



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS**

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

Efecto del óxido de polietileno, carboximetilcelulosa, cloruro de calcio y cloruro de sodio en la formación de cápsula en implante de silicón en roedores estudio cuasi experimental

**T E S I S**

**Q U E P R E S E N T A**

***Dra. Martha Patricia Panamá Flores***

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
CIRUGIA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**TUTOR DE TESIS:**

**Dr. Eduardo Gutiérrez Salgado\***

Profesor adjunto Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva HCSAE\*

**MÉXICO D.F. 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

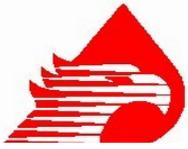


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

*CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA*

Efecto del óxido de polietileno, carboximetilcelulosa, cloruro de calcio y cloruro de sodio en la formación de cápsula en implante de silicón en roedores estudio cuasi experimental

**AUTOR**

Dra. Martha Patricia Panamá Flores \*\*

**TUTOR**

Dr. Eduardo Gutierrez Salgado \*

**Asesor Estadístico**

Dr. Jesús Reyna Figueroa\*\*\*

Dra. Marcela Barrera Fuentes \*\*\*\*

\* Profesor adjunto Cirugía Plástica y Reconstructiva HCSAE

\*\*Médico Residente del Tercer año de la especialidad Cirugía Plástica y Reconstructiva HCSAE

\*\*\* Servicio de Pediatría. Miembro del comité de investigación HCSAE

\*\*\*\* Anestesióloga egresada de HCSAE Maestra en Ciencias

--	--

---

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA**  
**DIRECTOR**  
**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**PETRÓLEOS MEXICANOS**

---

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HCSAE**

---

**DR. CUAUHTEMOC MÁRQUEZ ESPRIELLA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA HCSAE**

---

**DR. EDUARDO GUTIERREZ SALGADO**  
**PROFESOR ADJUNTO CIRUGIA PLÁSTICA HCSAE Y TUTOR DE TESIS**

---

**DR. JESUS REYNA FIGUEROA**  
**SERVICIO DE PEDIATRIA Y MIEMBRO DEL COMITÉ DE INVESTIGACION HCSAE**  
**ASESOR ESTADISTICO DE TESIS**

---

**MVZ. FRANCISCO GUZMAN GONZALEZ**  
**JEFE UNIDAD DE BIOTERIO HCSAE**

**DRA.MARIA IRENE RIVERA SALGADO**  
**JEFA SERVICIO PATOLOGIA HCSAE**

**Dedicada a Juan Carlos mi esposo, compañero y amigo,**

**Te amo.**

**A mis hijas Azul y Mia mi gran inspiración.**

--	--

## **Agradecimientos**

**A mi Madre por hacerme parte de la mujer que soy y por siempre estar a mi lado**

**A mi hermana Citlali por todo su apoyo y amor incondicional.**

**A mi familia por acompañarme en todo momento.**

**A cada uno de mis maestros de la subespecialidad por compartir su experiencia profesional y personal , especialmente Dr. Javier Carrera Gómez , Dr. Cuauhtemoc Marquez , Dr. Eduardo Gutierrez y Dr. Marco Antonio Cuervo.**

**Al Dr. Trujillo Jefe del servicio de Neurocirugía por la aportación tan valiosa que hizo para la realización de este trabajo.**

**A Petróleos Mexicanos por la oportunidad de formarme en dos especialidades en uno de los mejores centros de Atención Médica de todo México**

**A todos los pacientes por su confianza .**

## **Planteamiento del problema**

La contractura capsular se manifiesta como una firmeza mamaria después de la colocación de un implante o expansor mamario como resultado de una cicatrización exagerada en respuesta al material protésico .

La contractura capsular es la complicación mas común de la colocación de implantes mamarios en rango reportado de 0.5 a 30% , y a pesar de las modificaciones que se han hecho en las técnicas quirúrgicas , y en la textura de los implantes, continua presentándose en el mismo porcentaje; por lo que sería ideal encontrar un método o sustancia que disminuya la formación de la misma.

## **Marco Teórico**

Todos los implantes se someten a cierto grado de encapsulamiento. El problema clínico surge cuando la cicatrización es excesiva [1]. Es la primera complicación de una cirugía de colocación de implantes mamarios ya sea de aumento mamario o reconstrucción mamaria presentándose hasta en el 30% de las pacientes, siendo necesaria reintervención , retiro de implantes, cambio de plano de colocación, lo cual no garantiza que la complicación vuelva a presentarse. Baker propuso un sistema de clasificación clínica en 1975 [2].

Grado I apariencia normal , blanda y natural

Grado II apariencia normal a pesar de firmezas palpables

Grado III firme con distorsión visible

Grado IV distorsión esférica obvia , dolorosa

La cirugía mamaria de aumento ha evolucionado encaminada a disminuir o evitar la

--	--

formación de contractura capsular. Los implantes de primera generación eran implantes con cubierta posterior de Dacron que ocasionaba una reacción inflamatoria importante que desencadenaba la formación de contractura capsular, y fueron retirados del mercado. Se ha reportado una menor incidencia de contractura capsular con el implante mamario salino y el implante de doble luz, que con el implante mamario de silicona que contiene gel de silicona solamente.[3] El implante mamario de silicona y superficie texturizada con la concha externa de baja difusión, tiene tasas menores de contractura cuando son colocados en posición subglandular que el implante de superficie lisa.[4] La contractura capsular puede desarrollarse alrededor de los expansores tisulares, particularmente de la variedad de superficie lisa. Esto se ve mas frecuentemente cuando hay una infección de bajo grado.[5]

La posición del implante en relación con el parénquima mamario y los conductos afecta la incidencia de contractura capsular. Después de la mamoplastia de aumento con los implantes mamarios de gel y superficie lisa en la posición subglandular se ha reportado una contractura capsular hasta del 74%, colocando el implante en la posición submuscular disminuye significativamente esta incidencia. La mayoría de los conductos mamarios contienen Staphylococo epidermidis residentes, los cuales han sido cultivados en cápsulas mamarias.[6]

Una de las ventajas primordiales de los implantes de superficie texturizada es que pueden ser utilizados en la posición retromuscular o subglandular, con una diferencia minima en la incidencia de contractura capsular.

A pesar de las investigación realizadas aun no se conoce la causa de la contractura capsular. Se hable de dos teorías: la infección subclínica y la cicatrización hipertrófica.

La cicatrización hipertrófica se cree que es secundaria a hematoma, seroma o salida de gel de silicon. El mecanismo mas aceptado es la estimulación de los miofibroblastos, que estan presentes en las paredes de la cápsula. La actividad acelerada de los miofribroblastos deja una cicatriz importante y una contractura subsecuente. El estímulo podría ser micropartículas de silicon que se extravasan. Sin embargo ningún estudio ha podido demostrar alguna relación entre la cantidad de miofibroblastos , el número de partículas de silicón y el grado de contractura capsular.[7]

Los hematomas y los seromas estimulan la actividad de miofibroblastos , lo cual se ha demostrado en diferentes modelos experimentales. El polvo, el talco de los guantes y otros cuerpos extraños pueden también inducir respuesta inflamatoria.

Histológicamente la cápsula perimplante esta construída por tres capas, una capa interna conocida como metaplasia sinovial, encontacto directo con la cubierta del implante incluye macrófagos y miofibroblastos, una capa intermedia contituída por tejido laxo, y la tercera capa mas externa constituída por fibras de colágena y vasos sanguíneos.

En modelos animales en conejos se ha demostrado que la inoculación del bolsillo con Staphylococo epidermidis incrementa el grosor de la cápsula [8]

Wilfingseder propone una clasificación histológica de la contractura capsular según el grosor, las fibras de colágeno, numero de fibroblastos, número de miofibroblastos, partículas de silicón, calcificación y metaplasia sinovial. [9]

Cambiar el plano del implante esta indicado cuando ocurre contractura capsular alrededor de implantes submusculares

Se han realizado múltiples estudios clínicos y experimentales intentando evitar la formación de contractura capsular. Se basan en la aplicación de esteroides intracapsulares, irrigación con antibióticos previa colocación de implante y los mas recientes uso de hialuronidasa intraoperatoria. [10].

Ero Benlier, estudio publicado en el 2008 , habla del uso de Verapamilo en el bolsillo del implante de silicón en ratas . Basados en que los bloqueadores de calcio disminuyen la formación de colágena y fibronectina y aumentan la actividad de colagenasas y factor de crecimiento transformante beta [11].

Georgia-Alexandra Spyropoulou, estudio la aplicación de hialuronidasa peri- implante de silicón colocados en el dorso de conejos Nueva Zelanda, argumenta que el uso de esta enzima reduce significativamente la formación de contractura capsular sin embargo el estudio carece de sustento metodológico [12]

Cabe mencionar que no existen estudios aleatorizados para contractura capsular en

--

humanos, es primordialmente el análisis histológico de cápsulas sin contractura y compararlas con aquellas cápsulas contracturadas.

El gel compuesto de óxido de polietileno y carboximetilcelulosa es un medicamento utilizado desde hace más de 10 años en cirugía de columna vertebral para disminuir las adherencias postquirúrgicas disminuyendo así el dolor postoperatorio y debilidad de extremidades comercialmente se puede encontrar bajo los nombres Oxiplex, Oxiplex SP, Medishield. También se ha utilizado en cirugías abdominales y pélvicas disminuyendo las adherencias postoperatorias intrabdominales bajo el nombre comercial de Ethicon Intercoat.

El mecanismo de acción del producto es crear una barrera protectora en el lecho quirúrgico promoviendo una cicatrización normal, disminuyendo la respuesta inflamatoria y como consecuencia disminuyendo la fibrosis en los tejidos manipulados quirúrgicamente. Específicamente en una combinación de dos polímeros sintéticos, libres de partículas humanas, animales o bacterianas. Es un producto biocompatible, bioabsorbible. Esto demostrado en estudios en animales y estudios clínicos entre los cuales podemos mencionar :

1. Fransen P. Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation – consecutive case series review. *Ann Sur Innov Res*, 2:2, 2008.
2. A modern biomaterial for adhesion prevention. diZerega et al. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*; Apr 1(1):239-50, 2007.

## **DESCRIPCIÓN**

Es un gel fluido transparente para un solo uso.

Es una combinación absorbible estéril de óxido de polietileno (OPE) y carboximetilcelulosa sódica (CMC). Se encuentra estabilizado con calcio, es isotónico y se ha comprobado en estudios preclínicos que desaparece de la cavidad peritoneal antes de transcurridos 30 días.

- Debe aplicarse únicamente una cinta de gel de una sola capa (de aproximadamente 2 mm de espesor) para recubrir las superficies de los tejidos en los que se desea impedir la adherencia. [13,14]

### **Objetivo General**

Evaluar el efecto de la carboximetilcelulosa en combinación con óxido de polietileno, cloruro de calcio y cloruro de sodio, en el mecanismo de formación de contractura capsular postoperatorias, en un modelo experimental.

Objetivo específico

Evaluar de manera macroscópica la contractura capsular si es firme o blanda y de forma microscópica .

### **Pregunta de Investigación**

¿ Cual es el efecto del Óxido de polietileno, carboximetilcelulosa , cloruro de sodio y cloruro de calcio, administrados en forma combinada en presentación de gel antiadherente, en la superficie del bolsillo de implante de silicón , en la formación de contractura capsular?

### **Hipótesis**

El Óxido de polietileno, carboximetilcelulosa, cloruro de calcio y cloruro de sodio en forma combinada administrados transoperatoriamente sobre la superficie del bolsillo del implante de silicón, dando un seguimiento durante 8 semanas, disminuye formación de contractura capsular en roedores de experimentación , disminuyendo el grosor de la cápsula periimplante , y el grado de inflamación.

--	--

## **Hipótesis Nula**

El Óxido de polietileno, carboximetilcelulosa, cloruro de calcio y cloruro de sodio en forma combinada administrados transoperatoriamente sobre la superficie del bolsillo del implante de silicon, dando un seguimiento durante 8 semanas, NO disminuye la formación de contractura capsular en roedores de experimentación.

## **Justificación**

El Óxido de polietileno, carboximetilcelulosa, cloruro de calcio y cloruro de calcio es un medicamento que se ha aplica para evitar adherencias postquirúrgicas peritoneales, postquirúrgicas ginecológicas y post laminectomias lumbares obteniendo resultados satisfactorios en disminución de tejido cicatriza y adherencias postquirúrgicas. Consideramos que la aplicación de esta sustancia alrededor del implante puede ayudar a formar una cápsula periimplante de silicón mas delgada que sufra menos contracción y así reducir esta complicación en implante mamarios.

Hasta el momento no existe ningún sustancia que evite la formación de contractura capsular y no existen reportes del uso de este medicamento para la patología en estudio.

Sería ideal poder realizar el estudio histológico de las cápsulas periimplante sin contractura y poderlas comparar con las cápsulas contracturadas en mujeres , sin embargo en la práctica clínica esto conllevaría a un riesgo potencial de infección del implante y pérdida del mismo, es por esto que proponemos un estudio experimental .

## **Tipo de estudio**

Estudio cuasi experimental

## **Material y Métodos**

Se realizó un estudio experimental en ratas wistar , empleando el bioterio del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex en el año 2011

### **Tamaño de muestra**

#### **1- Tamaño de muestra**

**Fórmula convencional para cálculo de muestra por diferencia promedio**

**En función de la formación de adherencia**

**Adherencias observadas: 15%**

**Adherencias esperadas : 10%**

#### **2- $N= 2 (20a - 2B)$**

**a. ( m1-m2)**

**Grupo \_ 24 ratas**

#### **3- Método de selección de muestra**

**Muestreo aleatorio simple.-** Los elementos de la muestra se eligen al azar, directamente y en una sola etapa. Para esta selección al azar, se usaran las tablas de números aleatorios.

#### **4- Animales experimentales**

Se utilizaron 48 ratas wistar de 250 – 300 g .

--	--

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

#### 1-1 Criterios de inclusión

Se seleccionaron 48 ratas Wistar clínicamente sanas que no presentaron ninguna enfermedad, y que no hayan sido incluidas en otro proyecto de investigación experimental.

#### 1-2 Criterios de exclusión

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

#### 1-3 Criterios de eliminación

Los animales que fallecieron en transoperatorio o postoperatorio fueron eliminados en el grupo control dos fallecidas y en grupo de estudio con Óxido de polietileno seis ratas, todas murieron en postoperatorio inmediato. Se realizó autopsia y se determinó enfermedad pulmonar no detectada antes de la cirugía y complicada con efectos de anestesia.

#### 1-4 Grupos de Estudio

Grupo I. 18 ratas Wistar , sometidas a colocación de implante de silicón subglandular abdominal y aplicación de 1cc de gel de óxido de polietileno y carboximetilcelulosa. Se mantuvieron vivas durante 8 semanas

Grupo II. 22 ratas Wistar, sometidas a colocación de implante de silicón subglandular abdominal y aplicación de 1 cc de solución fisiológica. Manteniéndose vivas el mismo período de tiempo .

Se mantuvieron en ambiente controlado y aislados en compartimentos diferentes.

## Metodología

### Descripción de la Técnica Quirúrgica

Se dio anestesia mediante una inyección intramuscular de ketamina 100 ul / 100 g, se rasuró el abdomen de los animales y se aplicara una solución de yodopovidona al 10%. Se localizo con ayuda del microscopio la glándula mamaria abdominal. Fig 1

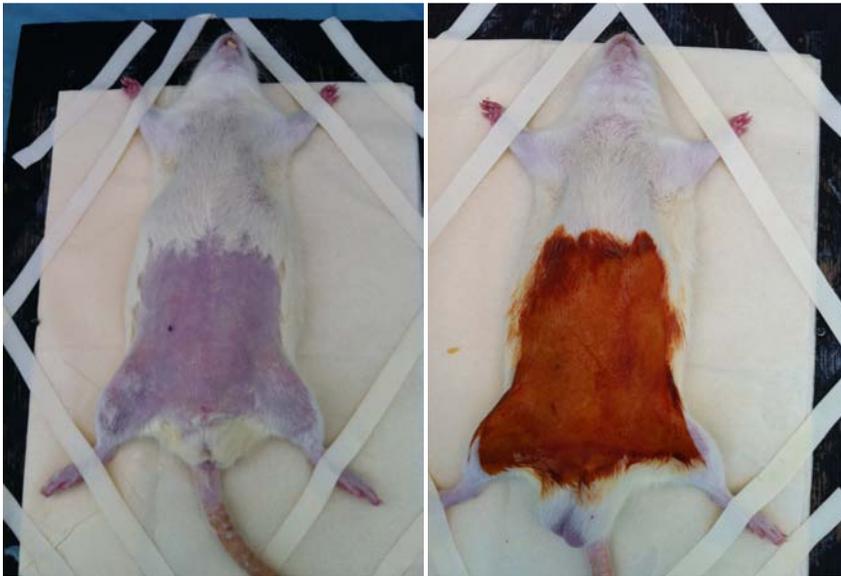


FIG.1 PREPARACION DE RATAS

Se utilizo material estéril y técnica aseptica para colocación de los implantes . Fig 2.

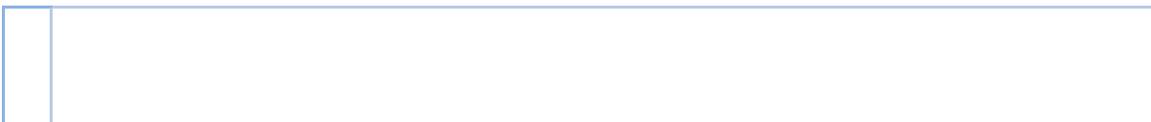




FIG 2. MATERIAL UTILIZADO PARA LA COLOCACION DE IMPLANTES

Se realizó un bolsillo submamario en el abdomen de la rata con técnica aseptica, para colocar implantes de gel de silicon de dimensiones 1.5 x 1.5 x 1.5 cm . En cada bolsillo se aplicó 1 cc de gel de óxido de polietileno y carboximetilcelulosa. Fig 3

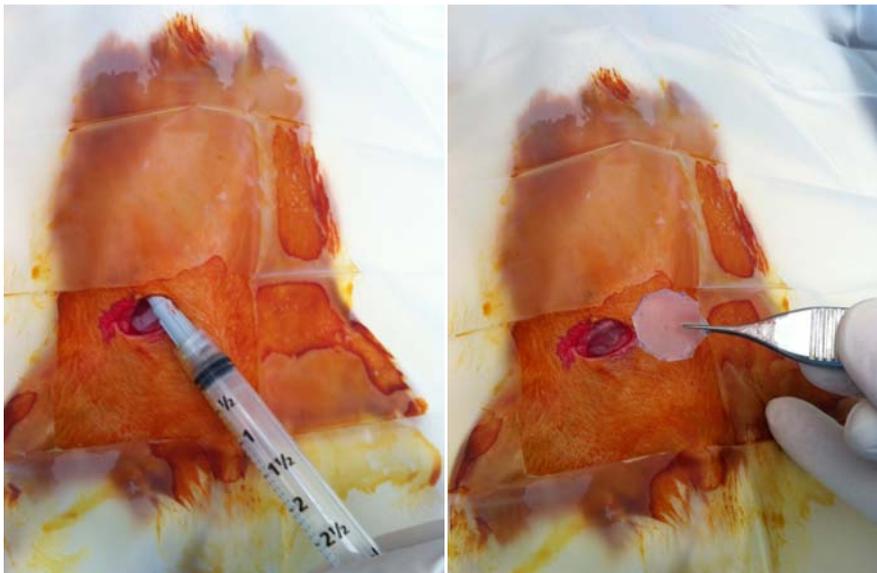


FIG.3 COLOCACION DE IMPLANTE DE SILICON

Y se cerraron heridas el bolsillo mamario con vicryl 4.0 y piel con sutura absorbible cuatro ceros. Fig 4.



FIG 4. CIERRE DE HERIDAS

Se hizo otro grupo control de 22 ratas de hara mismo procedimiento y se aplicó en cada bolsillo 1 cc de solución fisiológica.

Dosis única intramuscular de Cefalosporina 60 mg/kg como medida profiláctica de infección bacteriana postquirúrgica

Se realizó evaluación clínica diaria durante las primeras 2 semanas y posteriormente cada tercer día las últimas 6 semanas. Evaluando comportamiento así como signos y síntomas que se puedan presentar durante su estancia, con ayuda del personal del bioterio.

Los animales fueron sacrificados ocho semanas posteriores, se evaluó

--	--

macroscópicamente la firmeza de las cápsulas, si se encontraba la forma distorsionada y la consistencia blanda o dura. Se extrajeron las cápsulas y los implantes en bloque, fueron sumergidas en solución con formaldehído al 10% para su fijación, se enviaron a patología. Fig. 5.



FIG. 5 EXTRACCION DE IMPLANTES

Después de la fijación se extrajo cuidadosamente el implante. Se hicieron bloques de parafina y se cortaron para tinción hematoxilina eosina, Masson y PAS. Histológicamente se estudió grosor, las fibras de colágeno, presencia de pseudoepitelización, material basófilo y macrófagos. Fig.6

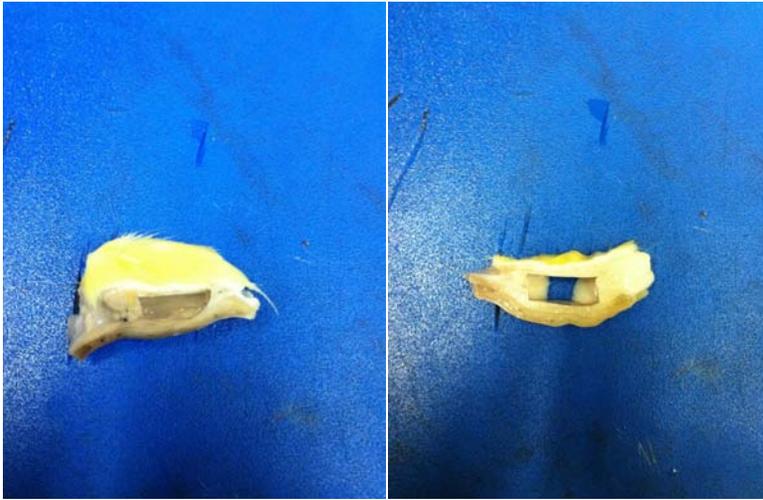


FIG 6. ASPECTO MACROSCOPICO DE CAPSULAS CON Y SIN IMPLANTE DE SILICON

### **Definición de Variables**

Microscópicas

a. Medición de cápsula (cualitativa)

Con tinción de hematoxilina Eosina. Se dieron valores de la siguiente manera

1. Delgada laxa
2. Delgada densa
3. Fibrosa y gruesa

b. Pseudoepitelización

1. Presente
2. Ausente

--	--

c. Células cebadas

Las células cebadas son mediadores de la respuesta inflamatoria, caracterizadas por gránulos citoplásmicos de gran tamaño.

1. Presente
2. Ausente

d. Material Basófilo

La presencia de gránulos de material basófilo (partículas de silicón)

1. Presente
2. Ausente

e. Macrófagos

Relacionada con la respuesta inflamatoria

1. Presente
2. Ausente

## **Recursos y Logística**

El gel fue proporcionado por el servicio de Neurocirugía de este Hoaspital, ya que se utiliza de manera rutinaria para pacientes con cirugía de columna, por lo que no generó costo extra.

En este estudio participaron Médicos residentes del servicio de Cirugía Plástica de este hospital así como técnicos del Departamento de investigación en Cirugía Experimental del HCSAE, quienes proporcionaron los quirófanos, monitores e instrumental necesario para la realización de los procedimientos quirúrgicos, tratamiento, alimentación y seguimiento postoperatorio de los animales.

Servicio de patología participó en la obtención de cortes y análisis microscópico de las cápsulas transcurridas ocho semanas

### **Procesamiento y Presentación de Datos**

Las variables fueron analizadas y comparando el tratamiento experimental Vs control con la prueba exacta de Fisher, buscando diferencias estadísticamente significativas tomando una  $p < 0.05$ .

Los datos recopilados fueron analizados con el paquete estadístico STATA versión 10.

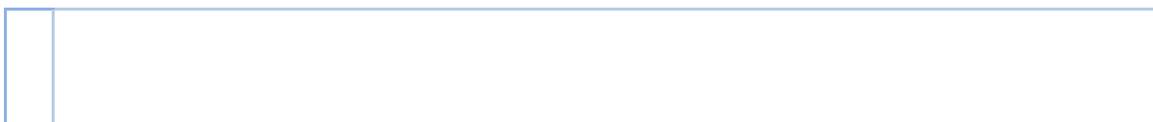
### **Resultados.**

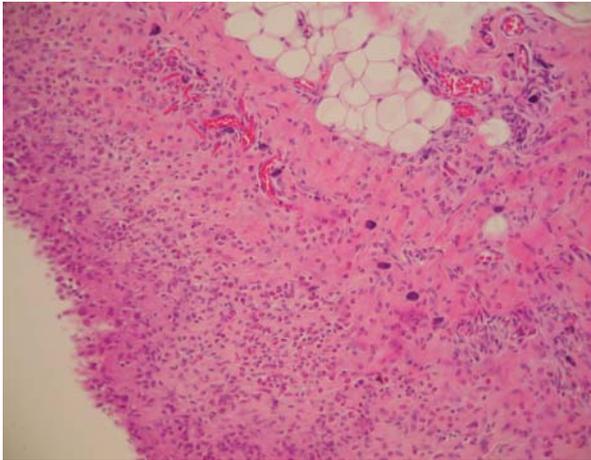
#### **Análisis macroscópico**

No se mostraron diferencias en cuanto a movilidad dentro de la cápsula ni al tamaño del implante en ninguno de los dos grupos. Por lo cual no se hizo análisis estadístico de estas características.

#### **Análisis Histológico**

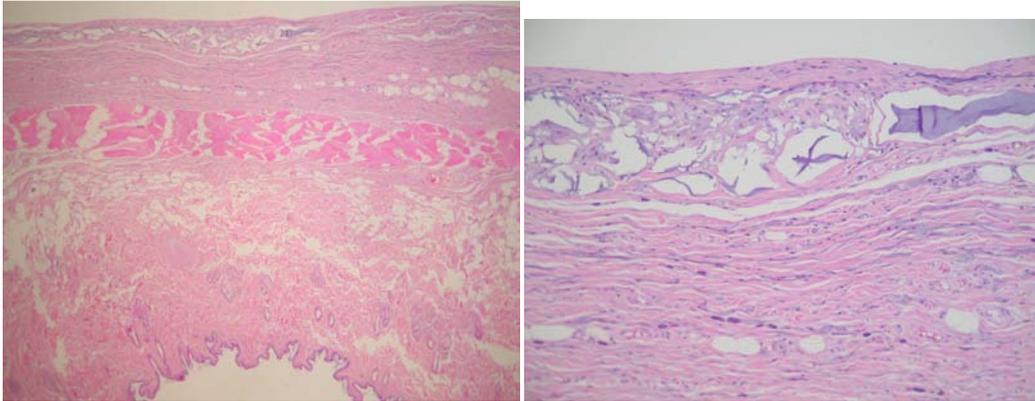
Se muestran las fotos mas representativas de los hallazgos histológicos.





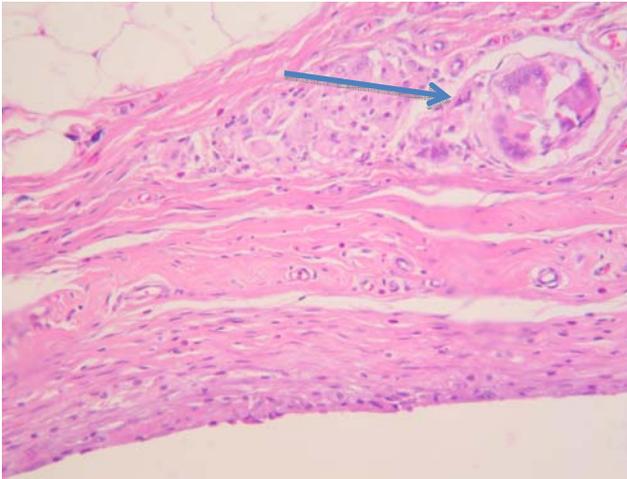
**Foto 1.**

Infiltrado inflamatorio de cápsula externa. Tinción H-E. Caso Control. Objetivo 20x



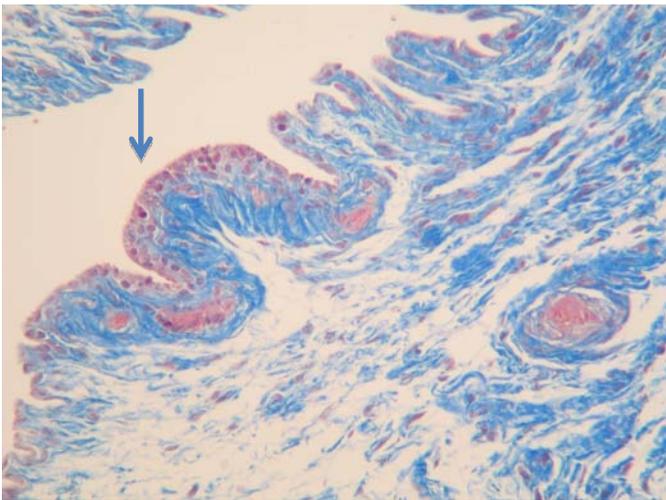
**Foto 2.**

Se aprecian todas las capas del bloque extraído de silicón y acercamiento. Tinción HE. Caso control. Objetivo 10x y 20x



**Foto 3.**

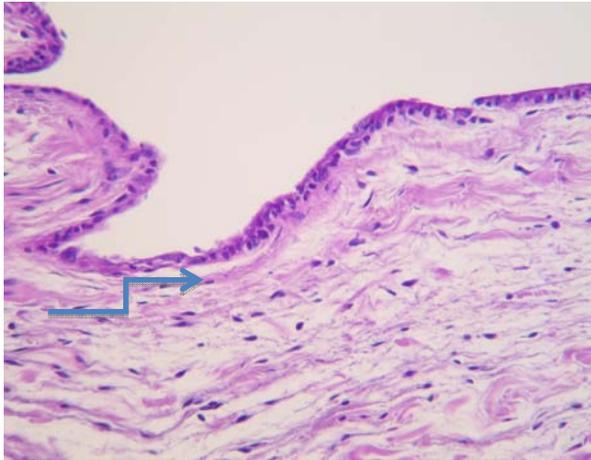
Granuloma a Talco. Tinción H-E. Caso control. Objetivo 20x



**Foto 4.**

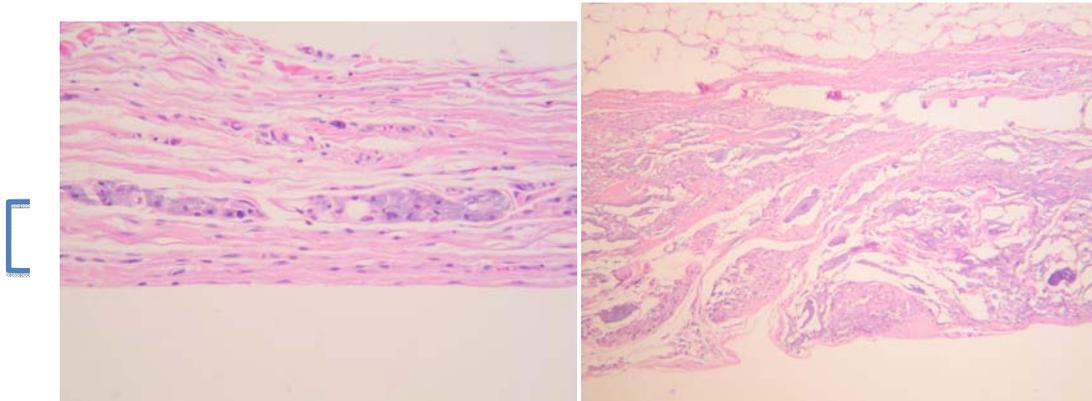
Se muestra la Pseudoepitelizacion de la cápsula. Tinción Tricrómica de Masson. Caso control. Objetivo 20x

--	--



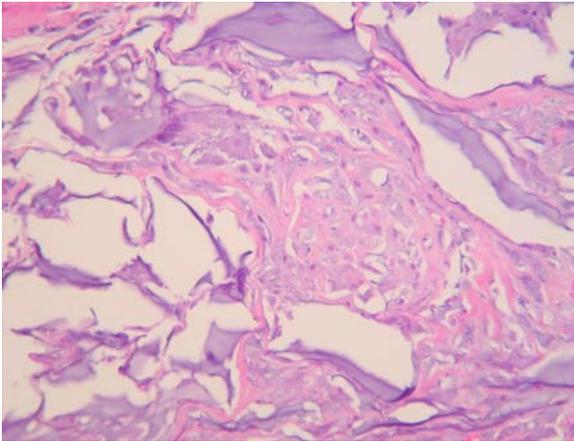
**Foto 5.**

Se muestra cápsula delgada laxa. Tinción de PAS (Acido peryódico de Schiff). Caso control. Objetivo 20x



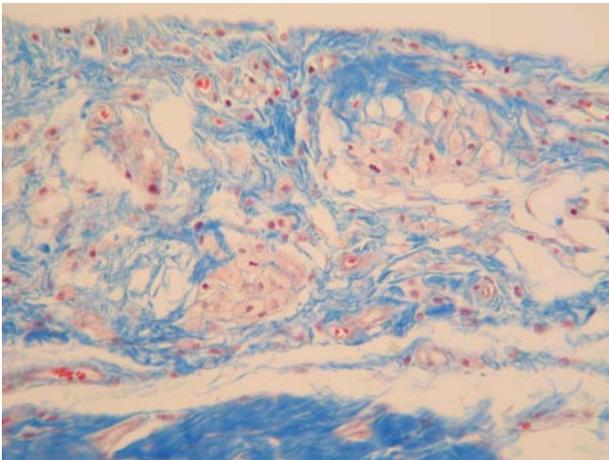
**Foto 6.**

Se muestra de lado izquierdo cápsula delgada con macrófagos y del lado derecho cápsula gruesa con macrófagos. Tincion H-E. Casos Óxido de polietileno. Objetivo 20x y 40x



**Foto 7.**

Presencia de material basófilo y macrófagos. Tincion H-E. Caso Óxido de Polietileno. Objetivo 40x



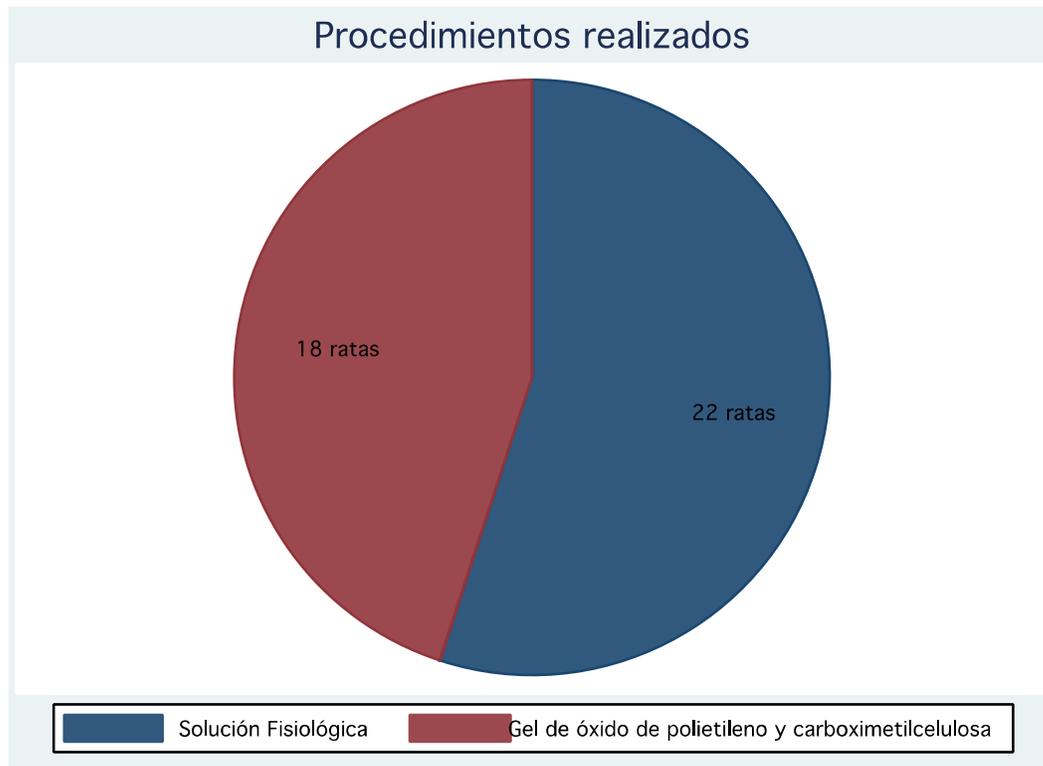
**Foto 8.**

Presencia de macrófagos. Tinción Tricrómica de Masson. Caso Óxido de polietileno. Objetivo 20x



## Análisis Estadístico

Se realizó un total de 40 procedimientos en el bioterio del HCSAE PEMEX

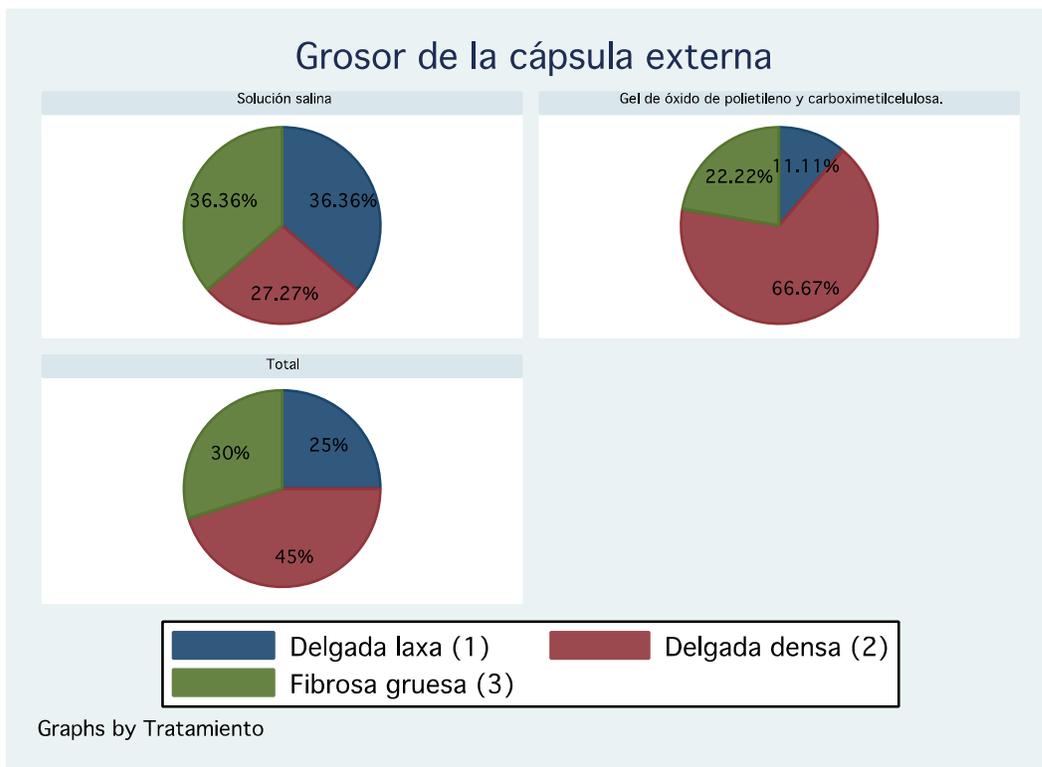


Gráfica1.

En la gráfica1 se observa la distribución de los procedimientos realizados en las ratas, 22 ratas se asignaron al grupo de implante de silicón subglandular abdominal y aplicación de 1 cc de solución fisiológica y 18 ratas al grupo de implante de silicón subglandular abdominal y aplicación de gel de óxido de polietileno y carboximetilcelulosa.

De acuerdo al objetivo del estudio se analizó tanto la cápsula interna (en contacto con el músculo recto abdominal) como la externa ( en contacto con tejido glandular, tejido celular subcutáneo y piel) formada alrededor del implante y observar si existen diferencia entre la colocación de solución fisiológica vs gel de óxido de polietileno y carboximetilcelulosa.

## Cápsula externa.



Grafica2.

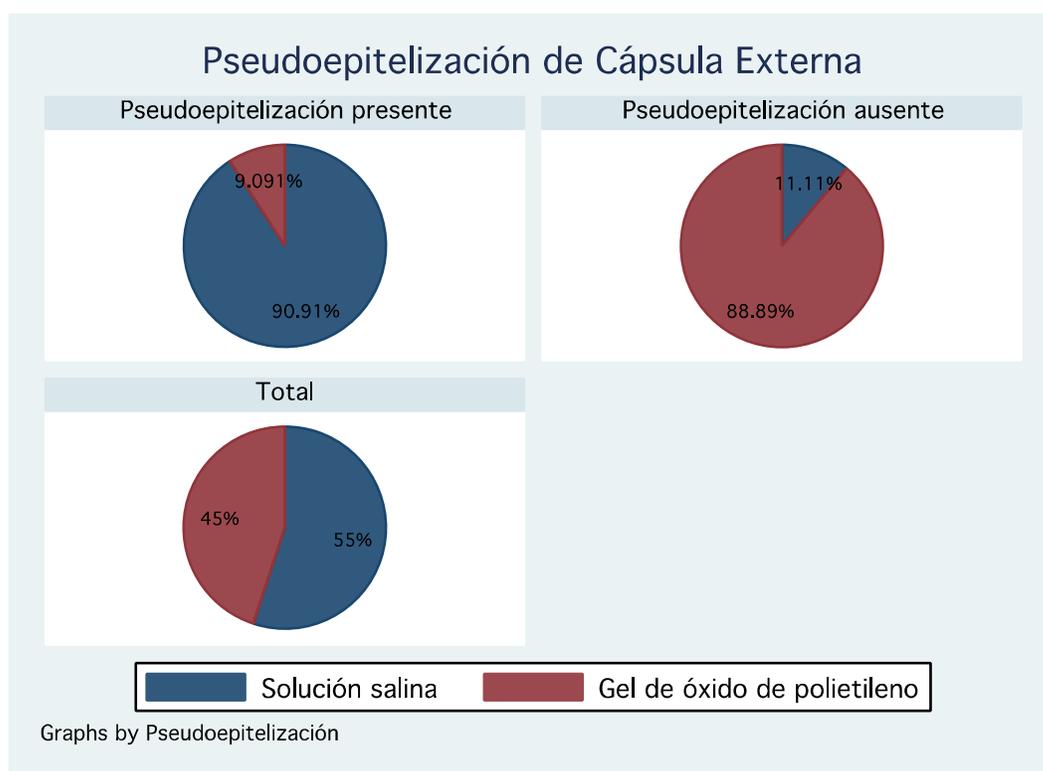
Tratamiento	grosor de la cápsula			Total
	1	2	3	
c	8	6	8	22
	36.36	27.27	36.36	100.00
	20.00	15.00	20.00	55.00
tx	2	12	4	18
	11.11	66.67	22.22	100.00
	5.00	30.00	10.00	45.00
Total	10	18	12	40
	25.00	45.00	30.00	100.00
	25.00	45.00	30.00	100.00

Fisher's exact = 0.053

Tabla1

--	--

Al analizar el grosor de la cápsula externa observamos en las gráfica 2 que el porcentaje de fibrosis gruesa es menor en el grupo de Óxido de polietileno y carboximetilcelulosa (GOPYC) (22%) en comparación con el grupo control (36.3%), observamos que el grupo de GOPYC tien un mayor porcentaje de cápsula delgada densa (66.6%).Al realizar el análisis estadístico encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, es decir que las diferencias no se deben al azar.

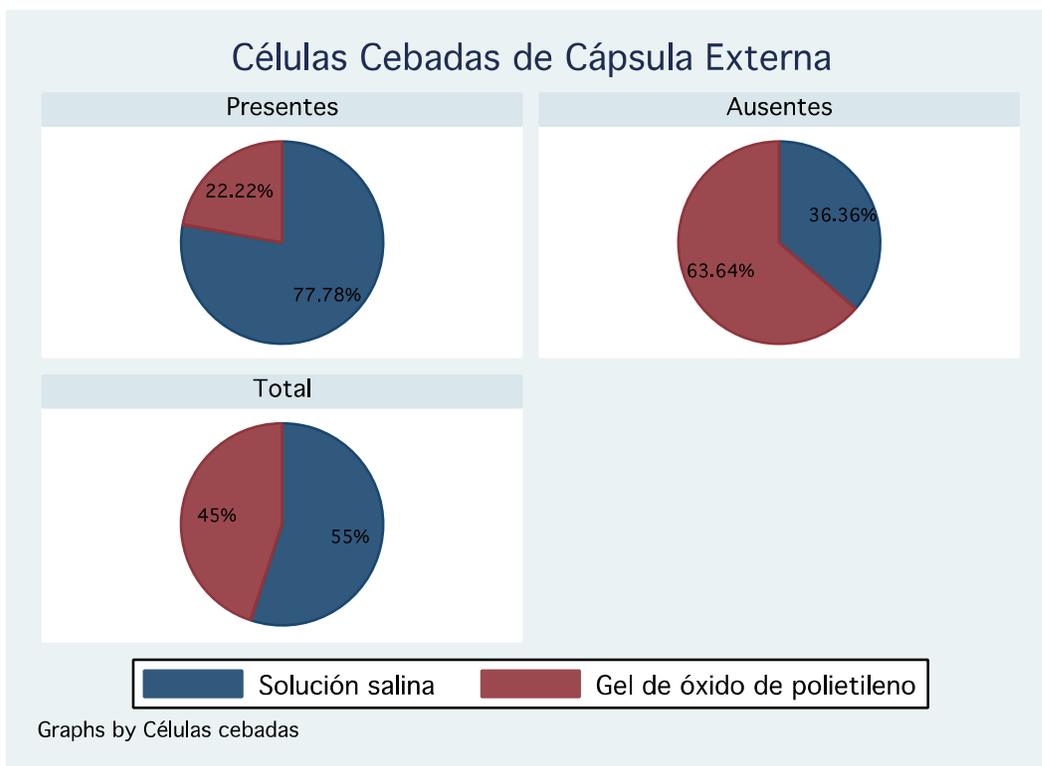


Tratamiento	Pseudoepitelización		Total
	1	2	
c	20 90.91 50.00	2 9.09 5.00	22 100.00 55.00
tx	2 11.11 5.00	16 88.89 40.00	18 100.00 45.00
Total	22 55.00 55.00	18 45.00 45.00	40 100.00 100.00

Fisher's exact = 0.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Tabla2

En la variable pseudoepitelización(1) presente y (2) ausente; encontramos que en 16 cápsulas externas del grupo de GOPYC (88.8%) no se encontró la pseudoepitelización, comparado con 9%(n=2) del grupo de solución salina. Con una p significativa (0.000)



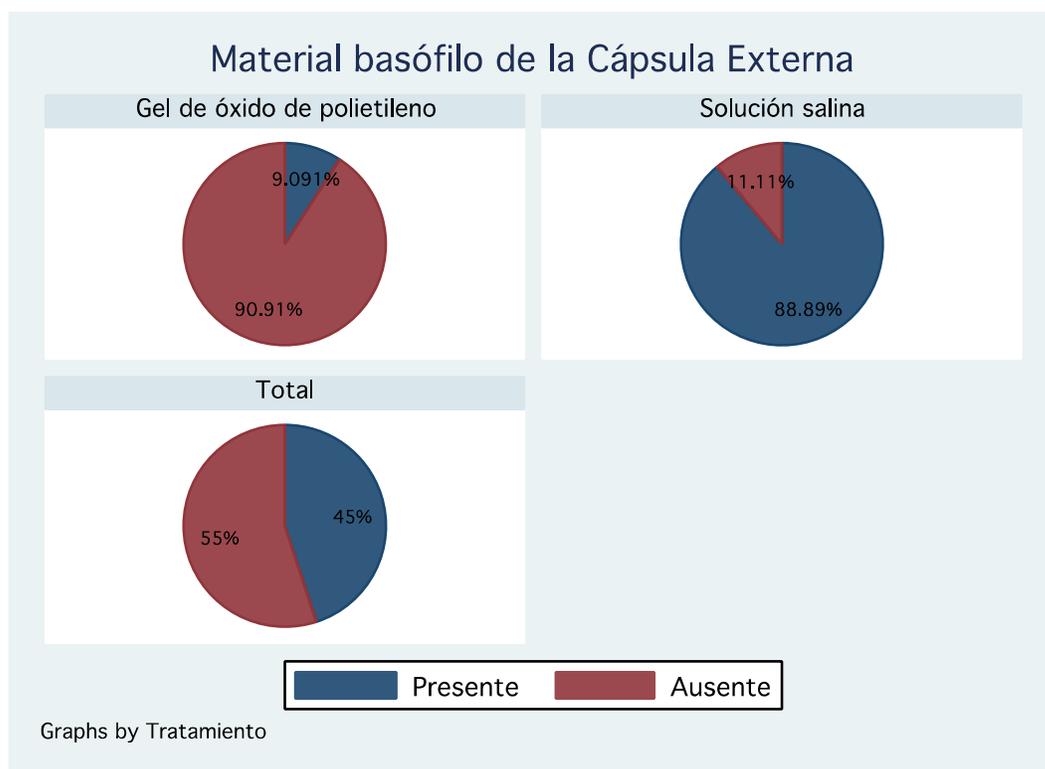
Tratamiento	Células cebadas		Total
	1	2	
c	14	8	22
	63.64 35.00	36.36 20.00	100.00 55.00
tx	4	14	18
	22.22 10.00	77.78 35.00	100.00 45.00
Total	18	22	40
	45.00 45.00	55.00 55.00	100.00 100.00

Fisher's exact = 0.012  
 1-sided Fisher's exact = 0.010

Tabla3

--	--

En agrupación de las células cebadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el GOPYC, no se encontraron estas células en el 77% de los individuos del grupo experimental en comparación con 36% del grupo control.

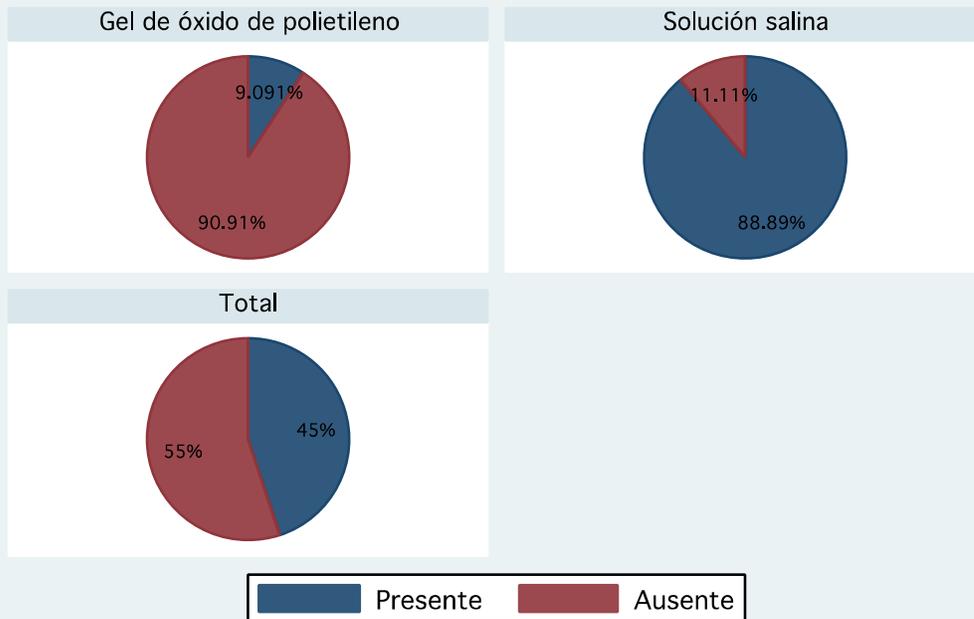


Tratamiento	Material basófilo		Total
	1	2	
c	2	20	22
	9.09	90.91	100.00
	5.00	50.00	55.00
tx	16	2	18
	88.89	11.11	100.00
	40.00	5.00	45.00
Total	18	22	40
	45.00	55.00	100.00
	45.00	55.00	100.00

Fisher's exact = 0.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Tabla4.

## Macrófagos de la Cápsula Externa



Graphs by Tratamiento

Tratamiento	Macrófagos		Total
	1	2	
c	2	20	22
	9.09	90.91	100.00
	5.00	50.00	55.00
tx	16	2	18
	88.89	11.11	100.00
	40.00	5.00	45.00
Total	18	22	40
	45.00	55.00	100.00
	45.00	55.00	100.00

Fisher's exact = 0.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.000

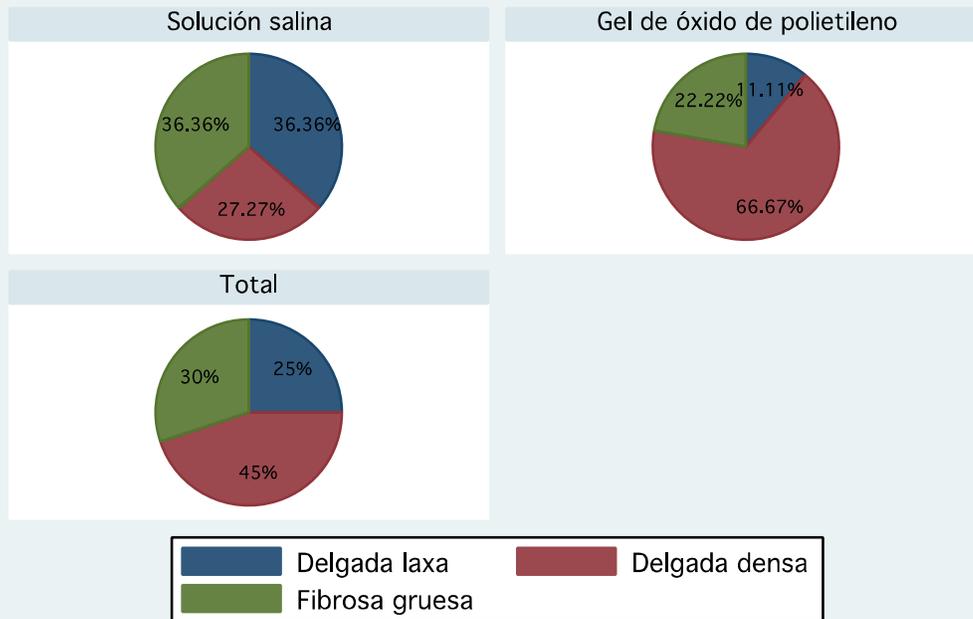
Tabla5.

El material basófilo y los macrófagos encontrados en el grupo GOPYC fue significativamente menor en comparación con el grupo control (p=0.000) Tabla4 y 5.

Cápsula interna.

--	--

## Grosor de la Cápsula Interna



Graphs by Tratamiento

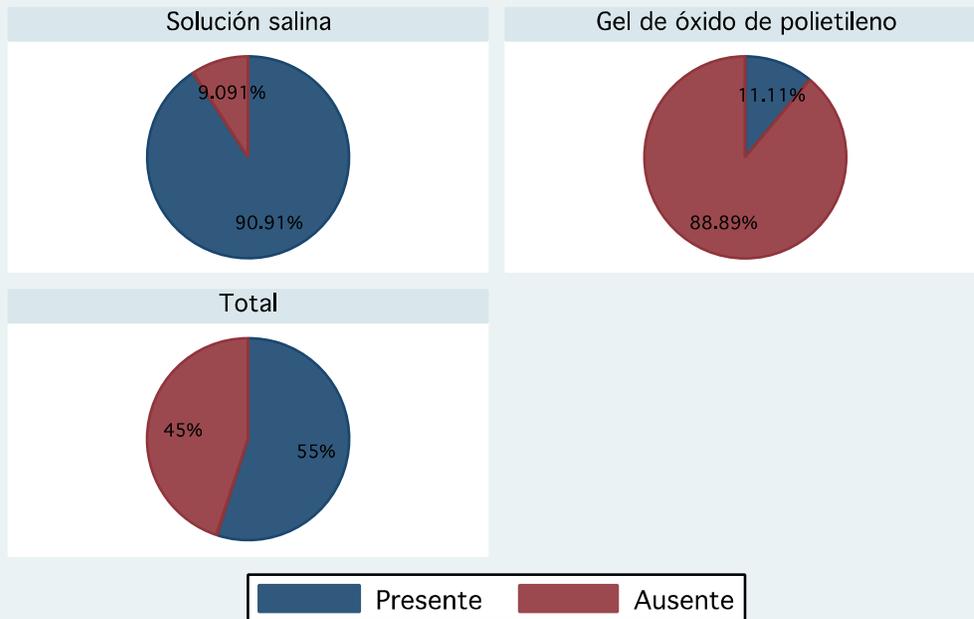
Tratamiento	grosor de cápsula interna			Total
	1	2	3	
c	8	12	2	22
	36.36	54.55	9.09	100.00
	20.00	30.00	5.00	55.00
tx	2	10	6	18
	11.11	55.56	33.33	100.00
	5.00	25.00	15.00	45.00
Total	10	22	8	40
	25.00	55.00	20.00	100.00
	25.00	55.00	20.00	100.00

Fisher's exact = 0.066

Tabla6.

A diferencia de la cápsula externa la cápsula interna no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor de la misma comparando el grupo GOPYC vs el grupo control.

## Pseudoepitelización de la Cápsula Interna



Tratamiento	pseudoepitelización capsula interna		Total
	1	2	
c	20 90.91 50.00	2 9.09 5.00	22 100.00 55.00
tx	2 11.11 5.00	16 88.89 40.00	18 100.00 45.00
Total	22 55.00 55.00	18 45.00 45.00	40 100.00 100.00

Fisher's exact = 0.000  
1-sided Fisher's exact = 0.000

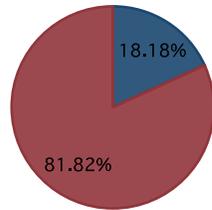
Tabla7.

La pseudoepitelización se encontraba ausente en el 88% del grupo GOPYC comparado con solo el 9% del grupo control, lo anterior con una diferencia estadísticamente significativa.

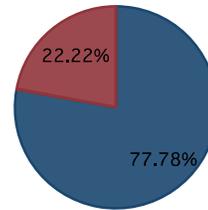
--	--

## Material basófilo de la Cápsula Interna

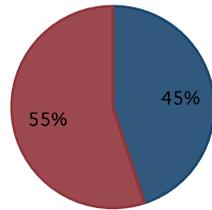
Gel de hidroxido de polietileno



Solución salina



Total



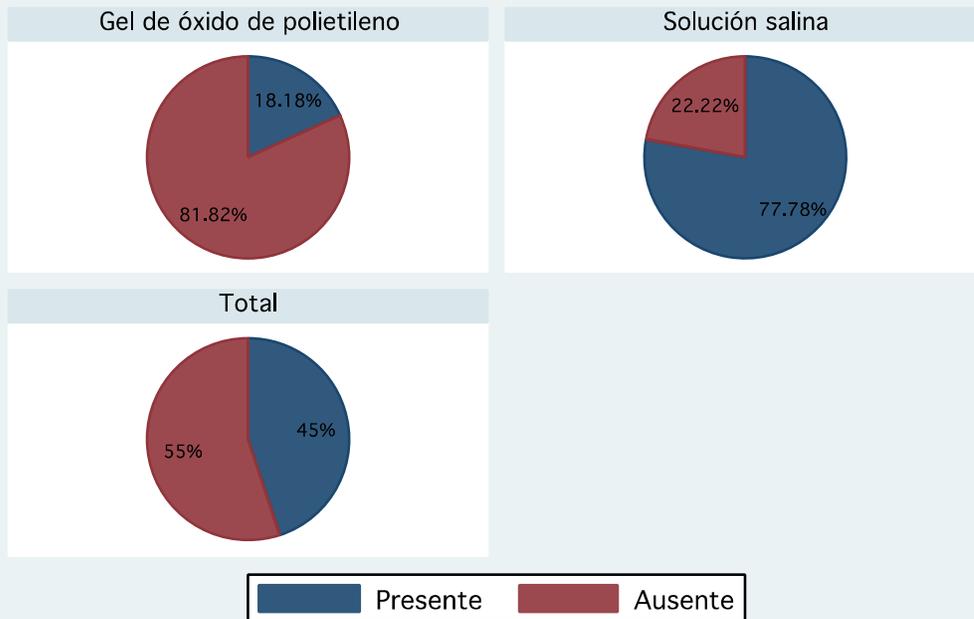
Graphs by Tratamiento

Tratamiento	Material basófilo capsula interna		Total
	1	2	
c	4	18	22
	18.18	81.82	100.00
	10.00	45.00	55.00
tx	14	4	18
	77.78	22.22	100.00
	35.00	10.00	45.00
Total	18	22	40
	45.00	55.00	100.00
	45.00	55.00	100.00

Fisher's exact = 0.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Tabla8.

## Macrófagos de la Cápsula Interna



Graphs by Tratamiento

Tratamiento	Macrófagos capsula interna		Total
	1	2	
c	4 18.18 10.00	18 81.82 45.00	22 100.00 55.00
tx	14 77.78 35.00	4 22.22 10.00	18 100.00 45.00
Total	18 45.00 45.00	22 55.00 55.00	40 100.00 100.00

Fisher's exact = 0.000  
1-sided Fisher's exact = 0.000

Tabla9

El material basófilo y los macrófagos encontrados en el grupo experimental fue significativamente menor ( $p < 0.00$ ) comparado con el grupo control. Tabla8 y9.

--	--

## **Discusión.**

Los resultados observados en la gráfica 2. En el grupo control muestra igual proporción en la cápsula externa de cápsula delgada laxa y fibrosa gruesa en contraste con el grupo tratado donde se encontro predominio de cápsula delgada densa que habla probablenete de una condensación de colágena en este grupo.

Al evaluar la pseudoepitelización como se ve claramente en la fotografías histológicas (foto 4) las células cuboideas no se encontraron en el 88% de las cápsulas externas del grupo tratado pudiendo interpretarse que realmente el gel de óxido de polietileno funciona como un verdadero aislante que evita la aparición de estas células.

Hablando de las células cebadas, principales mediadoras de la inflamación encontramos una reducción estadísticamente significativa en el grupo tratado , pudiendo entenderse que el óxido de polietileno al aislar el implante de silicon reduce el grado de respuesta inflamatoria al mismo.

El material basófilo que representa la extravasación de silicon, y dijerido por los macrófagos; en el grupo tratado la cápsula en contacto con tejido glandular fue mucho menor y estadísticamente significativo interpretandose como efecto aislante del óxido de polietileno del silicon que evita su extravasación. En este sentido esto tiene mucha importancia ya que se ha hablado en la literatura de una reaccion linfoide por silicon en ganglios axilares de mujeres sometidas a colocación de implantes mamarios. (9)

Al observar los resultados de la cápsula en contacto con el músculo recto abdominal de igual forma predomina una cápsula delgada y densa en comparación con la cápsula en contacto con tejido glandular y esto nos traduce que el gel de óxido de polietileno funciona independientemente del tejido en que sea aplicado ya sea tejido glandular o tejido muscular.

En las del 80% del grupo tratado con gel de óxido de polietileno no se encontro pseudoepitelización de la cápsula interna , aislando completamente el implante del silicon del músculo recto abdominal. Y esto va a la par de los resultados encontrados en este mismo grupo en la cápsula interna respecto a la presencia de material basófilo y los macrófagos ; dato que aun no se ha reportado en la literatura de los estudios realizados con el gel de óxido de polietileno.

## **Conclusiones**

Los resultados obtenidos en este estudio validan la hipótesis que nos formulamos, podemos concluir que gel de óxido de polietileno y carbometilcelulosa es un material antiderente que puede ser utilizado para disminuir el grado de contractura capsular en pacientes sometida a cirugía de implantes mamarios.

Idealmente debimos haber medido milimetricamente la cápsula sin embargo no contamos en el servicio de Patología de este Hospital con el instrumento. Sin embargo, pese a la subjetividad de los resultados claramente pudimos observar la disminución del grosor de la cápsula, corroborando esto por ser estadísticamente significativo en los resultados .

También podemos afirmar que el óxido de polietileno funciona como un verdadero aislante que impide la formación de un pseudoepitelio, disminuye la respuesta inflamatoria y evitan en gran medida la extravasación de material de silicón.

Hablando del costo de producto, casi igual al costo de los implantes, vale la pena considerarlo sobre todo para pacientes con alto riesgo de contractura capsular, es decir paciente sometidas a una segunda cirugía de remplazo de implantes mamarios por contractura capsular, pacientes sometidas a implante de reconstrucción mamaria y que van a recibir radioterapia como tratamiento adyuvante, o pacientes con historia de cicatrización anormal en alguna región del cuerpo.

Este es un estudio inicial con interés en reducir la contractura capsular en implantes de silicon utilizando sustancias antiadherentes, debe completarse en con una segunda fase utilizando otro tipo de sustancias antiadherentes existentes en el mercado; utilizados en otro tipo de cirugías, por ejemplo aquellos que continen ac hialurónico y carboximetilcelulosa.

## **Implicaciones bioéticas del estudio experimental**

Consideraciones éticas

--	--

El presente trabajo, acorde a lo especificado en la NOM-062-ZOO-1999 (anexa), cumple con los requisitos necesarios para la realización del mismo, ya que el hospital cuenta con un área específica destinada para el mismo (Bioterio), el cual cumple con las condiciones de micro y macroambiente, así como con el personal indicado para el cuidado de los modelos animales, incluyendo el manejo perioperatorio (alimentación, manejo, traslado, analgesia y eutanasia).

Carta de consentimiento informado

No aplica.

**NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio<sup>24</sup>**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.-  
Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

LILIA ISABEL OCHOA MUÑOZ, Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, con fundamento en los artículos 35 fracción IV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; artículos 4o. fracción III, 12 fracción XIV, 17 y 18 fracción VI de la Ley Federal de Sanidad Animal; 38 fracción II, 40, 41, 43 y 47 fracción IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 15 fracciones XXX y XXXI del Reglamento Interior de esta dependencia, y

**CONSIDERANDO**

Que es atribución de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación formular, aplicar y, en el ámbito de su competencia, expedir las disposiciones y medidas zoonosanitarias necesarias para verificar y certificar el cumplimiento de las mismas.

Que es función de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, fomentar la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio mediante la aplicación de técnicas tendientes a garantizar la producción, proteger la salud y favorecer el buen uso de los animales de laboratorio.

Que en la actualidad, la falta de planeación en la producción de animales de laboratorio, la carencia de criterios uniformes relacionados con las actividades encaminadas al cuidado, manejo y utilización de animales con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, han provocado que el cuidado, el trato y la aplicación de técnicas experimentales practicadas en estos animales, sea ejercida en forma inadecuada, representando graves daños en el bienestar de los mismos.

Que para lograr resultados confiables en la investigación científica, la docencia biomédica y el control de calidad, así como utilizar el menor número de animales posible, es necesario contar con animales de laboratorio en condiciones óptimas.

Que cuando se utilizan para fines experimentales procedimientos cuestionables, inaceptables o contrarios a los principios de ética, éstos pueden causar graves daños en el bienestar de los animales.

Que el trato y la atención inadecuada relacionada con las maniobras para la movilización de los animales de laboratorio, contribuye a elevar los factores de estrés que los hacen susceptibles a contraer enfermedades.

Que en virtud de lo anterior y como consecuencia del proceso de globalización en el que México se encuentra inmerso, es necesario establecer criterios uniformes que permitan regular eficientemente la operación de las actividades relacionadas con la producción, cuidado, manejo y uso de los animales de laboratorio, a fin de favorecer el bienestar de éstos, protegiendo al mismo tiempo su salud.

Que para alcanzar los objetivos señalados en los párrafos anteriores, con fecha 6 de diciembre de 1999, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, iniciando con ello el trámite a que se refiere la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; razón por la cual, con fecha 18 de junio de 2001, se publicaron las respuestas a los comentarios recibidos con relación a dicho proyecto.

Que en virtud del resultado del procedimiento legal antes indicado, se modificaron los diversos puntos que resultaron procedentes y por lo cual, se expide la presente Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

## INDICE

1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias

--	--

3. Definiciones y abreviaturas
4. Disposiciones generales
  - 4.1. Manifestaciones del tipo de bioterio
  - 4.2. Responsable de los procesos de operación
  - 4.3. Perfil del personal técnico involucrado en la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio
  - 4.4. Obtención de animales
  - 4.5. Certificado de salud y calidad
  - 4.6. Identificación y registro
  - 4.7. Alimento
5. Animales que comprende esta Norma
  - 5.1. Roedores
  - 5.2. Lagomorfos
  - 5.3. Carnívoros
  - 5.4. Primates no humanos
  - 5.5. Porcinos
6. Instalaciones
  - 6.1. Instalaciones interiores bajo techo
  - 6.2. Instalaciones en exteriores
7. Movilización
  - 7.1. Consignación de los animales
  - 7.2. Confinamiento o encierro primario para transportación
  - 7.3. Vehículo de transporte
  - 7.4. Provisión de agua y alimento
  - 7.5. Cuidados durante la transportación
  - 7.6. Estaciones de carga
  - 7.7. Manejo de los animales

8. Técnicas experimentales
  - 8.1. Analgesia y anestesia
  - 8.2. Administración de fluidos y sustancias
9. Eutanasia
  - 9.1. Objetivo
  - 9.2. Consideraciones generales
  - 9.3. Consideraciones sobre el personal
  - 9.4. Métodos recomendables
  - 9.5. Métodos aceptables condicionalmente
  - 9.6. Métodos inadmisibles
  - 9.7. Prohibiciones
  - 9.8. Cuadros sinópticos
10. Medidas de bioseguridad y salud ocupacional para el personal involucrado con la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio
  - 10.1. Normas generales
  - 10.2. Capacitación del personal
  - 10.3. Instalaciones y equipamiento
  - 10.4. Medidas generales de protección e higiene personal
  - 10.5. Evaluación médica y medidas de medicina preventiva
  - 10.6. Disposición final de productos biológicos, excretas y cadáveres
  - 10.7. Supervisión
11. Verificación
12. Sanciones
13. Concordancia con normas internacionales
14. Bibliografía

--	--

## 15. Disposiciones transitorias

### Apéndices normativos e informativos

#### 1. Objetivo y campo de aplicación

1.1. La presente Norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y tiene por objeto establecer y uniformar las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio que deben cumplir las personas físicas o morales relacionadas en todos los campos con este tipo de animales.

1.2. Esta Norma es aplicable a los bioterios y/o establecimientos que manejen los siguientes animales; roedores: rata, ratón, cobayo, hámster y jerbo; lagomorfos: conejo; carnívoros: perro y gato; primates: primates no humanos; porcinos.

1.3. La vigilancia de esta Norma corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, así como a los Gobiernos de los Estados y del Distrito Federal, en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales, de conformidad con los acuerdos de coordinación respectivos.

1.4. La aplicación de las disposiciones contenidas en esta Norma compete a la Dirección General de Salud Animal, así como a las Delegaciones de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales.

#### 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma se deben consultar las siguientes normas oficiales mexicanas:

2.1. NOM-003-ZOO-1994, Criterios para la operación de laboratorios de pruebas aprobados en materia zoonosanitaria.

2.2. NOM-029-ZOO-1995, Características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorios de pruebas y/o análisis en materia zoonosanitaria.

2.3. NOM-033-ZOO-1995, Sacrificio humanitario de los animales domésticos y silvestres.

2.4. NOM-046-ZOO-1995, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

2.5. NOM-051-ZOO-1995, Trato humanitario en la movilización de animales.

2.6. NOM-087-ECOL-1995, Que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica.

2.7. NOM-008-SCFI-1993, Norma Oficial Mexicana. Sistema General de Unidades de Medida.

2.8. NOM-018-STPS-1993, Relativa a los requerimientos y características de los servicios de regaderas, vestidores y casilleros en los centros de trabajo.

2.9. NOM-028-STPS-1994, Seguridad-Código de colores para la identificación de fluidos conducidos en tuberías.

### 3. Definiciones y abreviaturas

Para efectos de la presente Norma, se entiende por:

3.1. Ad-libitum: A libre acceso.

3.2. Agentes biológicos: Cualquiera de los microorganismos de ciertas clasificaciones o cualquier sustancia tóxica derivada de organismos vivos que pueden producir muerte o enfermedad en el hombre, animales o plantas en desarrollo.

3.3. Agentes físicos: Objetos o estructuras inanimadas o estados de la materia capaces de producir cambios fisiológicos.

3.4. Agentes químicos: Sustancias que producen efectos letales, lesivos o irritantes.

3.5. Alergias: Extrema reactividad de los organismos vivos a exposiciones subsecuentes de ciertos antígenos derivados de diversas sustancias químicas o desechos animales.

3.6. Analgésico: Fármaco que disminuye o suprime el dolor.

3.7. Anestésico: Fármaco que causa la parcial o total ausencia de sensibilidad.

3.8. Animales axénicos: Aquellos que son libres de microorganismos demostrables.

3.9. Animal de laboratorio: Animal usado en la investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza.

3.10. Animales gnotobióticos: Aquellos que están completamente libres de agentes patógenos o que pueden hospedar uno o más microorganismos claramente identificados.

3.11. Animal neonato: Todo animal recién nacido hasta que se vale por sí mismo.

3.12. Animales SPF: Aquellos que están libres de patógenos específicos para la especie.

--	--

3.13. Asepsia: Métodos o procedimientos que impiden o evitan el acceso de gérmenes patógenos o infecciosos.

3.14. Bienestar: Estado de satisfacción de las condiciones biológicas, ambientales y psicológicas que requiere un animal para desarrollarse, vivir sano y expresar su conducta normal como animal de laboratorio.

3.15. Bioseguridad: Conjunto de métodos, técnicas, aparatos e instalaciones destinados a salvaguardar la salud y la vida de las personas, los animales de laboratorio y proteger el medio ambiente.

3.16. Bioterio: Conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

3.17. Capacitación: Acción y efecto de enseñar o habilitar a las personas para el cuidado y la utilización correcta de los animales de laboratorio.

3.18. Carnívoro: Aquellos mamíferos euterios, terrestres, tetrápodos que pueden alimentarse de carne, carroña, y aún ser omnívoros.

3.19. Comité: Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.

3.20. CONASAG: Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria.

3.21. Confinamiento o encierro primario: Estructura física que limita los movimientos de desplazamiento de los animales de laboratorio y define su hábitat inmediato bajo condiciones normales de bioterio.

3.22. Cuarentena: Periodo de aislamiento al que se someten los animales de laboratorio, en un lugar específico, con el fin de conocer su estado de salud.

3.23. Desinfección: Procedimiento destinado a destruir los agentes patógenos para los animales y el ser humano, que se aplica a los locales, vehículos, así como a los implementos que sean utilizados en los establecimientos. Se debe efectuar posterior a la limpieza.

3.24. Dirección: Dirección General de Salud Animal.

3.25. Eutanasia: Procedimiento humanitario empleado para terminar con la vida de los animales de laboratorio, sin producirles dolor, angustia o sufrimiento.

3.26. Estrés: Reacción de los organismos vivos a diversos estímulos adversos, internos o externos, que tienden a alterar el equilibrio psicológico y fisiológico de un animal, a través de su exposición a condiciones extremas.

3.27. Médico Veterinario certificado: Profesional con reconocimiento válido y vigente, otorgado por un consejo de certificación nacional a través de la evaluación objetiva de sus conocimientos, habilidades, destrezas, valores y actitudes en el área específica de

la ciencia de los animales de laboratorio. Dicho consejo debe estar acreditado por la autoridad que corresponda.

3.28. Médico Veterinario responsable: Profesional aprobado por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación como coadyuvante en las funciones de asistencia técnica y capacitación zoonosanitaria de los productores.

3.29. Médico Veterinario Zootecnista: Profesional con cédula expedida por la Dirección General de Profesiones de la Secretaría de Educación Pública.

3.30. Salud ocupacional: Estado de salud, relacionada a la ocupación laboral del individuo.

3.31. Sedante: Agente depresor del sistema nervioso central capaz de abolir estados de irritabilidad o excitación en un animal.

3.32. Secretaría: La Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

3.33. Tranquilizante: Fármaco capaz de abolir la ansiedad e inducir sedación.

3.34. Zoonosis: Denominación genérica de las enfermedades infecciosas de los animales que pueden ser transmitidas al hombre.

#### 4. Disposiciones generales

##### 4.1. Manifestación del tipo de bioterio.

4.1.1. Toda persona física o moral que aloje, produzca, utilice o distribuya animales de laboratorio con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, debe dar aviso de inicio de funcionamiento a la Secretaría a través de la CONASAG, proporcionando su nombre y el domicilio del establecimiento correspondiente, así como la referencia de lo que maneje o elabore, dentro de los primeros 15 días naturales siguientes a la apertura del mismo. Para el caso de aquellos establecimientos que ya estén en operación, deben dar aviso 15 días naturales a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Norma.

4.1.2. Toda entidad con aviso de inicio de funcionamiento ante la Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria, debe entregar un informe anual de actividades, de acuerdo con el Apéndice A (Normativo), especificando con toda veracidad el tipo de instalaciones con que cuenta de acuerdo con la descripción de tipos de bioterio clasificados con base en esta Norma.

##### 4.2. Responsables del cumplimiento de esta Norma en la institución.

--	--

4.2.1. Todos los bioterios independientemente de su tipo tienen que designar como personas encargadas del cumplimiento de la Norma a:

- a) Un Médico Veterinario responsable, que estará adscrito tiempo completo o tiempo parcial dependiendo del tamaño y las necesidades del bioterio.
- b) Un responsable administrativo que será el director o la persona que éste designe para estos fines.

La institución debe asegurar los servicios médicos veterinarios a cualquier hora del día y de la semana para garantizar la salud y bienestar de los animales.

4.2.2. Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.

Cuando una institución se encuentre en la categoría b (uso en investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza) o bien en la clasificación c (mixtos), debe conformar un Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio de carácter institucional.

4.2.2.1. La responsabilidad de la creación del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio recae sobre el director o titular respectivo de la institución involucrada.

4.2.2.2. Inclusión de sus Miembros. Los miembros del Comité deben incluir:

- a) Un Médico Veterinario titulado con experiencia comprobable en la medicina y ciencia de los animales de laboratorio.
- b) Un investigador de alta jerarquía de la propia institución con experiencia comprobable en el manejo de animales de laboratorio.
- c) Otras personas de acuerdo con las necesidades propias de la institución.

4.2.2.3. Función del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Su función principal es la de asegurar la existencia de un mecanismo institucional encargado de revisar que el cuidado y uso de los animales de laboratorio con propósitos de investigación, pruebas y/o enseñanza, sea de manera apropiada y humanitaria.

Las funciones del Comité deben especificarse en un Manual de Organización y Procedimientos.

4.2.2.4. Atribuciones del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Serán atribuciones del Comité las siguientes:

- a) Debe reunirse regularmente y realizar un informe anual acerca del estado que guarda el cuidado y uso de los animales de laboratorio en su institución mismo que entregará tanto a las autoridades de la Secretaría como a las propias de la institución.

b) Verificar las normas y guías establecidas para el cuidado y uso de los animales de laboratorio según sus propias necesidades institucionales.

c) Evaluar y aprobar los protocolos de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas y enseñanza, que impliquen el uso de animales de acuerdo con los lineamientos expuestos en el Apéndice B (Normativo).

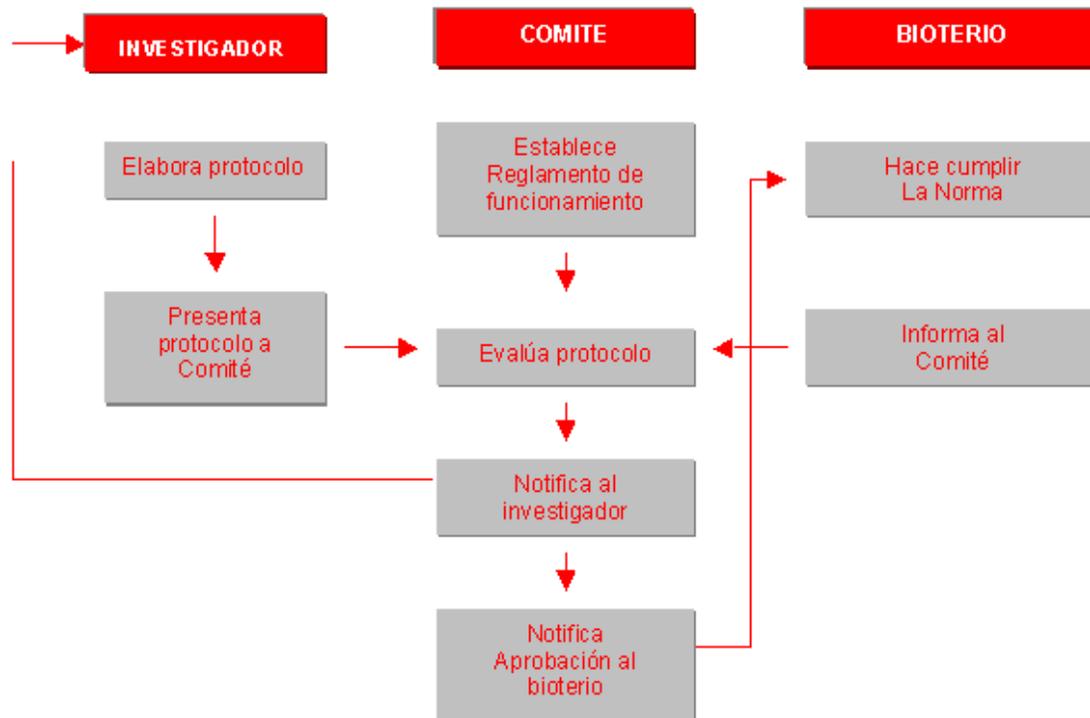
d) Tener autoridad para detener procedimientos relacionados con el uso de los animales, si no cumple con el procedimiento aprobado por el Comité y someter a eutanasia a aquellos animales en los que el dolor/sufrimiento no puede ser aliviado.

e) Resolver situaciones imprevistas no consideradas en la presente Norma.

f) Otras funciones de acuerdo a las necesidades establecidas por la Secretaría.

Las atribuciones del Comité deben especificarse en un Manual de Organización y Procedimientos.

#### 4.2.2.5. Esquema de Funcionamiento del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.



#### 4.3. Perfil del personal técnico involucrado en la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

--	--

#### 4.3.1. Personal técnico.

##### 4.3.1.1. Auxiliar de técnico de bioterio.

Personal capacitado y preferentemente certificado para realizar los procesos de atención diaria de los animales de laboratorio (alimentación, limpieza, inmovilización física) con capacidad para comprender su responsabilidad en el equipo de investigación, así como los aspectos éticos y legales relacionados con el uso de los animales de laboratorio. Asimismo, debe ser capaz de identificar signos de enfermedad, conducta anormal, dolor y sufrimiento.

Efectúa actividades como: limpieza de los animales, limpieza y descontaminación de cuartos, equipo y materiales del bioterio, proporciona alimento, registra las condiciones ambientales, sujeta y sexa animales, identifica y anota datos básicos en los registros, entre otras.

##### 4.3.1.2. Técnico de bioterio.

Personal capacitado y preferentemente certificado para realizar además de los procesos del auxiliar técnico, los relacionados con el cuidado, producción y manejo experimental básico de los animales de laboratorio. Cuenta con conocimientos de anatomía y fisiología de los animales de laboratorio, así como principios de anestesia.

Efectúa actividades de esterilización de equipo y materiales, inmoviliza, toma muestras y administra sustancias y tratamientos bajo indicación del médico veterinario o del investigador, registra los datos reproductivos de la colonia y revisa las actividades del auxiliar técnico.

##### 4.3.1.3. Tecnólogo o supervisor técnico.

Personal capacitado y preferentemente certificado para realizar procesos descritos en las posiciones anteriores (auxiliar y técnico) y los procesos administrativos y de supervisión media relacionados con la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. El Médico Veterinario responsable del bioterio supervisará dichas actividades. Debe poseer destreza para desarrollar conceptos, habilidades para el manejo de personal y habilidad técnica, pensamiento crítico y capacidad para identificar y resolver problemas.

Realiza actividades como: suministro de dietas, limpieza y uso de equipo especial, manejo de técnicas experimentales y tratamientos especiales, entrenamiento de auxiliares y técnicos, control de insumos, entrega de animales y equipo, entre otras.

#### 4.3.2. Usuarios dentro de la institución.

Es una obligación de la institución donde se realiza investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, con animales de laboratorio, asegurar que el personal profesional, técnico y estudiantil, esté capacitado para realizar los procedimientos con animales de laboratorio.

#### 4.4. Obtención de animales.

Todos los animales deben adquirirse conforme a los preceptos jurídicos aplicables tanto a las instituciones como a los particulares que reciben o negocian con animales. Se debe promover invariablemente que todas las transacciones que involucren la adquisición de animales se conduzcan legalmente.

Los animales suministrados por los comerciantes o instituciones públicas con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, deben acompañarse de información que describa el estatus microbiológico y genético de sus colonias o de animales individuales. Criterios similares se deben aplicar para aquellos transferidos de otras instituciones o incluso dentro de la misma institución.

Todos los traslados de animales incluyendo aquellos dentro de la misma institución deben ser planeados para minimizar el tiempo de traslado, el riesgo de zoonosis y antropozoonosis; además, los animales deben ser protegidos contra condiciones climáticas extremas o sofocación debido al transporte en cajas cerradas, en cajuelas de automóviles o similares. Se debe evitar el hacinamiento, brindar agua y alimento cuando esté indicado y protegerlos contra traumatismos. El estrés debe reducirse al mínimo atendiendo a las recomendaciones mencionadas.

Todo embarque de animales independientemente de su origen (centros de control canino, instituciones o comerciantes establecidos), debe ser revisado por el Médico Veterinario Zootecnista, con el fin de comprobar el cumplimiento de las especificaciones de adquisición y la ausencia de signos clínicos de enfermedad, debiéndose establecer a juicio profesional los procedimientos de cuarentena y estabilización de acuerdo a la especie y circunstancias. Es importante la estricta coordinación entre el personal que solicita y el que recibe los animales, así como el que está a cargo de su cuidado diario, para asegurar su recepción apropiada y la disponibilidad de instalaciones para su alojamiento.

#### 4.5. Certificado de salud y calidad.

4.5.1. Todos los animales adquiridos por compra, donación o intercambio deben ir acompañados de documentos que establezcan las condiciones de salud y calidad en que se produjeron, criaron y mantuvieron hasta antes de su embarque o salida del lugar de origen.

4.5.2. Se debe llenar un formato que contenga la siguiente información:

a) Nombre, dirección y razón social del proveedor.

b) Número de expediente que se otorga por la notificación de aviso de funcionamiento.

--	--

- c) Especie animal a la que se refiere el certificado.
- d) Raza, cepa.
- e) Cantidad total de animales.
- f) Sexo, indicando la cantidad de cada uno.
- g) Fecha de nacimiento, cuando se conozca.
- h) Pruebas de laboratorio y/o gabinete, incluyendo fecha de la última realización para determinar el estado microbiológico cuando se requiera.
- i) Nombre y firma del Médico Veterinario Zootecnista certificado en animales de laboratorio que avala el certificado.

#### 4.5.3. Salud animal.

- a) Todas las instituciones donde se alojen animales de laboratorio con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas y enseñanza, deberán implantar programas sanitarios para la prevención de enfermedades.
- b) Las cajas y jaulas se mantendrán limpias, secas y en condiciones ambientales aceptables.
- c) Todos los días se observarán los animales para detectar cambios de comportamiento, enfermedades, heridas o muerte.
- d) El agua suministrada a los animales debe ser potable y a libre acceso.

#### 4.6. Identificación y registro.

Toda operación de un bioterio debe contar con registros diversos para el adecuado control de sus poblaciones animales, ya sean colonias de producción o bien de animales bajo experimentación. Estos sistemas incluyen desde tarjetas de jaula individuales o colectivas, hasta hojas clínicas o impresos de computadora que auxilien al veterinario o investigador en dicha tarea. Ver cuadro número 1

Todos los métodos utilizados deben ser selectivos para cada especie animal o circunstancia, de aplicación rápida y de ser posible indoloros. De resultar invasivos, capaces de inducir molestias considerables al sujeto, deberán emplearse sustancias o fármacos sedantes o anestésicos a juicio veterinario.

Las marcas o diseños elegidos en cada caso deben ser acordes a la Norma, para su fácil identificación, en los programas de producción y uso de los animales de laboratorio.

Los métodos aceptables son los siguientes:

Las tarjetas.- Se colocan en las jaulas o cajas y los datos que en ella figuran corresponden a la identificación que llevan los animales que contienen. Se pueden asentar datos sobre la procedencia, método de reproducción, inoculaciones, cirugías a que han sido sometidos y el responsable del proyecto de investigación.

Marcas naturales.- Se consideran las características fenotípicas, siempre y cuando sean fácilmente detectables y sin posible confusión. Deben estar perfectamente identificadas en las fichas, mediante dibujos o señales particulares.

Colorantes o tinturas.- Sólo se recomiendan en casos de identificaciones temporales, en un tiempo no mayor de 20 días y usar colorantes que no sean tóxicos para los animales.

Perforaciones y muescas.- Estas se aplican en las orejas de ratas, ratones y porcinos principalmente, de acuerdo a un código preestablecido.

Aretes.- Se colocan en la(s) oreja(s) y pueden ser de plástico o bien de metal. En ellos se graban o insertan letras, números o una combinación de ambos para facilitar la identificación.

Tatuaje.- Es aplicable en diversas partes del cuerpo del animal de acuerdo con la especie.

Collares.- Lo más importante a tener en cuenta es que los dispositivos de ajuste sean cómodos y sobre todo que contengan los distintivos con los datos de identificación. Se utilizan preferentemente en perros, gatos y primates no humanos.

Transmisores subcutáneos.- Este sistema se puede aplicar a todas las especies señaladas en esta Norma.

Específicamente en este trabajo se valorará histológicamente el grado de contractura capsular en implante de silicon debajo de la glándula mamaria abdominal de las ratas y el uso de un medicamento antiadherente tisular, lo cual no se ha hecho en la práctica clínica en humanos.

Los experimentos con animales tienen su fundamento en el hecho de considerar a otras especies animales como modelos en miniatura de los problemas humanos.

En gran medida, gracias a la investigación en animales los científicos han descubierto maneras de sanar enfermedades y prolongar la vida humana. Por ejemplo, la creación

--	--

de vacunas , desarrollo de trasplantes de órganos, transfusiones sanguíneas, diálisis renal, técnicas quirúrgicas, el valor terapéutico de las medicinas modernas.

La mayoría de las enfermedades son complejas e involucran interacciones dinámicas entre sistemas moleculares y celulares que influyen el desarrollo del proceso de la enfermedad. Además , los estudios de las ptogénesis de las enfermedades en animales son una parte del proceso del conocimiento; generalmente , deben ser complementados con estudios clínicos, epidemiológicos e histológicos en humanos.

En efecto, en los códigos de ética para la investigación biomédica los ensayos con animales es una obligación. Según el código de Nuremberg, cualquier experimento hecho en seres humanos “debe ser diseñado y basado en los resultados de investigación animal”.

La Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 por la XIII Asamblea Médica Mundial y revisada en cinco ocasiones , cita también que la investigación médica en sujetos humanos “debe estar basada en pruebas de laboratorio adecuadamente realizadas y en experimentación con animales “.

Las ventajas del ratón sobre otros animales experimentales incluyen la posibilidad de manipular la información genética nueva dentro de la célula y trasmitirla a la línea germinal . Por otro lado , el ratón tiene un ciclo reproductivo muy corto con tamaño de camadas grandes ; es un animal pequeño , manejable, resistente, bien caracterizado en cuanto a su biología y muy usado en los laboratorios. Es relativamente barato en comparación con otros animales experimentales y su mantenimiento , aun en condiciones de alta seguridad , es relativamente sencillo.

Entre las preocupaciones éticas que ha desarrollado el ser humano esta el amor a la naturaleza , la defensa medioambiental, la preocupación de la biodiversidad y la bioseguridad. La ciencia nos enseña el valor de la preservación de las especies biológicas y de la integridad de los ecosistemas. Por otra parte desde el punto de vista bioético , los animales no son, por sí mismos , sujetos de derechos ni de responsabilidades , pero las personas sí tenemos responsabilidades hacia ellos: os animales no son sujetos morales pero sí objetos morales. Se aducen los siguientes rasgos con potencial de sustrato moral: son seres sensibles, con capacidades cognitivas, capacidad para mejorar, sociabilidad y posesión de una vida .(15)

Bajo otro punto de vista se considera que toda investigación con animales supone un dilema moral: mientras el uso de animales es necesario para ajustarse al imperativo de curar y prevenir enfermedades, también implica que a estos se les trata en formas que son moralmente equivocadas, por lo que buscar formas de reemplazar y reducir el número de animales y disminuir su sufrimiento se constituye en una prioridad.

Debido a que el dolor es un estado de conciencia y como tal, nunca puede ser observado, se hace difícil definirlo en los animales. Aunque no se ha podido esclarecer si la percepción consciente del dolor está presente en otros organismos, en ellos también se manifiestan casi todas las señales externas que ayudan a deducirlo para el ser humano, tales como cambios de conducta, contorsiones, quejas, intentos por evitar la fuente de daño e, incluso trastornos fisiológicos como elevación inicial de la presión en la sangre, pupilas dilatadas, transpiración, pulso agitado y, si el estímulo continúa, caída de la presión sanguínea. Por esto, en nuestro estudio las ratas utilizadas serán anestesiadas con la dosis apropiadas de ketamina y dosis de analgesia en el día postquirúrgico.

Todos los animales serán tratados de acuerdo a las normas para el uso de los animales de laboratorio de México y la Guide for the Care and Use of laboratory Animals de los Estados Unidos.

Muchos de los animales en estudio deben ser “eutanzados” con el fin de obtener tejidos para una evaluación patológica y para uso de pruebas in vitro. Los animales utilizados en experimentos de los que no se requieren tejidos para una evaluación patológica podrían tomar parte en experimentos adicionales; sin embargo, excepto en raras circunstancias, las regulaciones no permiten que un animal sea usado en más de un gran procedimiento quirúrgico y en esos casos se recurre a la eutanasia. Aunque se busquen métodos que no causen dolor, participar en experimentos supone para el animal su muerte segura. (16)

El bioterio del Hospital Central Sur se encuentra controlado y regulado por las leyes federales, incluyendo el Acta del Bienestar de los Animales, que regula la eliminación y

--	--

reducción del dolor así como otros aspectos del cuidado, tales como hacinamiento, alimentación, ejercicio y bienestar psicológico.

Se aplicará la regla de las tres "R", ya que la experimentación con animales debe ser afrontada intentando minimizar los daños y sufrimientos que se infligen a los animales y sólo producir estos daños cuando hay una causa proporcionada. Por analizar desde el punto de vista ético cómo se llega a esta consecuencia, tendríamos que la acción pretende un fin bueno (la ayuda al hombre), realiza algo que es correcto (la investigación) pero con el efecto indeseable de producir daño a los animales de experimentación (que no es querido directamente, sino sólo tolerado). Dado que este efecto tolerado es proporcionado con lo que se intenta, la actuación sería éticamente correcta. Como es obvio, aunque esté justificado producir algún daño a los animales, siempre será preferible que este daño no exista o sea el menor posible, pues a fin de cuentas, se produce voluntariamente (aunque no sea la intención que se pretende). De aquí se deriva la regla de tres R's, que es un teorema obligado en la experimentación animal, que pretende reducir esos daños colaterales a los animales. La primera R se refiere a reemplazar, es decir sustituir los animales de laboratorio por equivalentes. En segundo lugar, se trataría de reducir el número de animales empleados en la investigación. Es necesario hacer un cálculo inverso de muestra: a partir del número de resultados que precisamos, lo cual depende del tipo de cálculo estadístico que queremos realizar; teniendo en cuenta la mortalidad que implica el procedimiento. Por último, la tercera R, se refiere a refinar. Con este término, se engloban los procedimientos que pretenden minimizar el sufrimiento o la ansiedad de los animales empleados en la experimentación, o los que cambian una especie por otra con menor capacidad sensitiva. Aunque ya vimos que la causa principal del respeto a los animales radica en el respeto a la dignidad humana del experimentador.

Por enumerar algunos puntos que se tendrán en cuenta en la investigación

Empleo de equipamiento adecuado (que no someta al animal a molestias innecesarias) y entrenamiento y experiencia correctos de los experimentadores (que sepan reconocer y paliar los efectos adversos del experimento que se observen en los animales).

Empleo de animales más bajos en la escala filogenética, que pueden experimentar menos el dolor o las molestias, es decir, que tengan una sensibilidad más primitiva

Empleo de animales expresamente criados en cautividad para experimentación: cabe suponer que estos animales experimentan menos molestia psicológica al verse en cautividad, pues no han vivido en su medio silvestre.

Procedimientos de estabulación adecuados a cada especie animal, que permitan un comportamiento como el que suele observarse espontáneamente en su especie: espacio ( no mas de cinco ratas por jaula ), temperatura, objetos , etc.

Examinar críticamente los procedimientos elegidos y , dentro del empleo de animales que se haya visto imprescindible, seleccionar las alternativas que causen menos dolor, molestias o ansiedad. (17)

Prever un procedimiento indoloro de eutanasia al termino de ocho semanas.

Disminuir los efectos secundarios de los procedimientos empleados mediante anestesia, analgesia postoperatoria.

### **Cronograma de actividades**

Agosto-Septiembre 2011	Colocacion de implantes de silicon
noviembre 2011	Sacrificio de Animales
Noviembre 2011 a Enero 2012	Análisis histológico
Enero del 2012	Análisis estadístico y presentación de tesis

--	--

## **Bibliografía**

- [1] Mathes . “Plastic Surgery” tomo 6 cap 118 pág 26-30
- [2] Baker JL Jr, : Classification of spherical contractures. Presented at the Aesthetic Breast Symposium , Scottsdale, Arizona 1975
- [3] Wyatt LE, Sinow J, Wollman JS, Sami DABS, Miller  
TA: The influence of time on human breast capsule histology: Smooth and textured silicone-surfaced implants.  
Plast Reconstr Surg 102:1922\_1931, 1998
- [4] Lemperle G, Exner K (1993) Effect of cortisone on capsular contracture in double lumen breast implants: ten years' experience.  
Aesthetic Plast Surg 17:317–323
- [5] Peters WJ, Pritzker K, Smith D, Fornasier V, HolmyardD, Lugowski S, Kamel M, Visram F: Capsular calcification associated with silicone breast implants:Incidence, determinants, and characterization. Ann Plast Surg 41:348\_360, 1998
- [6] Darouiche RO, Meade R, Mansouri MD, Netscher DT (2002)In vivo efficacy of antimicrobe-impregnated saline-filled silicone implants. Plast Reconstr Surg 109:1352–1357
- [7] Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB (2003) The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna)in reducing capsular formation around implants in a rabbit model.  
Plast Reconstr Surg 112:1455–1461 discussion 1462–1463
- [8] Rudolph R, Abraham J (1980) Tissue effects of new siliconemammary-type implants in rabbits. Ann Plast Surg 4:14–20
- [9] N. Poepl, M.D., S. Schreml, M.D., F. Lichtenegger, M.D., A. Lenich, M.D., M. Eisenmann-Klein, M.D., andL. Prantl, M.D. Does the Surface Structure of Implants Have an Impact on the Formation of a Capsular Contracture?

Aesth. Plast. Surg. 31:133\_139, 2007

[10] Georgia-Alexandra Spyropoulou • Apostolos Papalois • Anna Batistatou • Michalis Doukas • Dimosthenis Tsoutsos Can the Use of Hyaluronidase Reduce Capsule Formation? Aesth Plast Surg DOI 10.1007/s00266-011-9687,

[11] Erol Benlier Æ Yasin Unal Æ Ufuk Usta Æ Husamettin Top Æ Ahmet C. Aygit. Effect of Verapamil on Reduction of Peri-implant Capsular Thickness Aesth Plast Surg (2009) 33:570–575

[12] Georgia-Alexandra Spyropoulou • Apostolos Papalois • Anna Batistatou • Michalis Doukas. Can the Use of Hyaluronidase Reduce Capsule Formation? Aesth Plast Surg DOI 10.1007/s00266-011-9687-y

[13] Lundorf P, J Donnez, M Korell, AJ Audeburt, K Block y GS diZerega. 2005. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynecological surgery by laparoscopy in Europe. Human Reproduction. Vol. .20: 2, págs. 514-520.

[14]. Young P, A Johns, C Templeman, C Witz, B Webster, R Ferland, M Diamond, K Block y GS diZerega. 2005. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: A Pilot Study. Fertility and Sterility. Vol. 84:5,págs. 1450-1456

(15) Ética de la Investigación en modelos animales de Enfermedades Huamanas. Eduardo Rodríguez Yunta. Acta Bioethica 2007; 13 (1)

(16)Estudios experimentales Intrioducción y concepto pág 61-77.

(17)Etica de la experimentación animal. Directrices legales y éticas contemporáneas.

Antonio Pardo Caballos. Departamento de Humanidades Biomédicas Universidad de Navarra .

