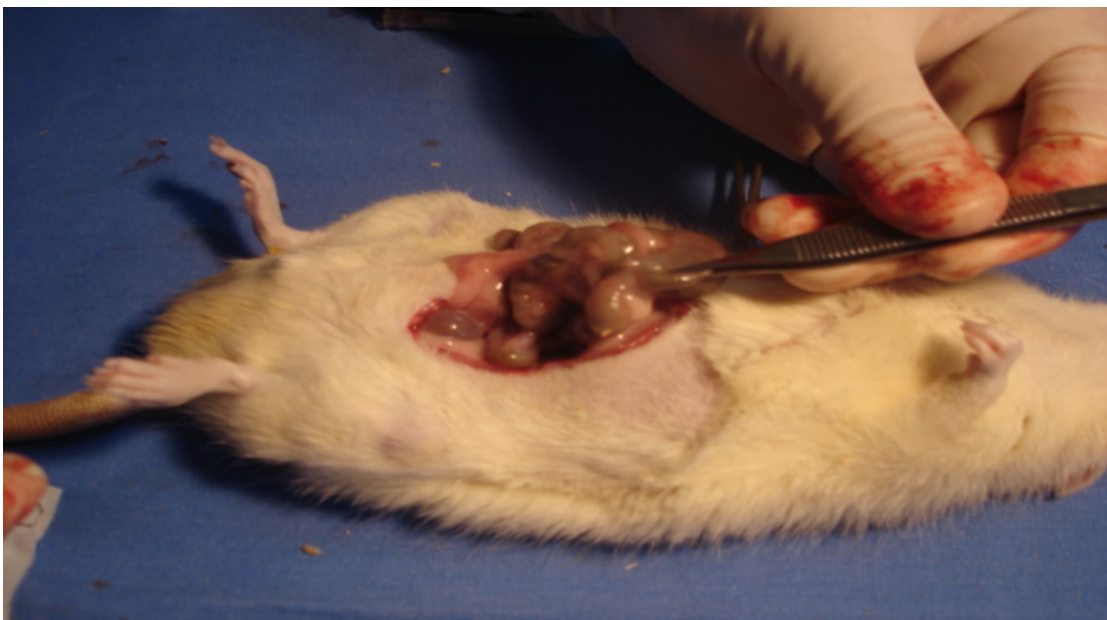


FOTO 2: adherencias delgado-grueso

RATA 3

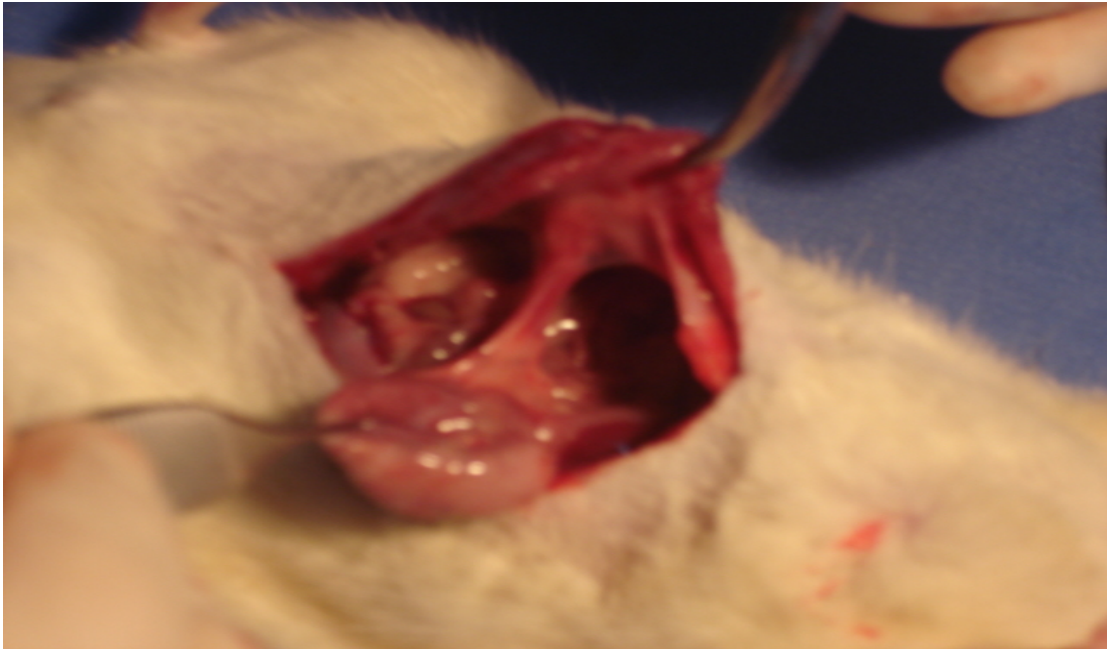


FOTO 3: adherencias ciego-pared



FOTO 4: adherencias ciego-estómago

RATA 4

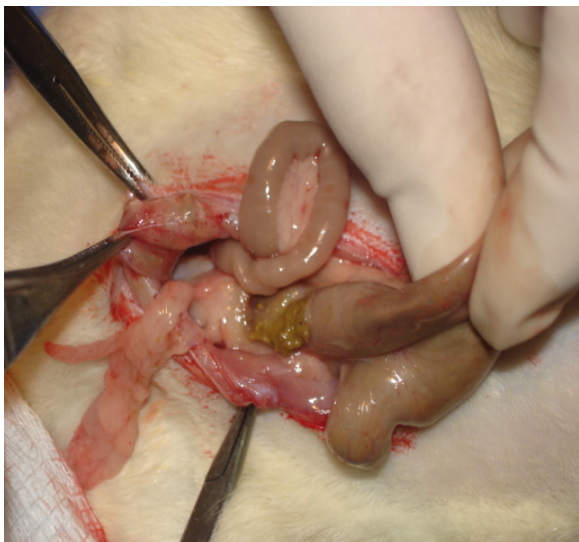


FOTO 5: adherencias ciego-delgado

FOTO 6: adherencias ciego-epiplón



FOTO 7: absceso peritoneal



RATA 5



FOTO 8: adherencias ciego-delgado

FOTO 9: adherencias ciego-epiplón

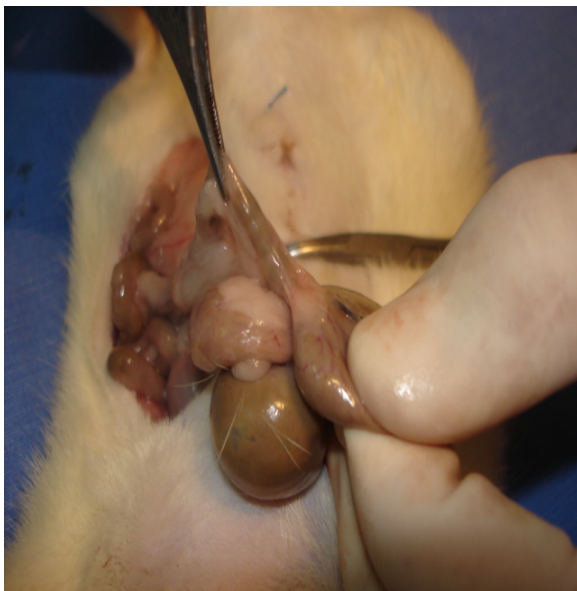


FOTO 10: adherencias ciego-int. grueso

RATA 6

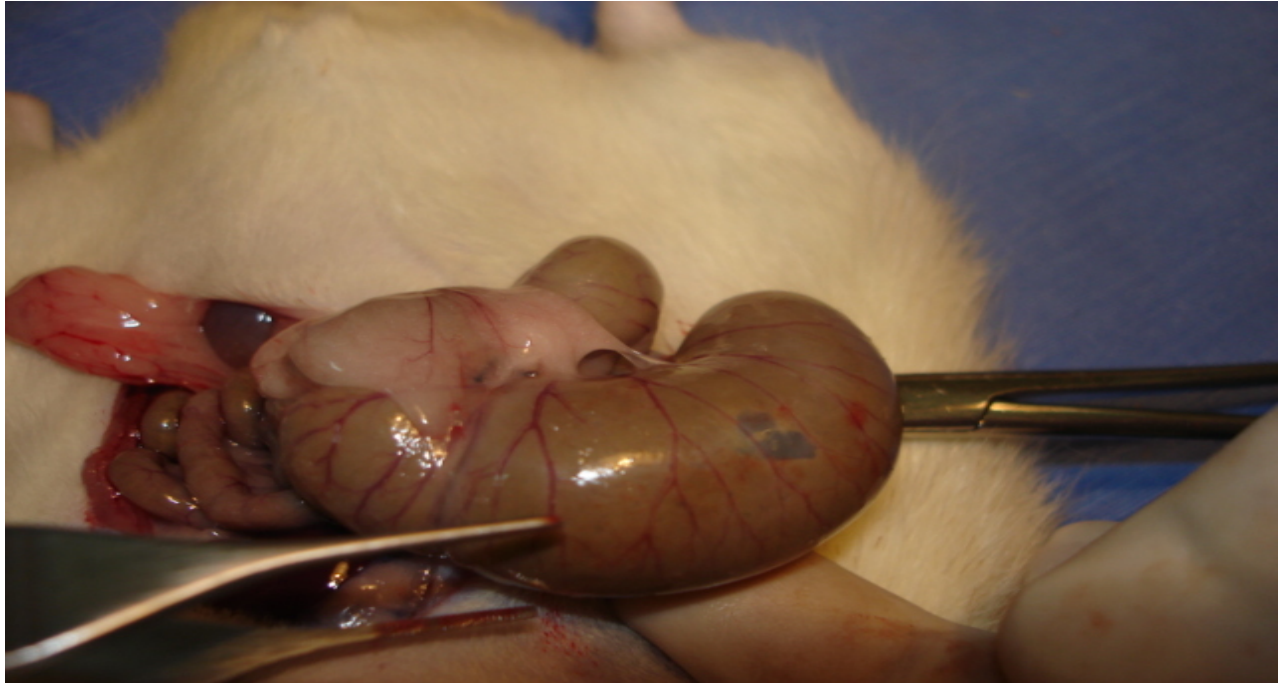


FOTO 11: adherencias ciego-epiplón

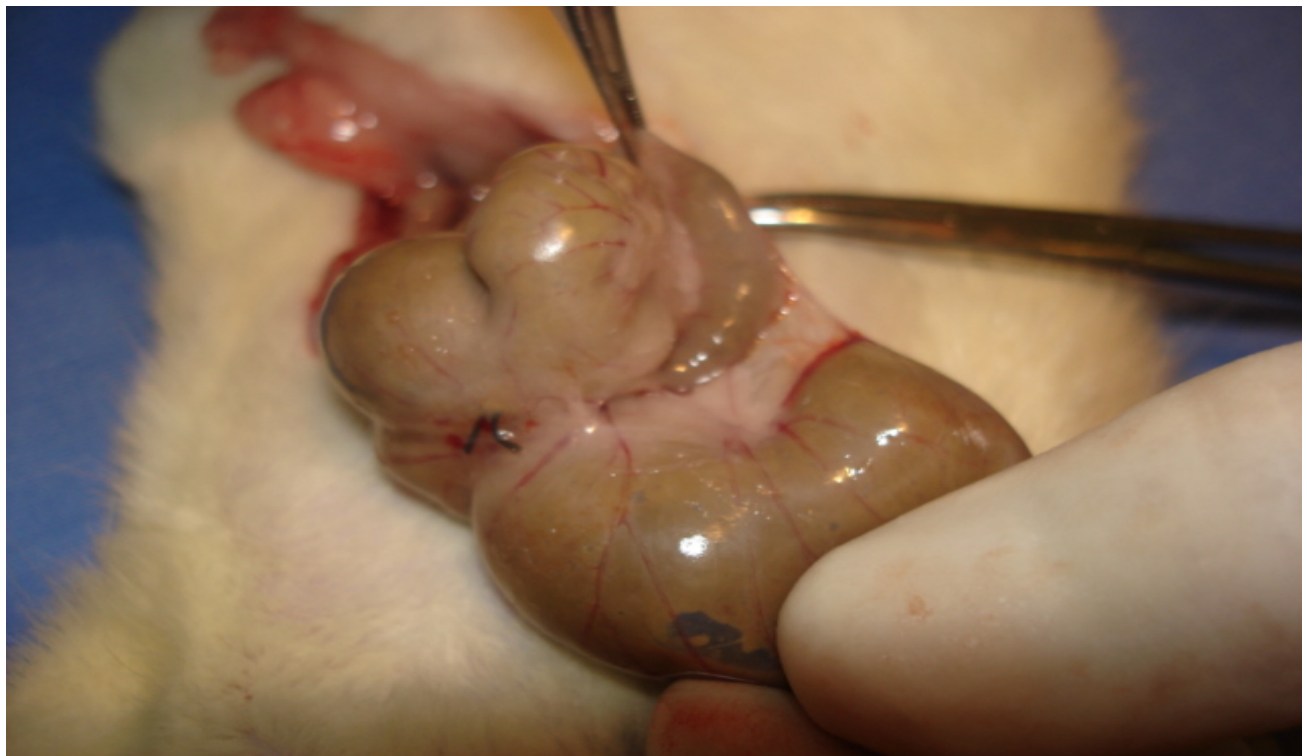


FOTO 12: adherencias ciego-int. Grueso

RATA 7



FOTO 13: adherencias ciego-delgado



FOTO 14: adherencias delgado-int. Grueso-epiplón

RATA 8

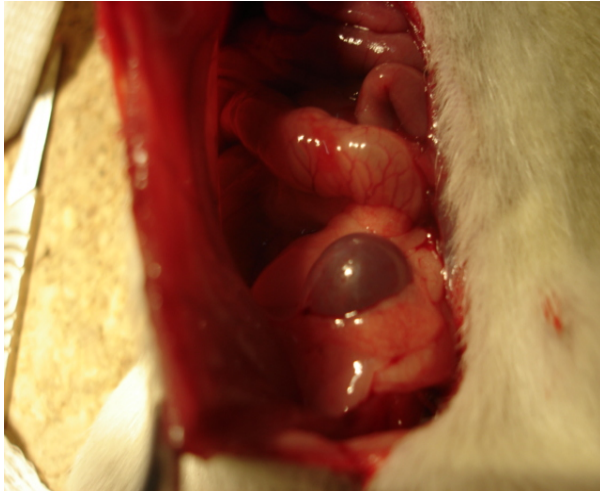


FOTO 15: adherencias ciego-pared

FOTO 16: adherencias asa-asa



FOTO 17: adherencias ciego-delgado

RATA 9



FOTO 18: adherencias ciego-int. grueso-epiplón

RATA 10

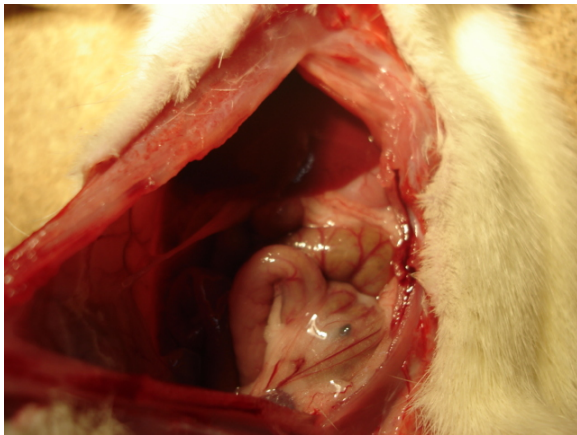
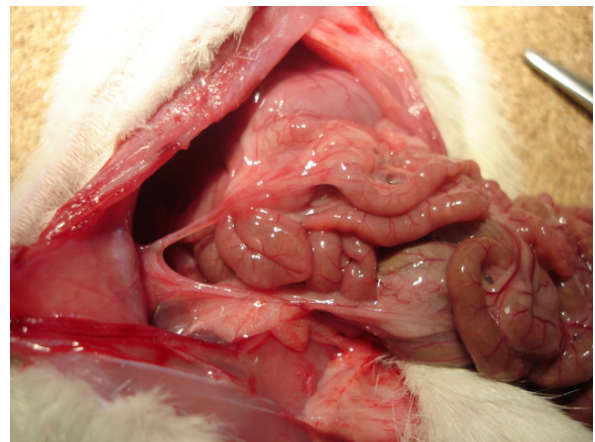


FOTO 19: adherencias asa-pared

FOTO 20: adherencias delgado-epiplón



RATA 10



FOTO 21: adherencias ciego-pared

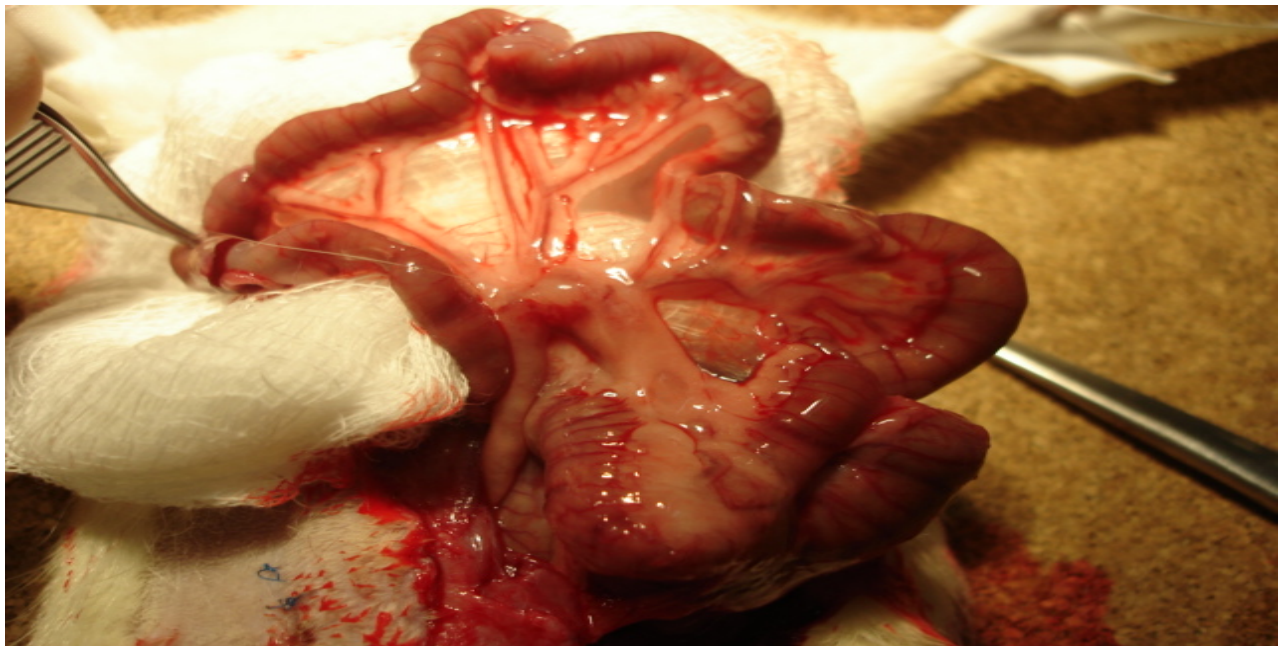


FOTO 22: adherencias delgado-epiplón

GRUPO II

RATA 1

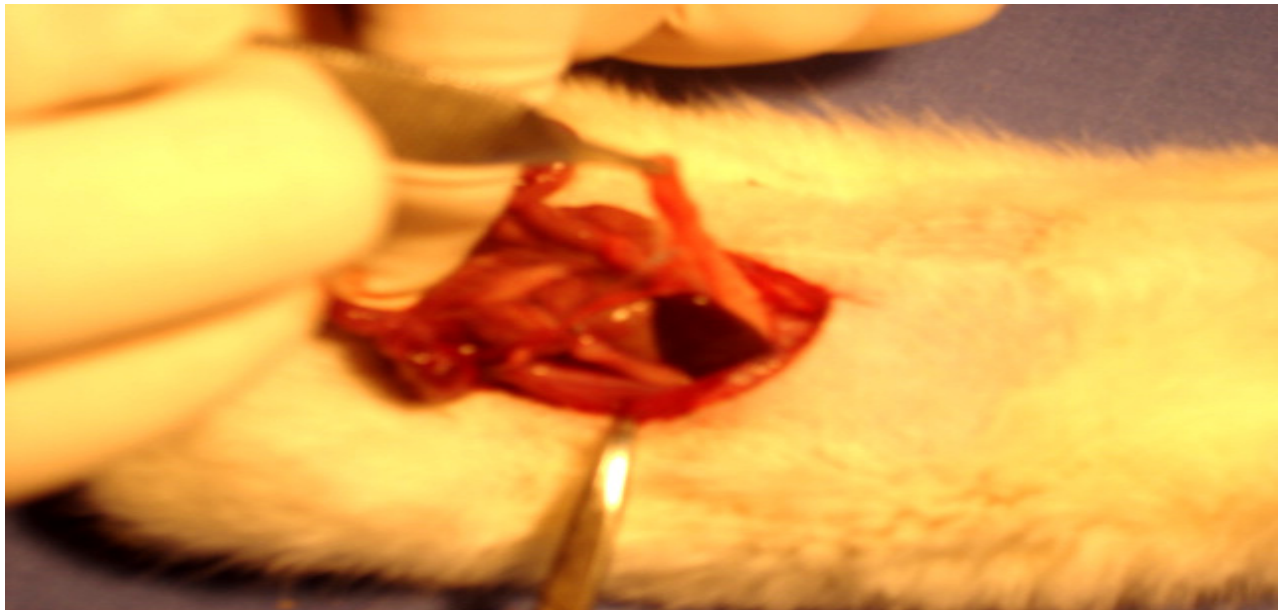


FOTO 23: adherencias asa-asa

RATA 2



FOTO 24: adherencias ciego-delgado

RATA 3

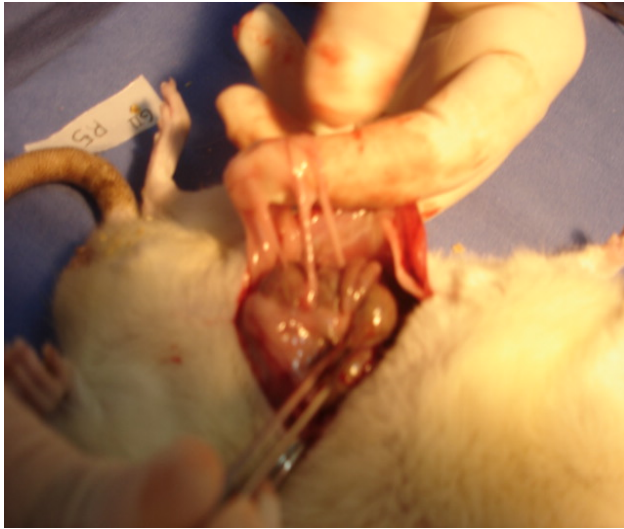


FOTO 25: adherencias ciego-epiplón

FOTO 26: adherencias ciego-delgado

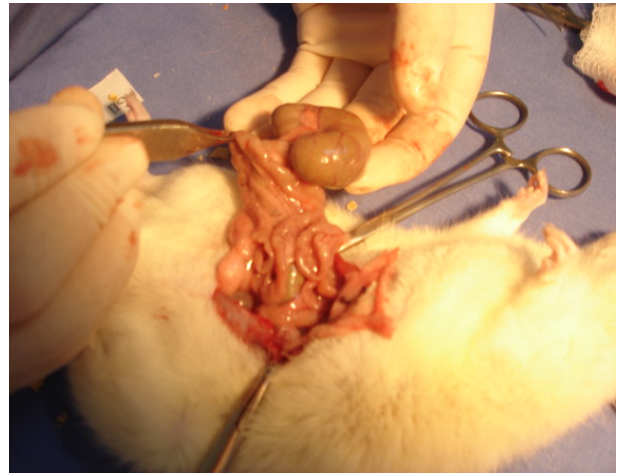


FOTO 27: adherencias delgado-pared



RATA 4



FOTO 28: adherencias ciego-int. grueso

FOTO 29: adherencias ciego-delgado



FOTO 30: adherencias asa-epiplón

RATA 5



FOTO 31: adherencias ciego-delgado-int. grueso

RATA 6

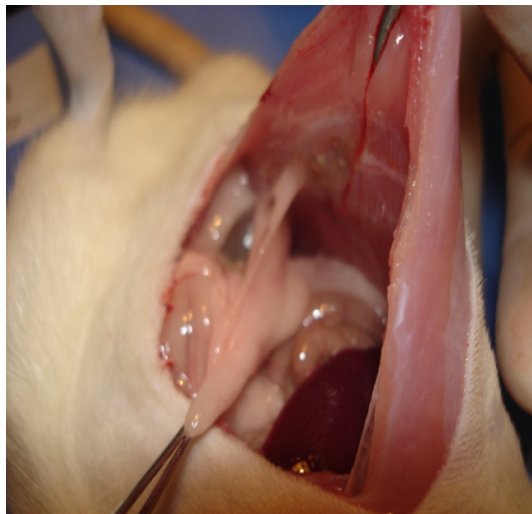


FOTO 32: adherencias ciego-epiplón



FOTO 33: adherencias ciego-delgado

RATA 7



FOTO 34: adherencias ciego-epiplón

RATA 8



FOTO 35: adherencias ciego-epiplón

RATA 8



FOTO 36: adherencias ciego-delgado



FOTO 37: adherencias ciego-int. grueso

RATA 9



FOTO 38: adherencias asa-pared

FOTO 39: adherencias ciego-delgado



FOTO 40: adherencias ciego-vejiga

RATA 10

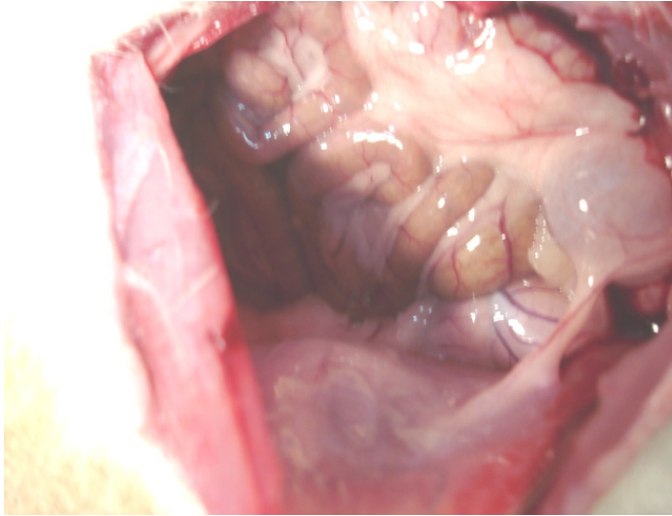


FOTO 41: adherencias ciego-vejiga

FOTO 42: adherencias ciego-epiplón

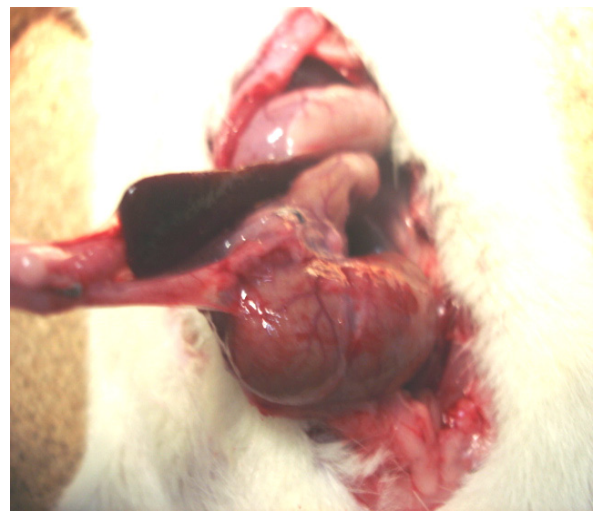


FOTO 43: adherencias ciego-testículo

RATA 10

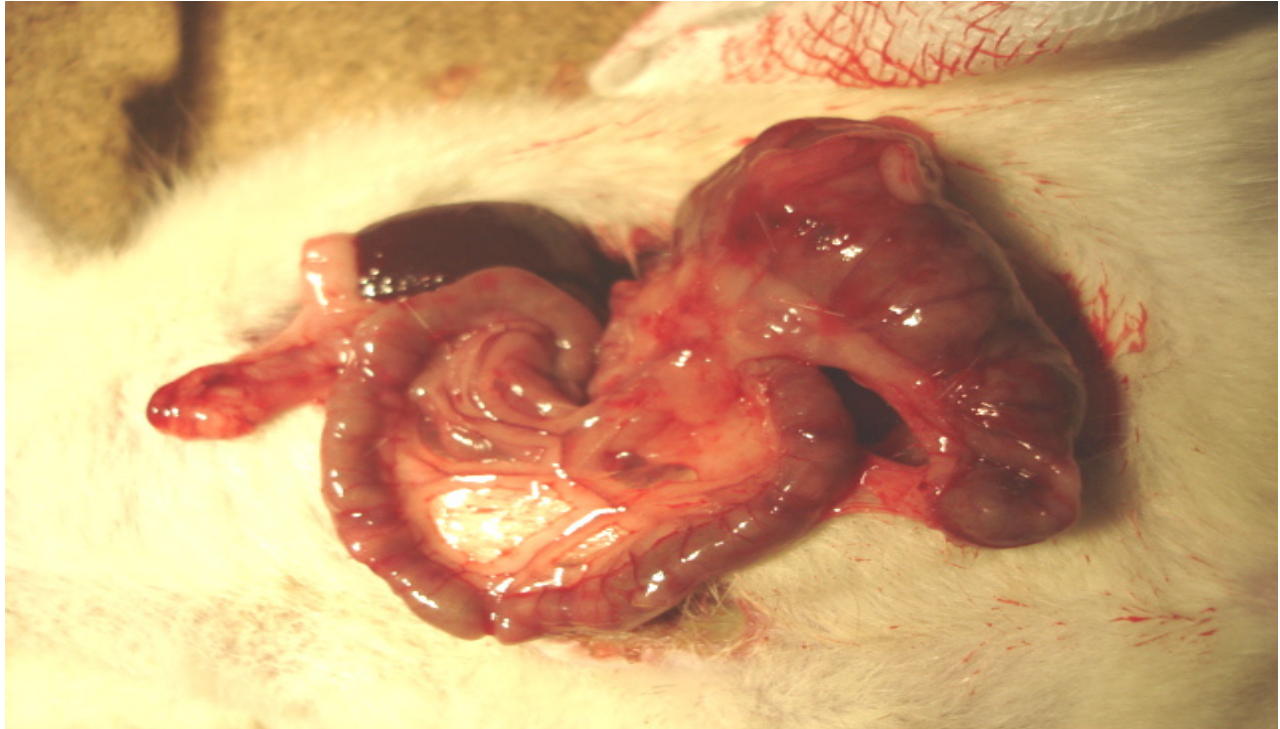


FOTO 44: adherencias ciego-delgado

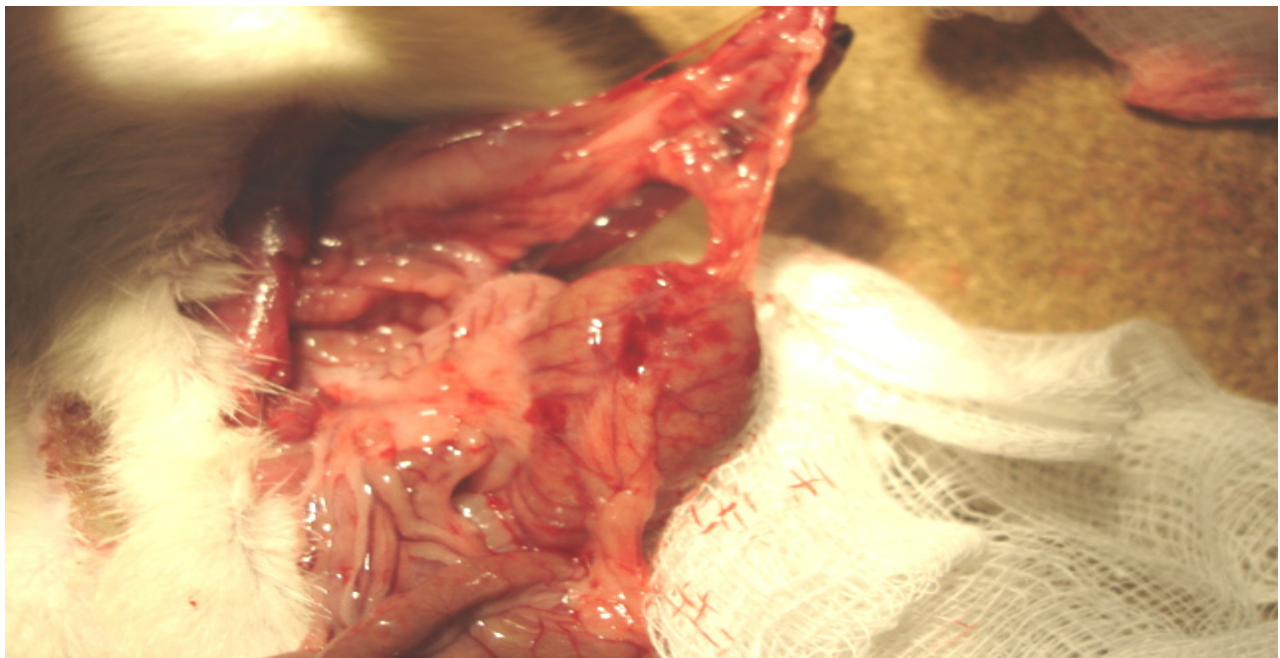


FOTO 45: adherencias ciego-epiplón

GRUPO III

RATA 1



FOTO 46: adherencias ciego-epiplón



FOTO 47: adherencias ciego-epiplón

RATA 2

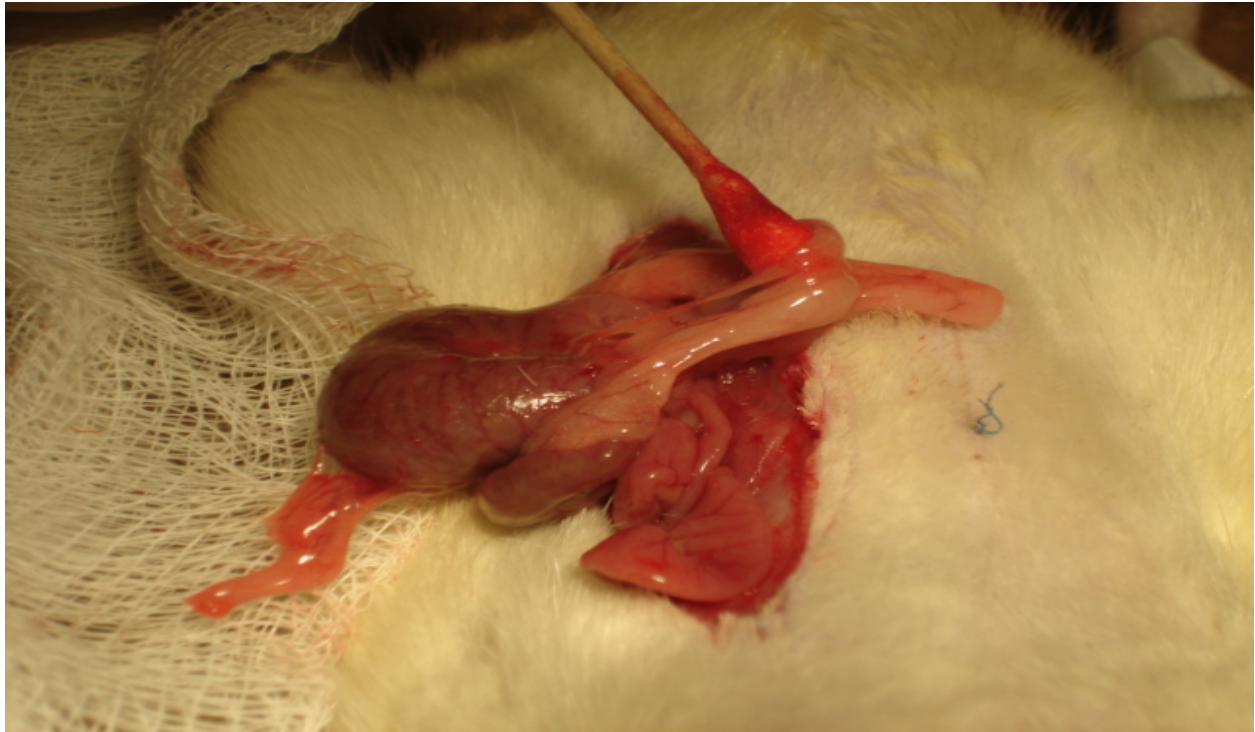


FOTO 48: adherencias ciego-delgado

RATA 3



FOTO 49: adherencias múltiples

RATA 3

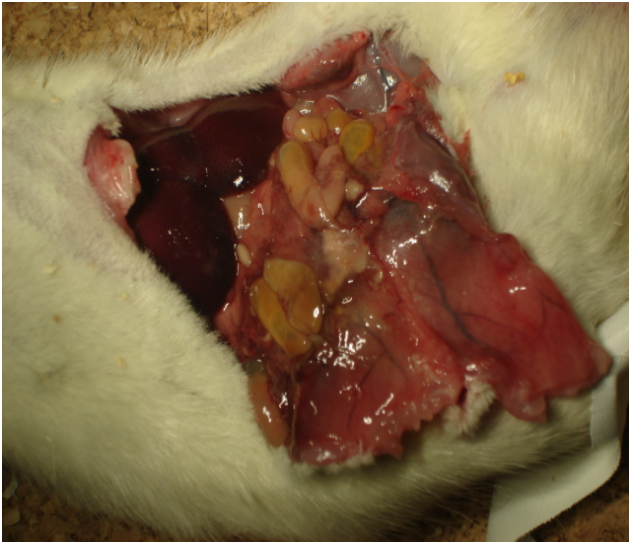


Foto 50: adherencias hacia hígado

FOTO 51: adherencias asa-epiplón

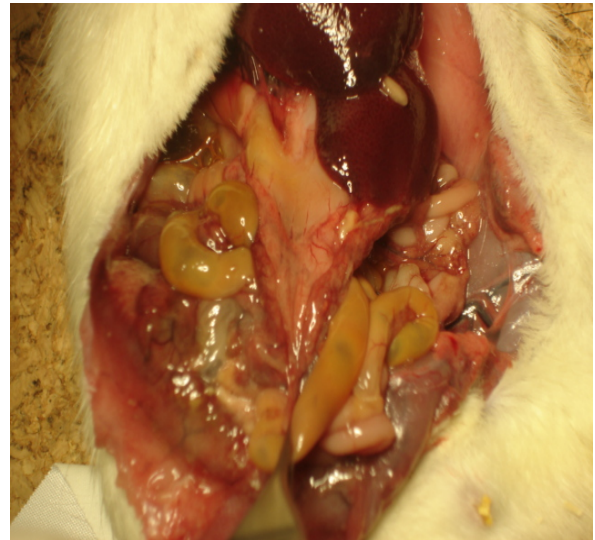


FOTO 52: adherencias hacia estómago

RATA 4

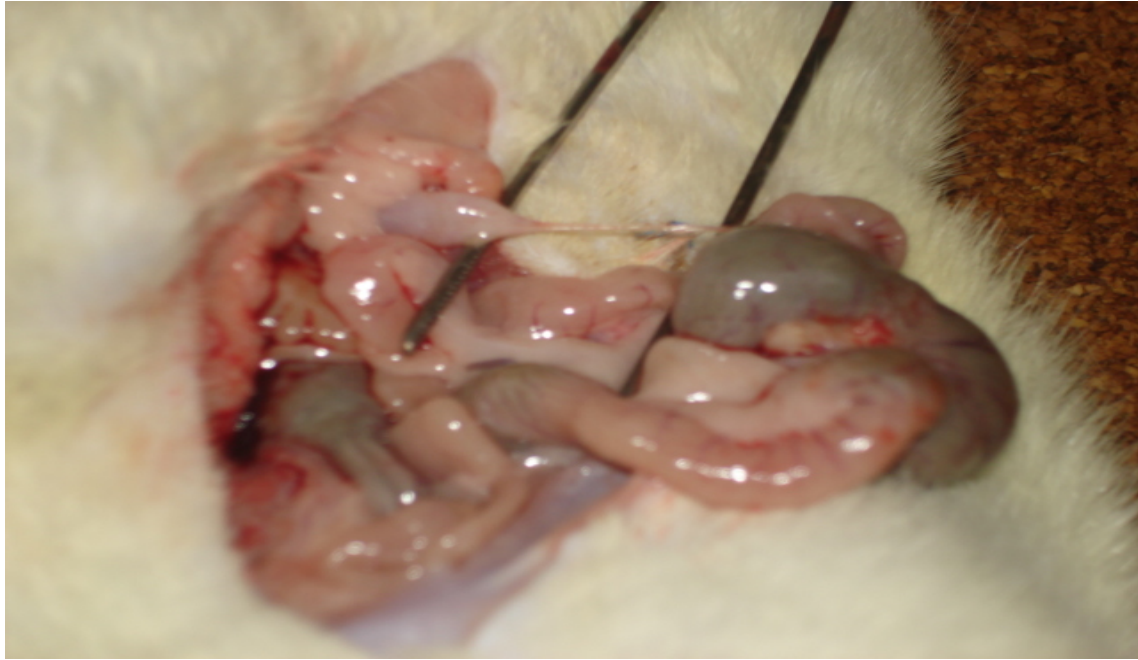


FOTO 53: adherencias ciego-delgado



FOTO 54. Adherencias delgado-ciego

RATA 5

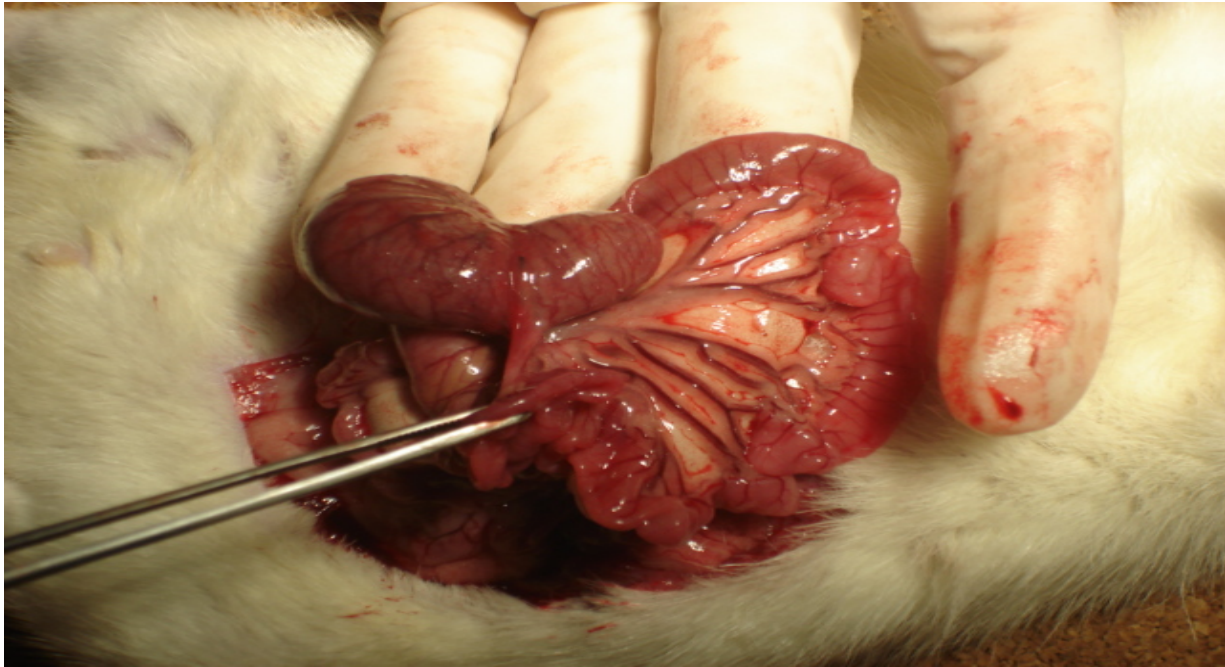


FOTO 55: adherencias ciego-delgado

RATA 6



FOTO 56: adherencias ciego-epiplón

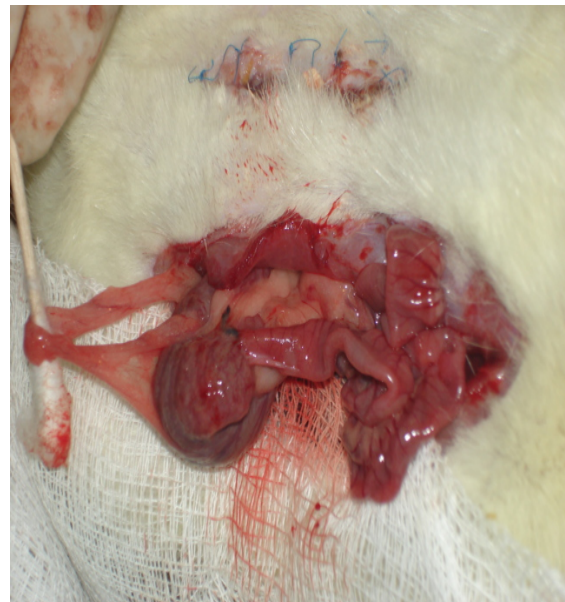


FOTO 57: adherencias ciego-delgado

RATA 7



FOTO 58: adherencias ciego-epiplón

RATA 8



FOTO 59: adherencias ciego-epiplón



FOTO 60: adherencias ciego-delgado

RATA 9



FOTO 61: adherencias asa-pared



FOTO 62: adherencias asa-epiplón

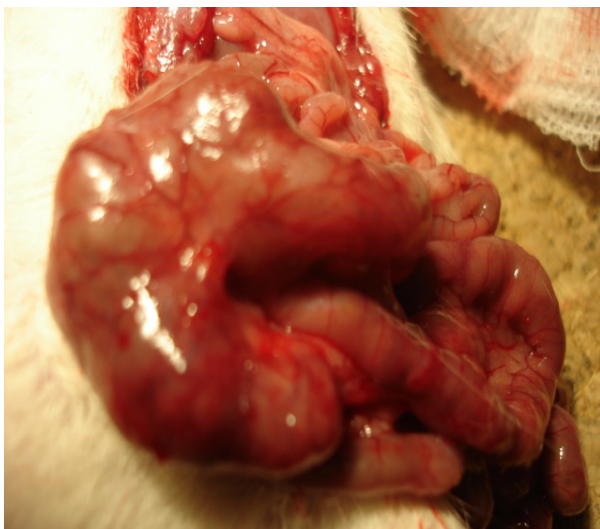


FOTO 63: adherencias ciego-delgado

RATA 10



FOTO 64: Peritonitis generalizada, adherencias hacia pared

FOTO 65: adherencias hacia estómago



FOTO 66: necrosis del ciego

ANALISIS

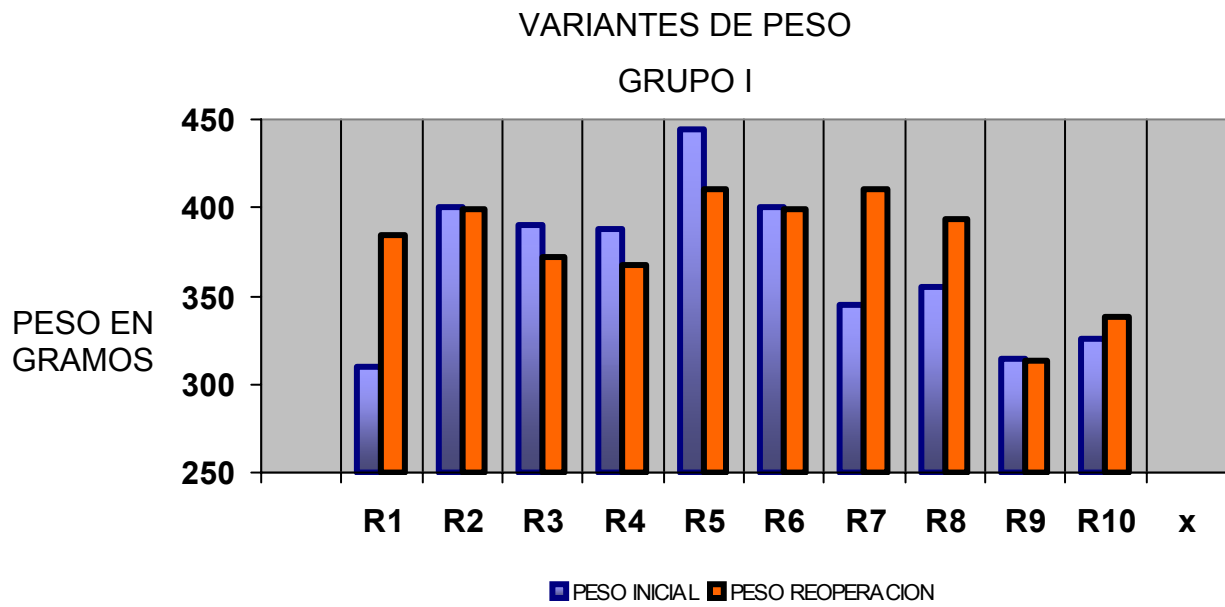
El análisis estadístico se realizó en colaboración con el servicio de vigilancia epidemiológica.

En el Programa SPSS® para Windows®, se realizó análisis de resultados mediante la prueba paramétrica ANNOVA, obteniéndose los siguientes datos.

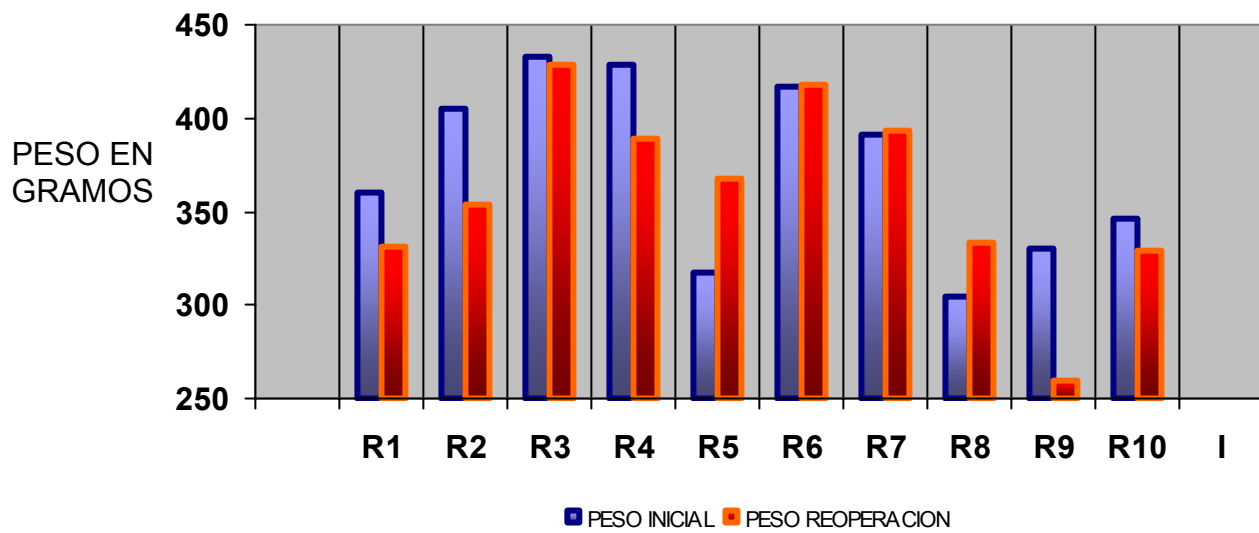
Con respecto a las variantes de peso, este se observó que los cambios ponderales no presentan relación con respecto al número de adherencias registradas. Se obtuvo una media de peso preoperatorio para el grupo control de 367.20 gramos, para el grupo II (meloxicam) la media fue de 373.30 gramos y para el grupo III (parecoxib) 394.90 gramos. El peso preoperatorio medio de la muestra fue de 378.47 gramos.

Se obtuvo una media de peso postoperatorio para el grupo control de 378.70 gramos, para el grupo II (meloxicam) la media fue de 379.40 gramos y para el grupo III (parecoxib) 371.70 gramos. El peso postoperatorio medio de la muestra fue de 369.93 gramos.

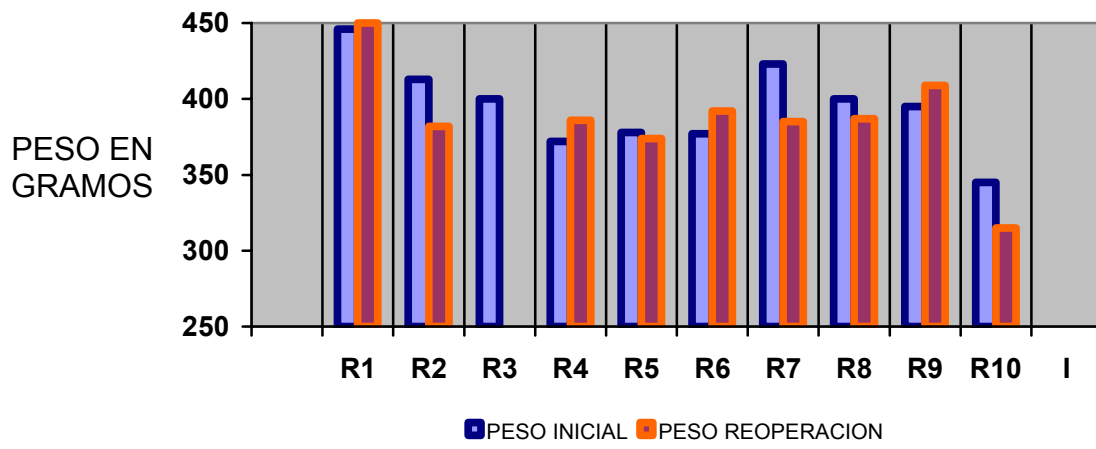
Esta variante de peso no demostró significancia estadística para demostrar una relación entre las variantes de peso y un número de adherencias postoperatorias obteniéndose los datos de $p= 0.680$ para una comparación entre grupo I con respecto al grupo II; con respecto a el grupo I con el grupo III, se obtuvo un resultado de $p= 0.950$



VARIANTES DE PESO
GRUPO II (MELOXICAM)



VARIANTES DE PESO
GRUPO III (PARECOXIB)



En relación el número de adherencias presentadas por cada espécimen, el 100% de la muestra presentó por lo menos una adherencia.

Clínicamente, en ambos grupos a los cuales se aplica medicamento, se observó una disminución en el número de adherencias. Particularmente en el grupo III (parecoxib), se presentaron 3 especímenes los cuales presentaron una sola adherencia.

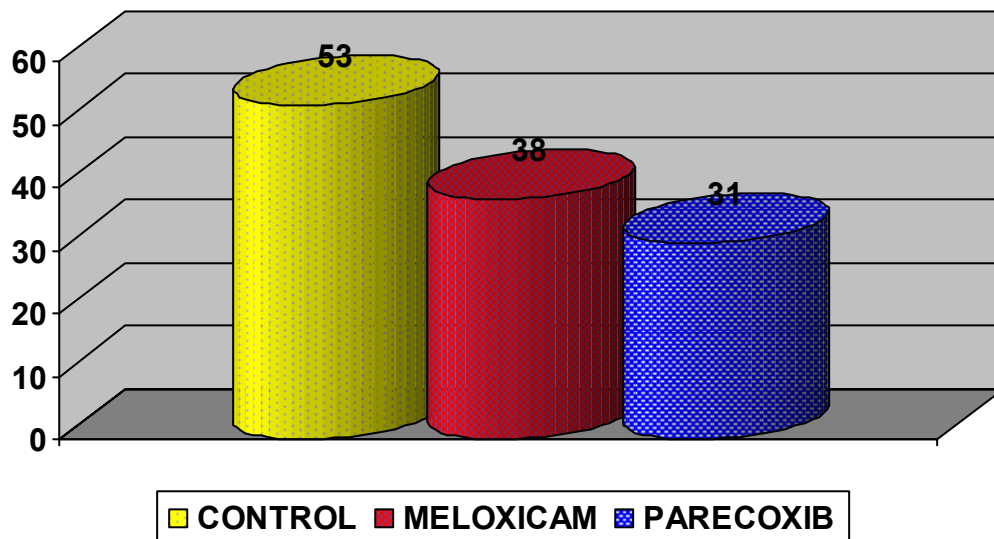
El total de adherencias formadas por cada grupo de estudio fue para el grupo I: 53 adherencias, para el grupo II: 38 adherencias y para el grupo III: 31 adherencias formadas

Por cada grupo de estudio, la media del número de adherencias fue de 5 para el grupo I, para el grupo II se obtuvo una media de 4, y para el grupo III la media fue de 3 adherencias formadas.

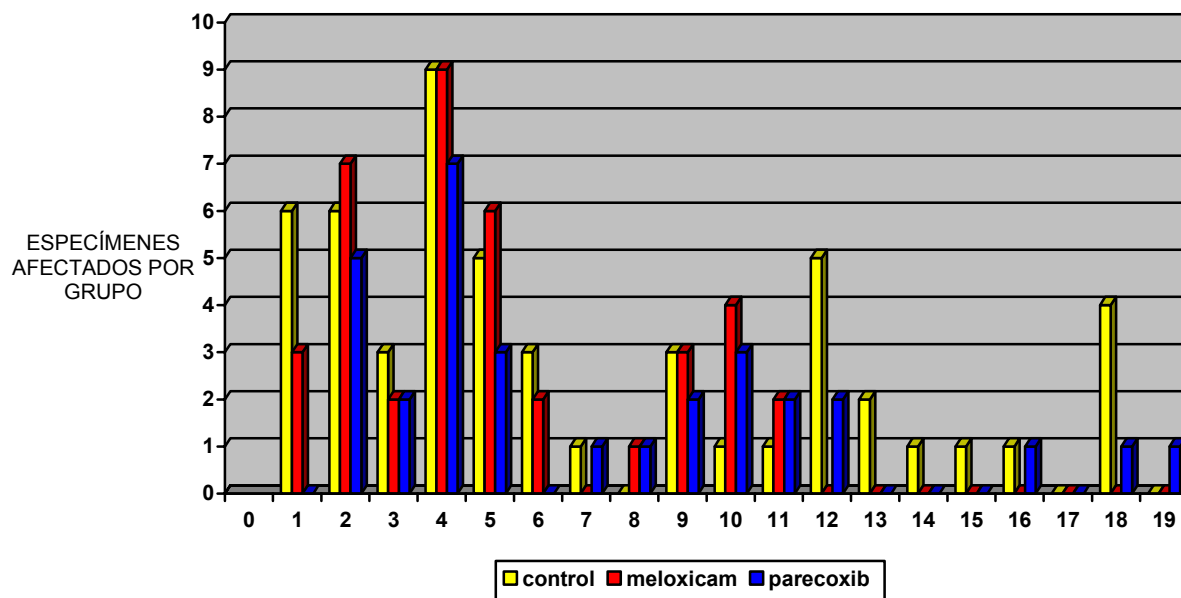
Con respecto a la aplicación de medicamento y la formación de adherencias, se encontró que no existe diferencia significativa entre el grupo control y el grupo II (meloxicam), obteniéndose un valor de $p=0.322$.

En relación a la aplicación de parecoxib en el grupo III, se observa que a pesar de no obtenerse un valor con diferencia significativa $p= 0.098$, si se observa una tendencia hacia la disminución en la formación de adherencias, por lo que se sugirió ampliar la muestra de estudio.

NÚMERO DE ADHERENCIAS POR GRUPO DE ESTUDIO

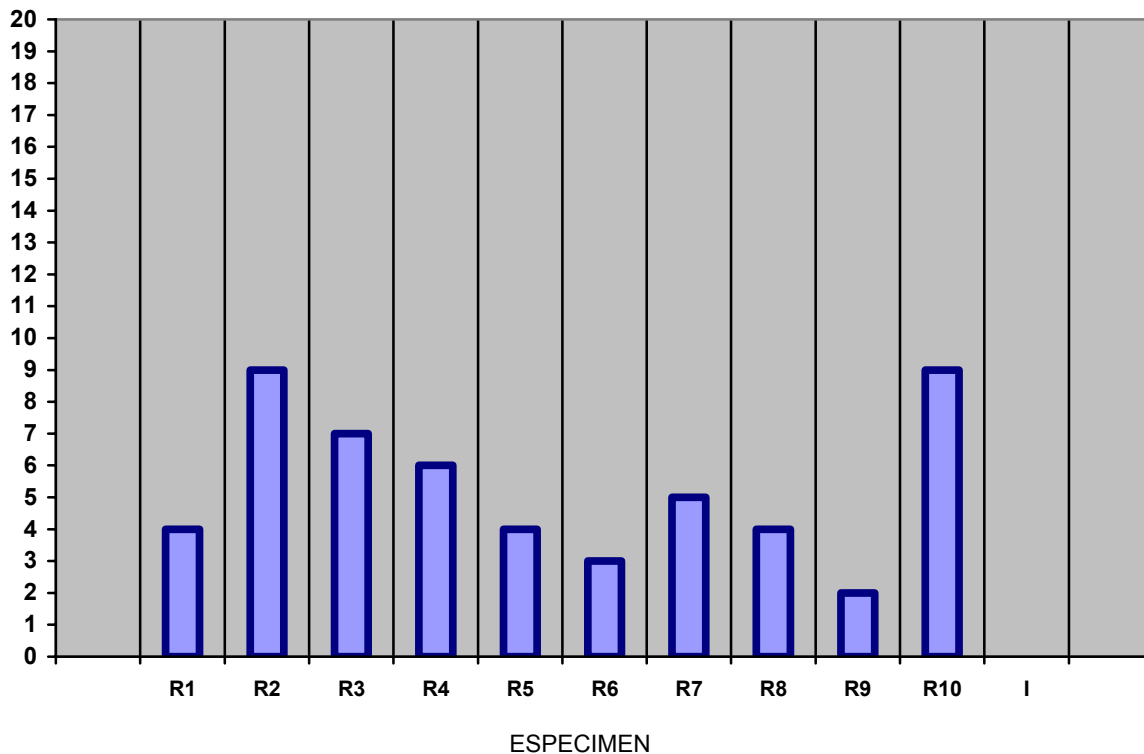


FRECUENCIA EN TIPO DE ADHERENCIAS

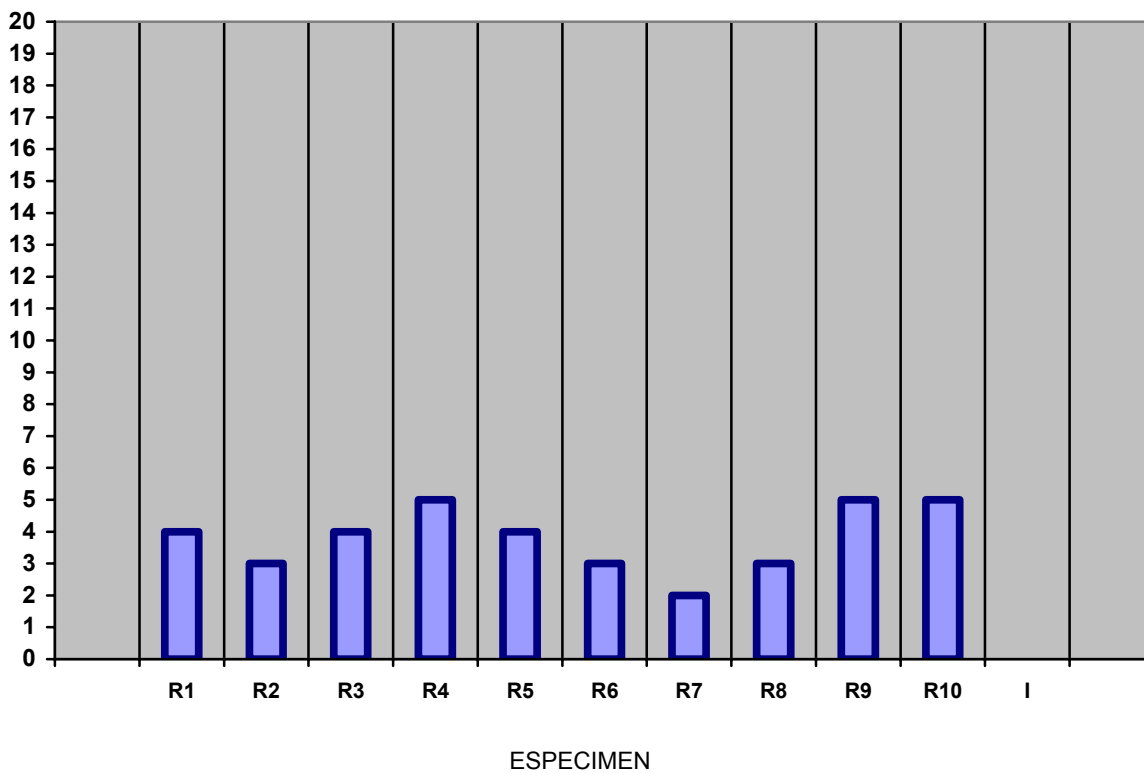


TIPO DE ADHERENCIAS
(REVISAR ANEXO 2)

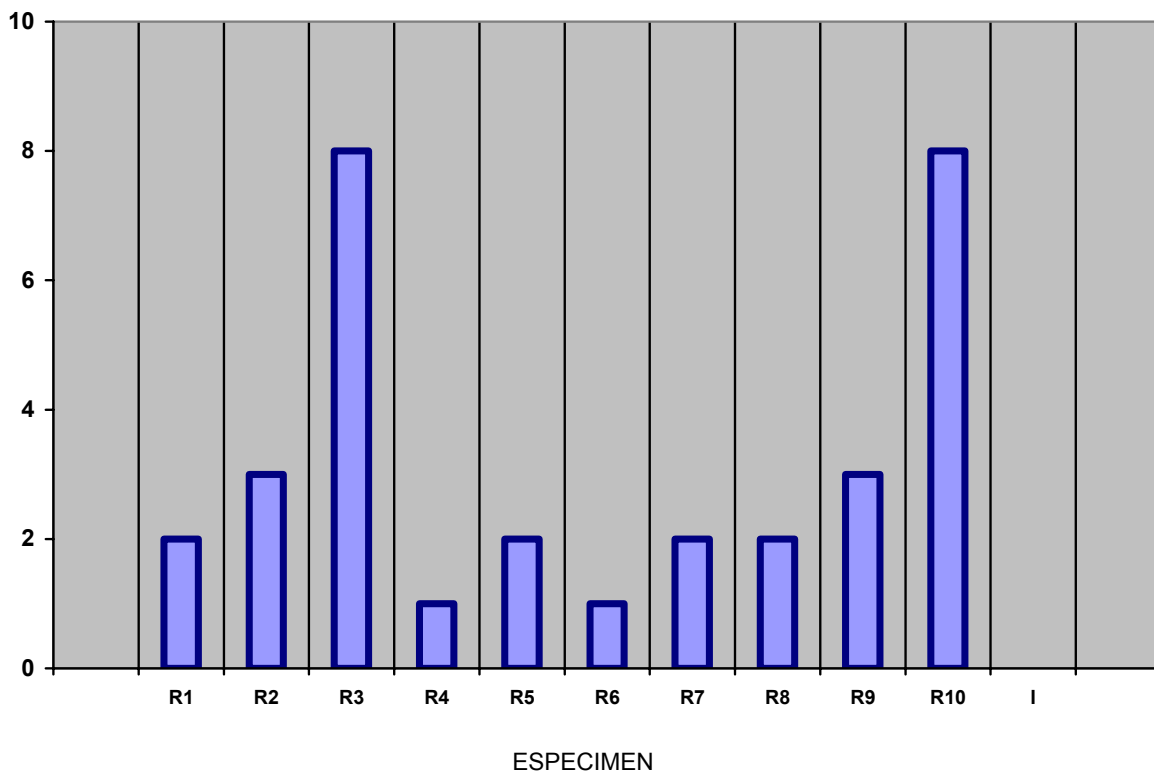
NUMERO DE ADHERENCIAS POR ESPECIMEN
GRUPO I (CONTROL)



NUMERO DE ADHERENCIAS POR ESPECIMEN
GRUPO II (MELOXICAM)



NUMERO DE ADHERENCIAS POR ESPECIMEN
GRUPO III (PARECOXIB)



DISCUSIÓN

La unión de dos superficies peritoneales conllevará a la formación de adherencias las cuales pueden ser secundarias a un proceso quirúrgico, inflamatorio, isquémico, ó congénitas las cuales se denominan bridas. Estas adherencias, se presentan en el paciente post-operado de manera prácticamente universal cursando la mayoría de estos pacientes de forma asintomática.

Las adherencias postoperatorias son la principal causa de obstrucción intestinal en países desarrollados, así también, son causantes de otros padecimientos relacionados con la tracción y deformidad que produce en los órganos afectados, así como la misma adherencia puede producir dolor. La presencia de adherencias postoperatorias ocasiona múltiples complicaciones al momento de reintervenir un abdomen, entre estas, sobresalen la dificultad para reingresar a la cavidad abdominal, mayor riesgo de enterotomía inadvertida, así como mayor sangrado.

Como ya hemos comentado, a lo largo del tiempo se han intentado utilizar y desarrollar diversas sustancia o medios para prevenir la formación de adherencias sin obtenerse hasta la actualidad una inhibición total de la adhesiogenesis. Estos medios, actúan en diferentes estadios de la formación de la adherencias, ya sea impidiendo la unión de las superficies peritoneales (métodos de barrera) desde el postoperatorio inmediato ó, actuando sobre la respuesta inflamatoria y los fibroblastos, células primordiales en una adherencia madura (AINES, corticoides, antineoplásicos) con resultados variables.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran la utilidad de la aplicación del medicamento inhibidor de COX-2, en ambos grupos en los que se administra medicamento se observa un menor número de adherencias intra-abdominales. Este fenómeno, podría relacionarse con la capacidad del fibroblasto presente en el tejido adherencial de expresar exclusivamente la enzima cicloxigenasa 2; hallazgos reportados por Saed y Katada en el año 2003^{1 2}.

¹ Saed G.: CYCLOOXYGENASE-2 IS EXPRESSED IN HUMAN FIBROBLASTS ISOLATED FROM INTRAPERITONEAL ADHESIONS BUT NOT FROM NORMAL PERITONEAL TISSUES. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1404-1408. abstract

² Katada J.: SIGNIFICANCE OF CYCLOOXYGENASE-2 INDUCED VIA p38 MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN MECHANICAL STIMULUS-INDUCED PERITONEAL ADHESION IN MICE. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics Fast Forward* 2004. medline

Otros estudios con aplicación de inhibidores selectivos de COX-2 también han obtenido resultados similares, Greene³ en 2005, utiliza celecoxib en el mismo modelo experimental de ligadura y punción de ciego, justificando este medicamento por su efecto antiangiogénico. Otros AINES tanto selectivos como no selectivos han sido utilizados basándose en otras propiedades de estos fármacos como por ejemplo la capacidad acarreadora de radicales libres que presenta la indometacina. Por otro lado, también debemos de mencionar que la utilización de AINES selectivos ha sido relacionados con efectos adversos tales como aumento en el riesgo cardiovascular, así como se reporta el aumento de la lesión inflamatoria en el colon secundaria a la inhibición de la COX-2, lo que sugiere que en el proceso inflamatorio la mucosa colónica esta protegida exclusivamente por Ciclooxygenasa-2⁴.

Finalmente, observando lo reportado en la literatura acerca de los altos índices de mortalidad y complicaciones, los altos costos, así como la necesidad de estudiar nuevos métodos en la prevención de la producción de adherencias, se justifica la realización de nuevos estudios.

³ Greene, Arin K. PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS USING THE ANTIANGIOGENIC COX-2 INHIBITOR CELECOXIB. *Ann Surg*; July 2005; 242(1):140-146

⁴ Reuter K.: Exacerbation of Inflammation-associated Colonic Injury in Rat through Inhibition of Cyclooxygenase-2. *J. Clin. Invest.* Volume 98, Number 9, November 1996, 2076-2085

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se observa una disminución en la formación de adherencias en los grupos tratados con inhibidores selectivos de COX-2, principalmente con el parecoxib. A pesar de estos hallazgos, no se logró inhibir en su totalidad la adhesiogénesis y hasta el día de hoy, no se ha logrado identificar un agente que la inhiba en su totalidad.

Es importante recalcar la importancia de una técnica quirúrgica adecuada para aminorar la formación de adherencias postoperatorias, para así disminuir el trauma en las superficies peritoneales, es aquí donde las técnicas de mínima invasión cobran una gran importancia.

Con respecto a la búsqueda de nuevos agentes para la prevención de adherencias, es necesario continuar con las múltiples líneas de investigación, y en nuestro caso, deberemos de ampliar la muestra para lograr una validación de los efectos de los inhibidores selectivos de COX-2.

ANEXO 1**GRUPO CONTROL**

	Peso gr.	Peso gr. (reop)	Fecha qx.	Defunción	Sacrificio	Hallazgos*	Complicaciones**
Grupo control							
Rata 1	310	384	17 jul		27 jul	1,3,4,6	
Rata 2	400	399	17 jul		27 jul	1,3,4,5,6, 12 17, 18	
Rata 3	390	372	17 jul		27 jul	1,3,4,6,7, 12, 18	1
Rata 4	388	367	18 jul		28 jul	1,2,4,5,12, 13	2
Rata 5	444	411	18 jul		28 jul	2,4,5,18	
Rata 6	400	399	18 jul		28 jul	2,4,5	
Rata 7	345	410	31 jul		10 ago	2,4,10,12, 18	1
Rata 8	355	394	10 ago		20 ago	1,2,4,9	
Rata 9	314	313	11 ago		21 ago	2, 13	1
Rata 10	326	338	11 ago		21 ago	1,2, 4,5, 6, 11, 12, 14,15, 16	

* REVISAR ANEXO 2

** REVISAR ANEXO 2

GRUPO MELOXICAM

	Peso gr.	Peso gr. (reop)	Fecha qx.	defunción	sacrificio	Hallazgos*	Complicaciones**
Grupo meloxicam							
Rata 1	360	331	17 jul		27 jul	1,3,6,9	
Rata 2	405	354	17 jul		27 jul	1,4, 10	1
Rata 3	433	429	17 jul		27 jul	2, 3, 4, 10	
Rata 4	429	389	18 jul		28 jul	2,4,5,9, 11	
Rata 5	317	368	18 jul		28 jul	1,4,5,10	2
Rata 6	417	418	18 jul		28 jul	2,4,5,	
Rata 7	391	393	1 Ago		11 ago	2,4	
Rata 8	305	333	10 ago		20 ago	2,4,5	
Rata 9	330	250	10 ago		20 ago	2,4,9,10, 11	2
Rata 10	346	329	11 ago		21 ago	2,4,5,6, 8	1

* REVISAR ANEXO 2

** REVISAR ANEXO 2

GRUPO PARECOXIB

	Peso gr.	Peso gr. (reop)	Fecha qx.	defunción	sacrificio	Hallazgos*	Complicaciones**
Gpo parecoxib							
Rata 1	446	450	31 jul		10 ago	2	1
Rata 2	413	382	1 ago		11 ago	2,4,5	3
Rata 3	400	235	1 ago	11 ago		3,4,5,7,9, 10, 11, 12	1,2,7
Rata 4	372	386	1 ago		11 ago	8	
Rata 5	378	374	1 ago		11 ago	4, 16	
Rata 6	377	392	1 ago		11 ago	2,4	
Rata 7	423	385	1 ago		11 ago	2	
Rata 8	400	387	1 ago		11 ago	2,4	
Rata 9	395	409	10 ago		20 ago	4, 10, 11	
Rata 10	345	317	11 ago	14 ago		3,4,5,9, 10,12,18,19	4

* REVISAR ANEXO 2

** REVISAR ANEXO 2

ANEXO 2

HALLAZGOS: ADHERENCIAS	Hallazgos: complicaciones
<ul style="list-style-type: none"> 0. sin adherencias 1. de ciego a pared 2. de ciego a epiplón 3. de ciego a estómago 4. de ciego a intestino delgado 5. de ciego a intestino grueso 6. de ciego a vejiga 7. de ciego a hígado 8. de ciego a testículos 9. de asa a asa 10. de asa a pared 11. de asa a epiplón 12. de intestino delgado a intestino grueso 13. de intestino grueso a epiplón 14. de epiplón a estómago 15. de epiplón a hígado 16. de epiplón a pared 17. de pared a vejiga 18. estómago a hígado 19. estómago a asa 	<ul style="list-style-type: none"> 0. sin complicaciones 1. absceso de pared 2. absceso peritoneal 3. infección en sitio de punción 4. peritonitis generalizada 5. absceso de pared + absceso peritoneal 6. absceso de pared + peritonitis generalizada 7. absceso peritoneal + peritonitis generalizada

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis H.: INTRAABDOMINAL AND POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS. J Am Coll Surg, 2005, 200(5): 641-4
2. Menzies D.: INTESTINAL OBSTRUCTION FOR ADHESIONS- HOW BIG IS THE PROBLEM?. Ann R Coll Surg Engl 1990; 72: 50-63
3. Parker M.: POSTOPERATIVE ADHESIONS: TEN-YEAR FOLLOW-UP OF 12,584 PATIENTS UNDERGOING LOWER ABDOMINAL SURGERY. Dis Colon Rectum 2001; 44(6): 822-830
4. Scott-Coombes D.: GENERAL SURGEON'S ATTITUDES TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF ABDOMINAL ADHESIONS. Ann R Coll Surg Eng 1993; 75: 123-128
5. Ray NF.: ECONOMIC IMPACT OF HOSPITALIZATIONS FOR LOWER ABDOMINAL ADHESIOLYSIS IN THE UNITED STATES IN 1988. Surg Gynecol Obstet; 1993; 176 271-276
6. Ray NF.: ABDOMINAL ADHESIOLYSIS: INPATIENT CARE AND EXPENDITURES IN THE UNITED STATES IN 1994. J Am Coll Surg 1998; 186(1): 1-9
7. Miller G.: NATURAL HISTORY OF PATIENTS WITH ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION. Br J Surg 2000; 87; 1240-1247
8. Kössi J.: POPULATION-BASED STUDY OF THE SURGICAL WORKLOAD AND ECONOMIC IMPACT OF BOWEL OBSTRUCTION CAUSED BY POSTOPERATIVE ADHESIONS. Br J Surg 2003; 90: 1441-1444
9. Dharmananda S.: ABDOMINAL ADHESIONS: PREVENTION AND TREATMENT. May 2003, internet
10. Ellis H.: ADHESION-RELATED HOSPITAL READMISSIONS AFTER ABDOMINAL AND PELVIC SURGERY. A RETROSPECTIVE COHORT STUDY. Lancet 1999; 353, May 1: 1476-80
11. Van Der Krabben A.: MORBIDITY AND MORTALITY OF INADVERTENT ENTEROTOMY DURING ADHESIOTOMY. Br J Surg 2000; 87: 467-471
12. Ellis H.: MEDICOLEGAL CONSEQUENCES OF ADHESIONS. Hosp Med, 2004; 65(6): 348-50 medline
13. Parker M.: THE SCAR-3 STUDY: 5-YEAR ADHESION-RELATED READMISSION RISK FOLLOWING LOWER ABDOMINAL SURGICAL PROCEDURES. Colorectal Disease 2005; 7; 551-558

14. Tulandi T.: MINISYMPOSIUM ON POST-SURGICAL ADHESIONS. INTRODUCTION- PREVENTION OF ADHESION FORMATION: THE JOURNEY CONTINUES. Hum Reprod 2001 7(6):546-546
15. Fevang BT.: LONG-TERM PROGNOSIS AFTER OPERATION FOR ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION. Ann Surg 2004; 240: 193-201
16. Barkan H.: FACTORS PREDICTING THE RECURRENCE OF ADHESIVE SMALL-BOWEL OBSTRUCTION. Am J Surg 1995; 170: 361-365
17. Wilson M.: NATURAL HISTORY OF ADHESIONAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION: COUNTING THE COST. Br J Surg 1998: 1294-1298
18. Fleshner P.: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF SHORT VERSUS LONG TUBES IN ADHESIVE SMALL-BOWEL OBSTRUCTION. Am J Surg. 1995; 170: 366-370
19. Moore K, Dalley A.: PERITONEO Y CAVIDAD PERITONEAL en: Anatomía con orientación clínica. 4ta edición; 2002; edit. Panamericana
20. Aysan E.: THE EFFECT OF DIAPHRAGMATIC PERITONEAL LYMPHATICS ON PERITONEAL ADHESIONS: AN EXPERIMENTAL STUDY. Lymphology 37 (2004): 134-140 medline
21. diZerega G.: BIOCHEMICAL EVENTS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1997; suppl 577: 10-
22. Holmdahl L.: THE ROLE OF CYTOKINES, COAGULATION, AND FIBRINOLYSIS IN PERITONEAL TISSUE REPAIR. Eur J Surg 1999; 165: 1012-1019
23. Cheong Y.C.: PERITONEAL HEALING AND ADHESION FORMATION/REFORMATION. Hum Reprod update, 2001; 7(6): 556-566
24. Witte M.: PRINCIPIOS GENERALES DE LA CICATRIZACION. Clin Quirurg Nort Am 1997; 3(cicatrización); 515-533
25. Thornton F.: CICATRIZACION EN LAS VIAS GASTROINTESTINALES. Clin Quirurg Nort Am 1997; 3 (cicatrización); 553-575
26. Ellis H.: THE HEALING OF PERITONEUM UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS. Br J Surg; 1965; 52 (6): 471-476
27. diZerega G.: CONTEMPORARY ADHESION PREVENTION. Fertil Steril 1994; 61(2): 219-235
28. diZerega G.: PERITONEAL REPAIR AND POST-SURGICAL ADHESION FORMATION. Hum Reprod; 2001; 7(6): 547-555

29. Liebman S.: ROLE OF MAST CELLS IN PERITONEAL ADHESION FORMATION. *Am J Surg* 1993; 165: 127-130
30. Tsukada K.: CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN PERITONEAL FLUID AFTER ABDOMINAL SURGERY. *Eur J Surg* 1993; 159: 475-479
31. Hobson K.: EXPRESSION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 IN PATIENTS WITH AND WITHOUT PREVIOUS ABDOMINAL SURGERY. *Arch Surg* 2003; 138: 1249-1252
32. Shah M.: CONTROL OF SCARRING IN ADULT WOUNDS BY NEUTRALISING ANTIBODY TO TRANSFORMING GROWTH FACTOR β . *Lancet* 1992; 339:213-14
33. Badia J.M.: PERITONEAL AND SYSTEMIC CYTOKINE RESPONSE TO LAPAROTOMY. *Br J Surg* 1996, 83: 347-348
34. Kovacs E.: FIBROGENIC CYTOKINES: THE ROLE OF IMMUNE MEDIATORS IN THE DEVELOPMENT OF SCAR TISSUE. *Immunology Today* 1991; 12(1): 17-23
35. Martínez Ramos C.: HEMORRAGIA, HEMOSTASIA Y CIRUGIA en: CIRUGIA Fisiopatología general. Aspectos básicos. Manejo del paciente quirúrgico. Tamames Escobar S., Martínez Ramos C. p168-181, Madrid España, 1997, edit. Panamericana.
36. Scott-Conner C.E.H.: HEMOSTASIS, THROMBOSIS, HEMATOPOIESIS, AND BLOOD TRANSFUSION en: O'Leary J.P.: *The Physiologic Basis of surgery*. P530-575, Third Edition, 2002, edit. Lipincott Williams & Wilkins, USA.
37. Van Goor H.: COAGULATION AND FIBRINOLYTIC RESPONSES OF HUMAN PERITONEAL FLUID AND PLASMA TO BACTERIAL PERITONITIS. *Br J Surg* 1996; 83: 1133-1135
38. Van Goor H.: FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN THE ABDOMINAL CAVITY OF RATS WITH FAECAL PERITONITIS. *Br J Surg* 1994; 81: 1046-1049
39. Holmdahl L.: ADHESIONS: PATHOGENESIS AND PREVENTION-PANEL DISCUSSION AND SUMMARY. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 56-62
40. Ivarsson M.: TISSUE MARKERS AS PREDICTORS OF POSTOPERATIVE ADHESIONS. *Br J Surg* 1998; 85: 1549-1554
41. Holmdahl L.: THE ROLE OF FIBRINOLYSIS IN ADHESION FORMATION. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 24-31
42. Ivarsson M.: RESPONSE OF VISCERAL PERITONEUM TO ABDOMINAL SURGERY. *Br J Surg* 2001; 88: 148-151

43. Reijnen M.: PATHOPHYSIOLOGY OF INTRA-ABDOMINAL ADHESION AND ABSCESS FORMATION, AND THE EFFECT OF HYALURONAN. Br J Surg 2003; 90: 533-541
44. Reijnen M.: TIME COURSE OF PERITONEAL TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR AFTER EXPERIMENTAL COLONIC SURGERY: EFFECT OF HYALURONAN-BASED ANTIADHESIVE AGENTS AND BACTERIAL PERITONITIS. Br J Surg 2002; 89: 103-109
45. Holmdahl L.: DEPRESSION OF PERITONEAL FIBRINOLYSIS DURING OPERATION IS A LOCAL RESPONSE TO TRAUMA. Surgery 1998; 123: 539-44
46. Holmdahl L.: FIBRINOLYSIS IN HUMAN PERITONEUM DURING OPERATION. Surgery 1996; 119: 701-5
47. Cheong Y.C. : THE CORRELATION OF ADHESIONS AND PERITONEAL FLUID CYTOKINE CONCENTRATIONS: A PILOT STUDY. Hum. Reprod 2002; 17 (4): 1039-1045
48. Holmdahl L.: OVERPRODUCTION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 (TGF- β 1) IS ASSOCIATED WITH ADHESION FORMATION AND PERITONEAL FIBRINOLYTIC IMPAIRMENT. Surgery 2001; 129: 626-32
49. Scott-Coombes D.: HUMAN INTRAPERITONEAL FIBRINOLYTIC RESPONSE TO ELECTIVE SURGERY. Br J Surg 1995; 82: 414-417
50. Thompson JN.: PATHOGENESIS AND PREVENTION OF ADHESION FORMATION. Br J Surg 1995; 82: 3-5
51. Müller S.: EFFECT OF INTRAPERITONEAL ANTIADHESIVE FLUIDS IN A RAT PERITONITIS MODEL. Arch Surg 2003; 138; 286-290
52. El-Mowafi D.: GYNECOLOGIC SURGERY AND SUBSEQUENT BOWEL OBSTRUCTION. August 2003. www.gfmer.ch internet
53. Elkins TE.: A HISTOLOGIC EVALUATION OF PERITONEAL INJURY AND REPAIR: IMPLICATIONS FOR ADHESION FORMATION. Obstet Gynecol 1987; 70(2): 225-228
54. Maleckas A.: INCREASED POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESION FORMATION AFTER THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL PERITONITIS WITH CHLORHEXIDINE. Langenbecks Arch Surg 2004; 389(4): 256-60 medline
55. Binda M.M.: REACTIVE OXYGEN SPECIES AND ADHESION FORMATION. CLINICAL IMPLICATIONS IN ADHESION PREVENTION. Hum. Reprod; 2003; 12(18): 2503-2507
56. Soybir G.: EFFECT OF MANGAN-DESFERRIOXAMIN IN THE PREVENTION OF PERITONEAL ADHESIONS. J R Coll Surg Edinb 1998; 43: 26-28

57. Özçelik B.: EFFECT OF MELATONIN IN THE PREVENTION OF POST-OPERATIVE ADHESION FORMATION IN A RAT UTERINE HORN ADHESION MODEL. Hum Reprod 2003; 18(8): 1703-1706
58. Yesildaglar N.: ADHESION FORMATION IN INTUBATED RABBITS INCREASES WITH HIGH INSUFFLATION PRESSURE DURING ENDOSCOPIC SURGERY. Hum Reprod 2000; 15(3): 687-691
59. Bothin C.: THE INTESTINAL FLORA INFLUENCES ADHESION FORMATION AROUND SURGICAL ANASTOMOSIS: Br J Surg 2001, 88: 141-145
60. Milligan DW.: OBSERVATIONS ON THE PATHOGENESIS OF PERITONEAL ADHESIONS: A LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPICAL STUDY. Br J Surg 1974; 61: 274-280
61. Herrick S.: HUMAN PERITONEAL ADHESIONS ARE HIGHLY CELLULAR, INNERVATED, AND VASCULARIZED. J Pathol 2000; 192: 67-72
62. Sulaiman, Hassan. PRESENCE AND DISTRIBUTION OF SENSORY NERVE FIBERS IN HUMAN PERITONEAL ADHESIONS. Ann Surg; August 2001; 234(2): 256-261
63. Xu, Xiang.: ROLE OF MAST CELLS AND MYOFIBROBLASTS IN HUMAN PERITONEAL ADHESION FORMATION. Ann Surg November 2002 236(5):593-601
64. Becker J.M.: INTRA-ABDOMINAL ADHESION PREVENTION: ARE WE GETTING ANY CLOSER?. Ann Surg, 2004; 240 (2): 202-204
65. De Cherney AH.: EL PROBLEMA CLINICO DE LA FORMACION DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES DESPUES DE CIRUGIA GENERAL. EMPLEO DE BARRERAS ANTIADHERENCIAS. Clin Quir N Am 1997 (cicatrizacion): 671-687
66. Yang XX.: CHINESE MEDICINE COMPOUND CHANGTONG ORAL LIQUID ON POSTOPERATIVE INTESTINAL ADHESIONS. World J Gastroenterol 2005; 11(19): 2967-2970
67. Wang YL.: EFFECTS OF ANTIADHESION PREPARATION ON FREE FIBRINOGEN AND FIBRIN DEGRADING PRODUCTS IN ABDOMINAL EXUDATES OF RABBITS POSTOPERATIVELY. World J Gastroenterol 2004; 10(18): 2762-6 medline
68. El-Mowafi D.: PELVIC ADHESIONS. August 2003. www.gfmer.ch Internet
69. Hellerbrekers BW.: USE OF FIBRINOLYTIC AGENTS IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION. Fertil Steril 2000; 74(2). 203-212
70. Evans D.: DOSE DEPENDENCY AND WOUND HEALING ASPECTS OF THE USE OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN THE PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS. Am J Surg 1993; 165: 229-232

71. Bae JS.: COMPARISON OF INTRAPERITONEAL ANTI-ADHESIVE POLYSACCHARIDES DERIVED FROM PHELLINUS MUSHROOMS IN A RAT PERITONITIS MODEL. *World J Gastroenterol* 11(6): 810-6 Medline
72. Nagler A. HALOFUGINONE-AN INHIBITOR OF COLLAGEN TYPE I SYNTHESIS-PREVENTS POSTOPERATIVE FORMATION OF ABDOMINAL ADHESIONS. *Ann Surg*; April 1998; 227(4):575-582
73. Schindler AE.: GONADOTROIN-RELEASING HORMONE AGONISTS FOR PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESIONS: AN OVERVIEW. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19(1): 51-5
74. Harris E.: ANALYSIS OF THE KINETICS OF PERITONEAL ADHESION FORMATION IN THE RAT AND EVALUATION OF POTENTIAL ANTIADHESIVE AGENTS. *Surgery* 1995; 117: 663-9
75. Roman H.: EFFICACY OF THREE ADHESION-PREVENTING AGENTS IN REDUCING SEVERE PERITONEAL TRAUMA INDUCED BY BIPOLAR COAGULATION IN A LAPAROSCOPIC RAT MODEL. *Fertil Steril* 2005; 83 (suppl 1): 1113-8 Medline
76. Uzunkov A.: EFFECTS OF ANTIADHESIVE AGENTS ON THE HEALING OF INTESTINAL ANASTOMOSIS. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 370-375
77. Tüzüner A.: THE EFFECT OF HYALURONAN-BASED AGENTS ON ADHESION FORMATION IN AN INTRAABDOMINAL SEPSIS MODEL. *Dig Dis Sci* 2004; 49(6): 1054-61 Medline
78. Liu Y.: CROSSLINKED HYALURONAN HYDROGELS CONTAINING MITOMYCIN C REDUCE POSTOPERATIVE ABDOMINAL ADHESIONS. *Fertil Steril* 2005; 83 (suppl 1): 1275-83 Medline
79. Cohen Z: PREVENTION OF POSTOPERATIVE ABDOMINAL ADHESIONS BY A NOVEL, GLYCEROL/SODIUM HYALURONATE/CARBOXYMETHYLELLULOSE-BASED BIORESORBABLE MEMBRANE: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, EVALUATOR-BLINDED MULTICENTER STUDY. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(6): 1130-9. Medline
80. Reijnen M.: SODIUM HYALURONATE INCREASES THE FIBRINOLYTIC RESPONSE OF HUMAN PERITONEAL MESOTHELIAL CELLS EXPOSED TO TUMOR NECROSIS FACTOR α
81. Kramer K.: EFFECTIVE PREVENTION OF ADHESIONS WITH HYALURONATE. *Arch Surg* 2002; 137: 278-282
82. SEPRAFILM.: monografía del producto www.gbcrs.org/seprafi.html (Internet)
83. Tarhan OR.: EFFECTS OF SEPRAFILM ON PERITONEAL FIBRINOLYTIC SYSTEM. *ANZ J Surg* 2005; 75(8); 690-2 Medline

84. Kennedy R.: PREVENTION OF EXPERIMENTAL POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS BY N,O-CARBOXYMETHYL CHITOSAN. *Surgery* 1996; 120: 866-70
85. Oncel M.: APPLICATION OF ADCON-P OR SEPRAFILM IN CONSECUTIVE LAPAROTOMIES USING A MURINE MODEL. *Am J Surg* 2004; 187; 304-308
86. Weis C.: POLY(VINYL ALCOHOL) MEMBRANES FOR ADHESION PREVENTION. *J Biomed Mater Res* 2004; 708(2): 191-202 Medline
87. Ferland R.: EVALUATION OF A SPRAYABLE POLYETHYLENE GLYCOL ADHESION BARRIER IN A PORCINE EFFICACY MODEL. *Hum Reprod* 2001; 16(12): 2718-2723
88. Gimbel ML.: A NOVEL APPROACH TO REDUCING POSTOPERATIVE INTRAPERITONEAL ADHESIONS THROUGH THE INHIBITION OF INSULINLIKE GROWTH FACTOR I ACTIVITY. *Arch Surg.* 2001; 136: 311-317
89. Kaidi A.: PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF ANTIBODIES AGAINST TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) AND INTERLEUKIN-1 (IL-1) AND THEIR IMPACT ON PERITONEAL ADHESION FORMATION. *Am Surg* 1995; 61(7): 569-572
90. Bedirli A.: PREVENTION OF INTRAPERITONEAL ADHESION FORMATION USING BETA-GLUCAN AFTER ILEOCOLIC ANASTOMOSIS IN A RAT BACTERIAL PERITONITIS MODEL. *Am J Surg* 2003; 185: 339-343
91. Abramson S.: THE MECHANISM OF ACTION OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 32, No1 (January 1989): 1-9
92. Stevenson D.: ASPIRIN AND NSAID SENSITIVITY. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 491– 505
93. Mardini I.: SELECTIVE INHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE-2: A GROWING CLASS OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. *Molecular Interventions*; April 2001, 1(1): 30-38
94. Tive L.: CELECOXIB CLINICAL PROFILE. *Rheumatology* 2000; 39(suppl.2): 21-28
95. Gajraj N.: ROLE OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IN POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT. *Anesthesiology Clin N Am* 23 (2005) 49– 72
96. Celebioglu B.: THE EFFECT OF TENOXICAM ON INTRAPERITONEAL ADHESIONS AND PROSTAGLANDIN E2 LEVELS IN MICE. *Anesth Analg*, 1999; 88: 939-42
97. Yilmazlar T.: EFFICACY OF TENOXICAM ON INTRA-ABDOMINAL ADHESION PREVENTION IN A RAT MODEL. *J Int Med Res* 1996; 24(4); 352-7

98. Bulbuloglu E.: EFFECT OF THE INTRAPERITONEAL LORNOXICAM ON THE FORMATION OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS IN RAT PERITONITIS MODEL. ANZ J Surg 2005; 75: 1115-1119
99. Mastboom WJ.: THE INFLUENCE OF NSAIDs ON EXPERIMENTAL INTESTINAL ANASTOMOSES. Dis Colon Rectum 1991; 34(3): 236-243
100. Guvenal T.: PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION IN RAT UTERINE HORN MODEL BY NIMESULIDE: A SELECTIVE COX-2 INHIBITOR. Hum Reprod. 2001; 16(8): 1732-1735
101. Greene, Arin K. PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS USING THE ANTIANGIOGENIC COX-2 INHIBITOR CELECOXIB. Ann Surg; July 2005; 242(1):140-146.
102. Saed G.: CYCLOOXYGENASE-2 IS EXPRESSED IN HUMAN FIBROBLASTS ISOLATED FROM INTRAPERITONEAL ADHESIONS BUT NOT FROM NORMAL PERITONEAL TISSUES. Fertil Steril. 2003; 79: 1404-1408. abstract
103. Parker SJ.: EXPERIMENTAL MODELS OF GRAM-NEGATIVE SEPSIS. Br J Surg 2001; 88; 22-30
104. Gutierrez Vega R.: UTILIDAD DE LA NALOXONA EN LA SEPSIS PERITONEAL. MODELO EXPERIMENTAL EN RATA. Cirujano General Vol. 18 (1) 1996 p 21-27.
105. NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, PROTECCIÓN AMBIENTAL - SALUD AMBIENTAL - RESIDUOS PELIGROSOS BIOLÓGICO-INFECIOSOS - CLASIFICACIÓN Y ESPECIFICACIONES DE MANEJO.
106. NORMA Oficial Mexicana NOM-194-SSA1-2004, PRODUCTOS Y SERVICIOS. ESPECIFICACIONES SANITARIAS EN LOS ESTABLECIMIENTOS DEDICADOS AL SACRIFICIO Y FAENADO DE ANIMALES PARA ABASTO, ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE Y EXPENDIO. ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE PRODUCTOS
107. Reuter K.: EXACERBATION OF INFLAMMATION-ASSOCIATED COLONIC INJURY IN RAT THROUGH INHIBITION OF CYCLOOXYGENASE-2. J. Clin. Invest. Volume 98, Number 9, November 1996, 2076-2085

Otras lecturas:

108. Jalife A.: INHIBICION DE LA FORMACION DE ADHERENCIAS INTRAPERITONEALES CON LA ADMINISTRACION ORAL DE INDOMETACINA Y VITAMINA E (MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS. Tesis de postgrado U.N.A.M., Hospital de General de México O.D. 59/1995

109. Medina JM.: MODULACION DE LA RESPUESTA SISTEMICA INFLAMATORIA CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES DURANTE LA SEPSIS. MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS. Tesis de postgrado U.N.A.M., Hospital General de México O.D. 81/2003