

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3



“Efecto del dióxido de cloro en la prevención de la formación de adherencias en cirugía pélvica.”

TESIS

Que para obtener el título de Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Presenta

Dr. José Mancera Andrade

Asesores

Dra. Sara Morales Hernández

Acad. Dr. José Manuel Correa Rovelo

Dra. Guadalupe Cleva Villanueva López

MEXICO, DF.

JULIO DEL 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Alumno de la tesis: **Dr. José Mancera Andrade**

- ✓ Médico Residente de 4º año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia.
- ✓ Domicilio: Rincón del Sur no. 74, bosque Residencial del Sur, Xochimilco, CP 16010.
- ✓ Teléfono: (55) 56-75-95-86
- ✓ Correo electrónico: drjosemancera@hotmail.com
- ✓ Matrícula IMSS: 99358302

Asesores:

Dra. Sara Morales Hernández¹

Ginecología y Obstetricia
Jefe del departamento clínico de Perinatología

Acad. Dr. José Manuel Correa Rovelo²

Cirujano de Colon y Recto.
Doctor en Investigación Médica
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Cirugía General, Fundación Clínica Médica Sur, A.C.
Académico de número, Academia Mexicana de Cirugía
Ex - Presidente del Consejo Mexicano de Especialistas en Enfermedades del Colon y del Recto.

Dra. Guadalupe Cleva Villanueva López³

*Escuela Superior de Medicina, IPN Posgrado e Investigación
Coordinadora del Doctorado en Investigación en Medicina.*

Sedes:

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstétrica No. 3
Centro Médico Nacional La Raza
Escuela Superior de Medicina Instituto Politécnico Nacional
Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle

1 Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia N 3 Centro Médico Nacional La Raza. Av Vallejo 266 y 270, Colonia La Raza, Azcapotzalco Distrito Federal drmorales@yahoo.com.mx

2 Hospital Médica Sur. Dirección de Cirugía, Puente de Piedra 150. Col Toriello Guerra Tlalpan México DF C.P.14050 jcorrea@medicasur.org.mx 5424 72 94

3 Escuela Superior de Medicina. Dpto. Posgrado e Investigación. Laboratorio de Estrés Oxidativo. Plan de San Luis y Salvador Díaz Mirón S/N, Colonia Casco de Santo Tomás. Tel. ofna. 5255 5729 6000 ext 62794. Email: villanuevacleva3@gmail.com, cleva_villanueva@yahoo.com.mx

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dra. Sara Morales Hernández

Asesor Clínico

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de la División de Enseñanza e Investigación en Salud

UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez

Jefe de la División de Investigación en Salud

UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS

Acad. Dr. José Manuel Correa Roveló

Asesor de Investigación

Dra. Guadalupe Cleva Villanueva López

Asesor de Investigación

AGRADECIMIENTOS

Quiero resaltar de manera importante a la **Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle**, a la Dra. María Guadalupe Castro Martínez, Jefe de Posgrado y al Dr. Ernesto Vertiz Chavez, Coordinador de Laboratorios e Investigación, por confiar en este proyecto y por brindarme todos los recursos materiales (bioterio, quirófanos, medicamentos y animales de experimentación) para la realización del mismo.

Al **Dr. Pedro Gómez Romero**, Medico Pasante de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, por todo su apoyo y disposición incondicional.

DEDICATORIAS

A mis padres José y María Magdalena de quienes he recibido su apoyo incondicional desde que decidí iniciar mi carrera profesional en Medicina, porque nunca me han dejado caer y me han enseñado a más importante de mi vida que es nunca rendirme por muy difícil que sean las adversidades que se presenten todas tienen solución si pongo mi voluntad y fe en Dios.

A mi esposa Arirán por iniciar conmigo este difícil camino que es la residencia, a su paciencia franciscana para tolerar mi mal carácter cuando las desveladas y el cansancio hacían merma de mi persona, y sobre todo por estar siempre ahí para alentarme a seguir adelante, sin importar lo difícil que parezcan las cosas. Gracias amor por estar conmigo!

A mis hijas Karol, Irune y Regina, que son mi motor en esta vida para seguir adelante, les pido una disculpa por las horas de tiempo que me ausente para concluir mi formación, al mismo tiempo doy gracias a Dios porque me enseñó que no hay muestra de amor más grande de parte de ustedes, que el de regalarme una sonrisa al verme llegar a su lado.

A mis hermanos Iván y Francisco que siempre me han apoyado en todos los aspectos de mi vida.

A mis suegros Délmar Roberto y María Angélica y mis cuñados Denny y Délmar Jair, por permitirme formar parte de su familia, por aprender a entender mi profesión y apoyarme siempre en todo para salir adelante.

A mi maestro el Dr. José Manuel Correa Rovelo, quien me adoptó desde que egrese de la carrera, marcándome el camino de la excelencia en mi profesión como médico, así como el transmitirle su gran pasión por la medicina y a tratar con amor, paciencia y honestidad a cada uno de mis pacientes. Pero sobre todo la lección más grande que me enseñó es la voluntad de Dios que con su ayuda cura a los enfermos, que nosotros solo ponemos las vendas y los hilos.

A la Dra. Sara Morales por enseñarme a disfrutar del apasionante mundo de la obstetricia y confiar en mí para la realización de este proyecto

A la Dra. Cleva Villanueva por confiar en mí para realizar este proyecto y por lo que en materia de investigación me ha enseñado..

INDICE

Página.

1.	INTRODUCCION.....	7
1.1	ANTECEDENTES.....	7
1.2	ADHERENCIAS ABDOMINALES.....	9
1.3	PREVENCION DE ADHERENCIAS.....	12
1.4	AGENTE EN INVESTIGACION.....	16
1.5	POSIBLE EFECTO DEL DIOXIDO DE CLORO.....	19
1.6	DATOS PRECLÍNICOS.....	20
2.	HIPÓTESIS.....	21
3.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	21
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	21
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	21
4.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
4.1	DISEÑO GENERAL.....	21
4.3	MEDIDAS DE ESTIMACIÓN DE LA EFICACIA.....	21
4.4	MEDIDAS DE ESTIMACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	22
5.	SELECCIÓN Y ELIMINACIÓN DE PACIENTES.....	22
5.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
5.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
5.3	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	23
5.4	RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.....	23
6.	METODOLOGIA.....	23
6.1	DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA PRIMER INTERVENCIÓN.....	24
6.2	DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA SEGUNDA INTERVENCIÓN.....	25
7.	TRATAMIENTO EN ESTUDIO.....	30
7.1	DESCRIPCIÓN.....	30
7.2	POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.....	30
7.3	MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN.....	30
7.4	MÉTODO PARA GARANTIZAR EL DOBLE CIEGO.....	30
7.5	REEMPLAZO DE BOTELLAS.....	31
7.6	PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.....	31
8.	MÉTODO ESTADÍSTICO.....	31
8.1	DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	31
8.2	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	31
8.3	PRUEBAS ESTADÍSTICAS.....	31
9.	RESULTADOS.....	32
10.	DISCUSION.....	43
11.	CONCLUSIONES.....	46
12.	REFERENCIAS.....	49

INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

Las adherencias Intra-abdominales se definen como bandas de tejido cicatrizal que se forman entre las asas del intestino y la pared abdominal. (1,2,3). Un factor importante en el espectro de la formación de adherencias, es el tipo de procedimiento quirúrgico realizado. Hasta el 93% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal desarrollan adherencias (3); la sintomatología puede variar desde nada (asintomática) hasta dolor abdominal, dolor pélvico crónico e infertilidad (en mujeres) y obstrucción intestinal mecánica (1,2,3,4). Las intervenciones quirúrgicas que con mayor frecuencia se asocian a obstrucción intestinal por adherencias son aquellas en las que se encuentran involucradas las estructuras del compartimento inframesocólico y especialmente la región pélvica; tales como los procedimientos colorrectales y ginecológicos. (2,3,4,5). Un estudio realizado por Menzies y Ellis reportaron que alrededor del 20% de las obstrucciones intestinales ocasionadas por adherencias se producen dentro de 30 días después de una laparotomía, un 20% ocurren entre el 1 mes y 12 meses después de la operación, otro 20% tienden a ocurrir entre 1 y 5 años después de la operación, y el resto (~ 40%) se producen después de 5 años posteriores a la operación (6).

La obstrucción intestinal producida por adherencias generalmente requiere un nuevo procedimiento quirúrgico en el que se limpian las adherencias (adherenciólisis) para liberar el intestino. Hasta el 53% de los pacientes sometidos a adherenciólisis desarrollan nuevamente adherencias posquirúrgicas. No se puede predecir qué paciente formará adherencias posquirúrgicas ni la gravedad con la que las desarrollarán (7).

La cirugía ginecológica tiene un alto riesgo de formación de adherencias, dentro de los diversos procedimientos quirúrgicos que se realizan en ginecología y obstetricia; el parto por cesárea representa en la actualidad la vía de nacimiento más frecuente a nivel mundial. En 1985 la Organización Mundial de la Salud estableció en un 15% como la cifra más alta aceptable de cesáreas (8). En los Estados Unidos en el año de 1970, la tasa de cesáreas fue de

aproximadamente 5%. Para el año 2004 había alcanzado el 29,1%, cifra ha seguido en aumento hasta más del 32% en 2007(9). La tasa máxima de partos por cesárea en los EE.UU. alcanzó el 32,9% de todos los nacimientos en el 2009. Estadísticamente después de 12 años de aumentos consecutivos, la tasa de parto por cesárea se mantuvo sin cambios desde el 2009 hasta 2011 (31,3%) (10).

El hecho de que casi un tercio de todos los bebés nacidos en los Estados Unidos son mediante cesárea es preocupante si consideramos que esto representa un incremento de la tasa de morbilidad materna, el cual es 2 veces más en comparación con el parto vaginal. Del mismo modo, el riesgo de rehospitalización es más del doble en una cesárea en comparación con parto vaginal (9,10,11).

El rápido aumento de la resolución del parto por cesárea se puede atribuir a 2 tendencias: un aumento en el número de cesárea de primera vez y un descenso importante del parto vaginal después de una cesárea con una tasa de partos posterior a una cesárea de < 10%, con un porcentaje de >90% de las mujeres que se someten a cesárea por primera vez tendrán una segunda cesárea en su embarazo posterior. Aunque las causas de incremento en el número de cesáreas de primera vez es poco clara, se cree que este aumento es debido a la petición de la paciente (cesárea electiva a petición de la paciente). (9,10,11)

En México los partos por cesárea se han incrementado de forma alarmante incluso el índice de cesáreas es mucho mayor que en Estados Unidos. La Norma Oficial Mexicana para la atención del embarazo, parto, puerperio y del recién nacido, emitida en 1995, propone un 20% de partos por cesárea en hospitales de tercer nivel y un 15% en los de segundo nivel. En la actualidad, algunos reportes en nuestro país muestran tasas mayores al 40% (12,13).

Durante el periodo 2005-2011 la Organización Mundial de la Salud reportó en México un porcentaje del 39% de nacimientos por cesárea en comparación con Estados Unidos quien reporta un 33 % de nacimientos por cesárea durante el mismo periodo (14).

A diferencia de Estados Unidos en nuestro país este incremento tiene como base múltiples factores entre ellos: los avances tecnológicos, cambios en los patrones culturales, aspectos profesionales y económicos y, por último, la práctica de una medicina a la defensiva por el temor a problemas legales (12,13,15)

Los partos por cesárea representan un subconjunto de laparotomías; empleando la sabiduría convencional, las cesáreas repetidas son a menudo más difíciles de realizar debido a la formación de adherencias que involucran la cavidad abdominal y el segmento uterino inferior retrasando el nacimiento del feto. El estudio realizado por Morales y col en 2011 (16) demostró que las adherencias se forman comúnmente después de un parto por cesárea y que esta incidencia aumenta con cada parto por cesárea subsecuente, generando un proceso adherencial más severo dependiendo el número de partos por cesárea realizadas en la paciente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el tiempo desde la incisión en la piel hasta el nacimiento, al comparar los procedimientos de repetición con los procedimientos primarios. El nacimiento del feto, se retrasó 5.6 minutos ante el antecedente de 1 parto anterior por cesárea; 8.5 minutos después de 2 cesáreas y 18.1 minutos durante el cuarto parto por cesárea. Durante las cesáreas no urgentes, los recién nacidos del estudio eran más propensos a tener un valor de **pH** bajo (<7,2) cuando nace por cesárea de repetición, en comparación con los casos de una primera cesárea, así como la disminución en la puntuación de Apgar al minuto. Se sugirió que ambos hallazgos eran debido a la exposición más larga a los efectos de la anestesia. (16, 17)

1.2 ADHERENCIAS ABDOMINALES

Las adherencias han sido identificadas como la causa de dolor abdominal, pélvico crónico y estreñimiento desde finales del siglo XIX. Durante este período, diversos médicos eran conscientes de que las adherencias son causadas por el antecedente de una cirugía previa y que la causa probable era un agente bacteriológico.

Los actuales avances en la medicina en relación al estudio del entorno molecular del peritoneo y de los diversos mecanismos que entran en juego durante la formación de adherencias han descartado la teoría bacteriológica como causa principal en la formación de las mismas. Sin embargo, muchas teorías actuales incluyen la isquemia, alteraciones inmunológicas, el trauma quirúrgico, el manejo técnico de los tejidos, la hemorragia, los cuerpos extraños y la inflamación como las principales líneas de investigación. La vía fibrinolítica que se produce en la cavidad abdominal después de la cirugía ha sido objeto de investigación desde 1965 y sigue siendo ampliamente estudiado (18, 4, 1).

El peritoneo se compone de células mesoteliales que responden a un traumatismo inducido quirúrgicamente en los tejidos, ante la isquemia y la infección. Esta respuesta inicial implica la migración y la activación de los macrófagos peritoneales; así como la activación y migración de los fibroblastos, las plaquetas y moléculas quimio atrayentes tales como la trombina y la plasmina que forman parte de las células encargadas de la restauración funcional y curación del peritoneo (1,4,19,20).

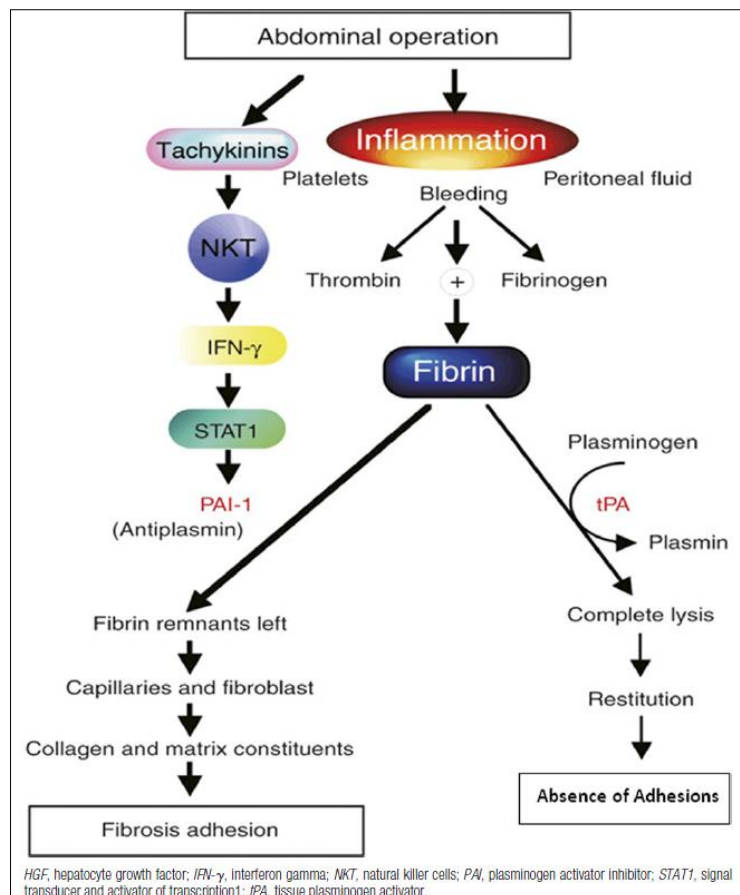
La lesión vascular desencadena la activación de las células endoteliales las cuales favorecen la acumulación de fibrinógeno y liberación de quimiocinas inflamatorias y a los macrófagos peritoneales residentes los cuales migran al tejido linfoide gastrointestinal donde se expresa el receptor P-selectina el cual se une su glicoproteína ligando llamada P-selectina 1, que atrae y activa a otros macrófagos al sitio de la lesión. La liberación de histamina peritoneal (secundaria al trauma) favorece el reclutamiento de los mastocitos al sitio de la lesión, así como la presencia de quininas vasoactivas que aumentan la permeabilidad capilar. (4,20,19)

Esta respuesta ocasiona la formación de un exudado fibroso, en la capa serosa de las vísceras abdominales y hace que los órganos se adhieran entre sí. Este proceso puede ocurrir de 3 a 4 horas posteriores a la lesión inicial. El exudado proteico proporciona el andamiaje para la migración celular, formación de la matriz de fibrina así como su vía de activación (vía fibrinolítica). (1,4,19,20)

La fibrinólisis se produce a través de la interacción de activador tisular del plasminógeno y activador uroplasminógeno (uPA). Estas enzimas son responsables de la degradación de fibrina, que puede conducir a la resolución de las primeras bases de fibrina en las adherencias. Durante la homeostasis normal, inhibidores del activador de plasminógeno (IAP) 1 y 2 actúan para contrarrestar la degradación de fibrina. (4)

En una reparación anormal los inhibidores pueden predominar y condicionar la proliferación y organización de la matriz de fibrina así como la angiogénesis, una mayor afluencia de fibroblastos e incremento de la síntesis de colágeno condicionando la formación de adherencias (Figura 2). (1,4,20)

Figura 2. Componentes inmunológicos en la formación de adherencias



El punto cardinal en la investigación biomolecular en la formación de adherencias depende del estudio detallado de las vías moleculares que condicionan la formación de adherencias. Las líneas de investigación van en relación al factor de crecimiento β (TGF- β) por su efecto como citoquina profibrotica, el TGF- β 1 y 2 se localizan a nivel intraperitoneal en la superficie de los órganos, la isoforma 1 está asociada en la fibrosis del tejido. Además la disminución del TGF- β favorece la expresión de uPA y PAI-1, por lo tanto aumentando aún más la organización fibrótica. (21,22)

El papel de los macrófagos abdominales en la formación de adherencias continúa siendo una línea de investigación importante ya que diversos estudios han demostrado que los macrófagos peritoneales son las células predominantes en la formación de adherencias. Experimentos en ratones en lo que se disminuye su recuento de macrófagos previos a la intervención quirúrgica muestra una mayor formación de adherencias que los no manipulados. Esto se explica debido a que se produce una deficiencia de uPA, tPA y otras quimiocinas vitales secretadas por los macrófagos. Los macrófagos regulan la baja proliferación de fibroblastos en las primeras 48 horas (tiempo clave en el desarrollo de las adherencias) a través de la prostaglandina E2 y otros inhibidores del crecimiento de los fibroblastos, mientras que más adelante estimulan la proliferación de fibroblastos a través de la producción y liberación de TGF- β y la IL-1.(1,19,20,23)

1.3 PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS

1.3.1 *Principios quirúrgicos*

Se han propuesto diversos métodos para reducir la morbilidad relacionada con las adherencias. La técnica quirúrgica adecuada actualmente sigue siendo la base para obtener buenos resultados y reducir los riesgos. La manipulación cuidadosa de los tejidos, manteniéndolos húmedos, una hemostasia meticulosa, minimizar la isquemia y la desecación; y el uso de los instrumentos no traumáticos para reducir la lesión en la serosa juega un papel importante en la prevención de las adherencias. Evitar la contaminación peritoneal con

agentes infecciosos y cuerpos extraños son cuidados cruciales en la prevención de las adherencias (5,11,24).

Sin embargo, los partos por cesárea son procedimientos delicados, y que a menudo se asocian con sangre residual, exposición a la flora vaginal, y la desecación de las superficies peritoneales. Se han propuesto numerosas técnicas para reducir al mínimo el impacto negativo de las condiciones habitualmente observadas en las cesáreas. Algunos autores han abogado por mantener el útero en la cavidad peritoneal durante la expulsión de la placenta y la reparación de la incisión uterina. A pesar de que el hecho de no exteriorizar el útero puede resultar en una disminución de la posibilidad de presentar fiebre en el posoperatorio, no hay evidencia de que esta técnica reduzca la formación de adherencias (25).

Cierre del peritoneo

El cerrar la cavidad peritoneal ha sido objeto de debate durante más de 2 décadas, con numerosos informes contradictorios. Diversos autores concluyen que el cierre del peritoneo parietal y visceral se asocia a un mayor tiempo quirúrgico y mayor dolor posoperatorio.

El Cierre del peritoneo puede asociarse a un incremento en la formación de adherencias. En un estudio retrospectivo en 100 mujeres sometidas a cesárea de repetición, el cierre del peritoneo parietal y visceral se asoció con una tasa de adherencias dos veces más alta que en comparación con el las que no se realizó el cierre (28% vs 14%) (11).

En un meta-análisis realizado por Cheong et al, el no cerrar el peritoneo durante una cesárea produce un aumento significativo en la posibilidad de desarrollar adherencias en comparación con el cierre del peritoneo. El estudio concluyó que **el** no cerrar el peritoneo durante la realización de una cesárea aumenta significativamente las probabilidades de formar adherencias en comparación con el cierre (11). La disposición sobre si es mejor cerrar la cavidad peritoneal o no para evitar la formación de adherencias independientemente del tiempo quirúrgico; aun es difícil de determinar ya que aún faltan estudios que nos orienten a tomar una buena decisión. Es concepto del Autor y lo discutiré más adelante, que mientras

haya un cierre anatómico más ordenado en todos los componentes de la pared abdominal, éste será mejor con menor morbilidad y menores posibilidades de formar adherencias.

1.3.2 *Productos para la prevención de adherencias*

a) Farmacológicos

Existen numerosos productos en el mercado para la prevención de la formación de adherencias posquirúrgicas; estos productos se han extendido desde agentes que alteran la cascada de la formación de fibrina a aquellos que actúan como barreras físicas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la formación de adherencias es parte del proceso de curación y forma parte del equilibrio entre la formación y degradación de la fibrina.

Considerando lo anterior cualquier producto que es 100% eficaz en el bloqueo de depósitos de fibrina o la supresión de la función inmune evitaría no sólo la formación de adherencias si no también intervendría en la curación de la herida. Dentro de los fármacos empleados en un intento de alterar favorablemente el equilibrio entre los depósitos y la degradación de fibrina se han empleado los antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes y los corticosteroides; estos últimos proporcionan el mejor ejemplo en el desafío de lograr este equilibrio. A dosis altas no solo previenen la formación de adherencias sino que también interfieren con la cicatrización de heridas resultando en una respuesta inmune reducida ante la infección (11,26).

Actualmente existen una serie de terapias experimentales que están demostrando ser útiles en prevención de la formación de adherencias; estas incluyen la aplicación local de corticosteroides (26), el uso de antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (27,28), el activador tisular recombinante del plasminógeno (29), heparina de bajo peso molecular (30), el uso de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) (31), y otros productos que impiden la deposición de fibrina excesiva. Esta serie de compuestos que se dirigen a mediadores bioquímicos cruciales en la formación de adherencias han demostrado ser

prometedores en estudios preliminares, pero no hay datos o son pocos los datos sobre su uso durante la cesáreas.

b) Hidroflotación

El uso de soluciones para la prevención en la formación de adherencias se basa en el principio de que al dejar solución en cavidad abdominal permite que las estructuras intraabdominales floten y eviten el contacto entre ellas durante la cicatrización de la herida. Se han utilizado diversas sustancias que incluyen solución salina, lactato de Ringer, y soluciones hiperosmóticas con alto peso molecular con decepcionantes resultados. Un meta análisis de más de 250 estudios que abarcan 30 años de experiencia sugiere fuertemente que los cristaloides tenían poco beneficio para la prevención de adherencias postoperatorias (11).

c) Barreras.

Numerosos autores se han ocupado de estudiar las cualidades inherentes de las barreras empleadas para la prevención de adherencias. Los diversos estudios ha demostrados que estos métodos de barrera de cumplir con la siguientes características que incluyen: la separación efectiva del tejido, la vida media adecuada para cubrir la ventana crítica de 7 días tiempo de formación de las adherencias, la absorción y/o metabolismo, inmunológicamente inerte, y la eficacia ante la presencia de sangre. Una adecuada barrera para prevención de adherencias no debe comprometer la curación de heridas o promover el crecimiento bacteriano (11).

Una de estas barreras está elaborada a base de celulosa oxidada regenerada (ORC) conocida comercialmente como (Interceed Adhesion Barrier; Gynecare, una división de Ethicon, Somerville, NJ) ha estado en uso durante algún tiempo. La ORC se absorbe dentro de 28 días y se beneficia de la facilidad de uso sin necesidad de sutura. Según el distribuidor, este producto reduce la formación de adherencias cuando se aplica "después de una hemostasia meticulosa consistente con los principios de microcirugía" (32).

El requisito para la hemostasia completa es crucial para la eficacia de este producto y puede limitar su uso durante la operación cesárea. La información de prescripción indica que si el

producto entra en contacto con la sangre antes de completar el procedimiento, que debe ser desechado debido a la deposición de fibrina no se puede retirar por irrigación y puede promover la formación de adherencias. Es importante tener en cuenta que adherencias postoperatorias también pueden ser inducidas por ORC si los tejidos y estructuras adyacentes están coaptadas o unidas (es decir, tocando) por la membrana A, este producto no ha demostrado ser del todo eficaz para lo que se busca(11,32,33).

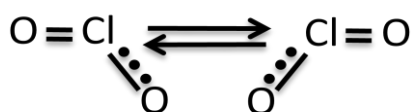
Seprafilm Adhesion Barrier (hialuronato de sodio y carboximetilcelulosa [HA-CMC]) (Genzyme Corp., Cambridge, MA) se compone de 2 polisacáridos aniónicos: hialuronato de sodio y carboximetilcelulosa. Ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes sometidos laparotomía abdominal o pélvica. Este producto se convierte en un gel hidratado de 24-48 horas después de la colocación y se reabsorbe lentamente dentro de 1 semana y se excreta en las 4 semanas. Se ha sugerido que el HA-CMC puede funcionar como una barrera biológica además de una barrera física, pero esto no se ha demostrado definitivamente (34).

La eficacia de este producto ha sido demostrada en numerosos entornos quirúrgicos, incluyendo la resección colorrectal y numerosos procedimientos oncológicos como la resección de tumores malignos ginecológicos (35,36).

La eficacia de HA-CMC no se ve afectada por la presencia de sangre. La capacidad de utilizar HA-CMC en la presencia de sangre residual puede ampliar su aplicabilidad potencial en la cirugía ginecológica y obstétrica.

1.4. AGENTE EN INVESTIGACIÓN

El dióxido de cloro (ClO_2) es uno de los óxidos de cloro que se han empleado como bactericidas y desinfectantes (37). El ClO_2 es un radical paramagnético cuya estructura es:



En donde el electrón desapareado se mueve de uno a otro oxígeno, lo que hace que la estructura corresponda a la de un radical libre estable. El ClO_2 se ha empleado como blanqueador de madera. Desde principios del siglo XX el ClO_2 se ha empleado como desinfectante y con este fin se usa para potabilizar el agua. En el período posterior al ataque terrorista del 11 de Septiembre de 2001, el ClO_2 se empleó para desinfectar áreas con probable contaminación con esporas de ántrax (38).

El ClO_2 sustituyó al cloro como desinfectante en el agua potable porque a diferencia del cloro, ClO_2 no da lugar a compuestos, trihalometanos como el cloroformo, que son potencialmente carcinógenos (39). Hace casi 20 años se hicieron diferentes estudios en ratas para determinar la toxicidad del ClO_2 administrado en el agua de beber. Se observó que después de 30 a 60 días de beber agua con ClO_2 a concentraciones de 100 ppm, había anemia y cambio de forma de los eritrocitos, lo que se atribuyó a disminución del glutatión y oxidación de la hemoglobina. La disminución en el glutatión de los eritrocitos tendió a disminuir con exposiciones más prolongadas por lo que se postuló que había tolerancia al efecto oxidante por aumento de la defensa antioxidante endógena (39). En hombres sanos se hizo un estudio en el que se les dio a beber agua con ClO_2 a razón de 5ppm en 500 ml al día; después de 12 semanas no se observaron cambios clínicos significativos (40).

Debido a que el ClO_2 se utiliza como agente bactericida en líquido de irrigación en consultorios dentales, se han hecho experimentos para evaluar su toxicidad en fibroblastos. En uno de esos experimentos se cultivaron fibroblastos gingivales que fueron incubados con una solución que contenía ClO_2 . Se observó que la dosis letal 50 (DL50, la que mata al 50% de las células) fue de 14.93%, tomando en cuenta el factor de dilución esta dosis corresponde a 4180 ppm (41). En otro estudio similar se observó que la DL50 era de 1080 ppm y que a concentraciones de 742 ppm el ClO_2 detenía el crecimiento de los fibroblastos (arresto en la fase del ciclo celular G_1/G_0) pero no producía apoptosis (42).

Existen diferentes óxidos de cloro que se han utilizado ampliamente como desinfectantes (43). Aparentemente, el efecto desinfectante del ClO_2 se debe a la oxidación de biomoléculas que contienen al grupo sulfhidrilo (SH). El efecto bactericida parece deberse a la oxidación del SH de la enzima glucosa oxidasa, lo que da lugar a la formación del grupo disulfuro (S-S), evento que altera la función de la enzima y lleva a la muerte de la bacteria. De manera interesante, los óxidos de cloro se han utilizado también para ayudar en la cicatrización de las heridas. El decaóxido de cloro (TCDO, por sus siglas en inglés), es un óxido de cloro que se utilizó inicialmente para prevenir infecciones de la herida (44). Durante los ensayos clínicos se observó que el TCDO no solo prevenía las infecciones sino que ayudaba en la cicatrización de las heridas (44). Tratando de valorar si la aplicación tópica del TCDO pudiera tener algún efecto tóxico, se observaron sus efectos en cultivo de queratinocitos, demostrándose que era bien tolerado por este tipo de células (45). Después de estos estudios y sin explicar porqué, el TCDO se utilizó para evitar la formación de adherencias postquirúrgicas en un modelo en conejos, observándose que las disminuía a un 25% (comparado con solución salina isotónica) (46). En otros experimentos se observó que la solución alcide (una mezcla de óxidos de cloro) disminuyó la formación de colágena en heridas quirúrgicas realizadas en el dorso de cobayos; a pesar de esto la formación de epitelio fue semejante a la producida después del tratamiento con solución salina isotónica (control), con lo que se postuló que la solución alcide podría ayudar a la cicatrización (47).

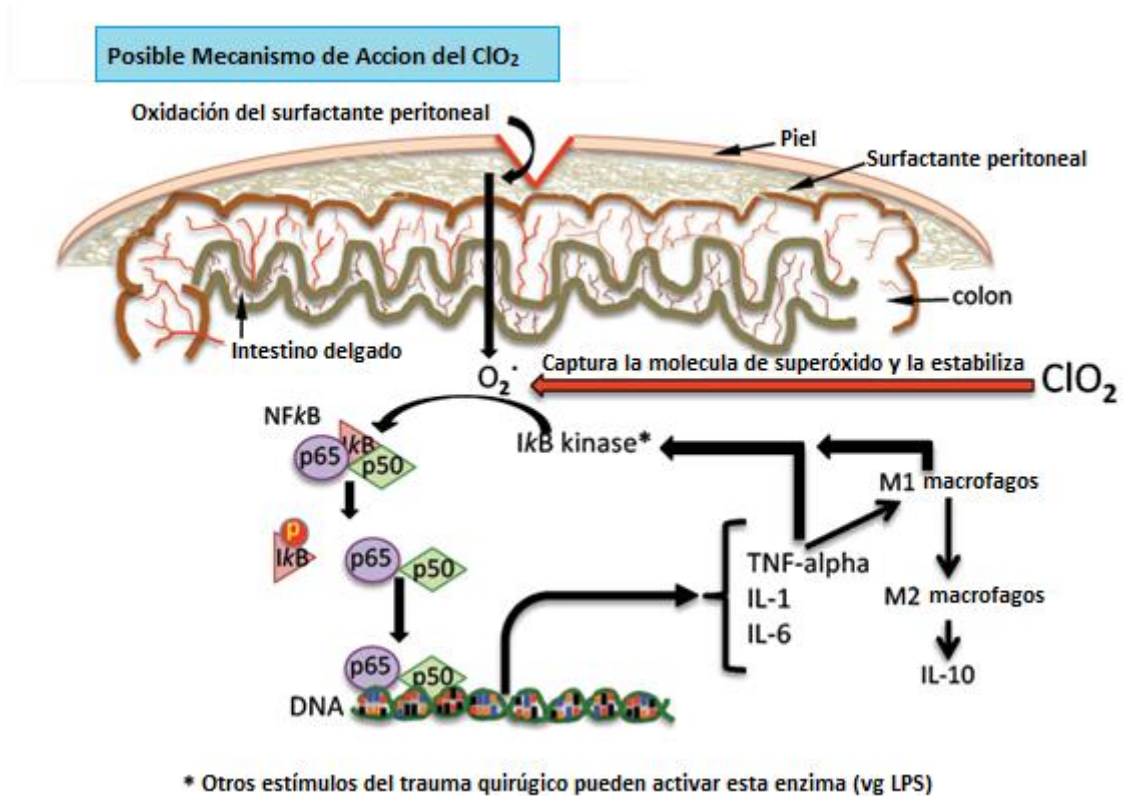
El Dr. Robert David Kross, quien ha desarrollado la fórmula que se **empleó**, es inventor de varias patentes basadas en ClO_2 que han dado lugar a productos que se usan en todo el mundo. Entre estas patentes se encuentran las siguientes: 1) “Gel liberador de dióxido de cloro para el tratamiento local de herpes genital” (US Patent 4956184, 1990), 2) “Procedimiento para desinfectar sangre y sus componentes sanguíneos” (US patent 5019402, 1991), 3) “Método y composición para tratamiento de enfermedades bacterianas” (US patent 5252343, 1993), 4) “Método para remover bacterias de carne de aves y otras carnes” (US patent

5389390, 1995), 5) "Método para desinfección de heridas y reparación" (US patent 5622725, 1997), 6) "Composición métodos para esterilizar sistemas de hemodiálisis" (US patent 5628959, 1997), 7) "Composiciones y métodos para reducir el mal aliento" (US patent 5772986, 1998).

1.5 POSIBLE MECANISMO DE ACCION DEL DIOXIDO DE CLORO

Como hemos mencionado anteriormente el dióxido de cloro, es un radical libre estable, el cual puede funcionar como un agente para la captura de radicales libres con lo que previene la oxidación del surfactante peritoneal, reduciendo de este modo la reacción inflamatoria (véase el esquema 1). De forma relacionada, el sulfóxido de dimetilo es un depurador de radicales libres, el cual se ha empleado para capturar moléculas de hidroxilo (48). En realidad, los efectos de los radicales libres en la cascada inflamatoria desencadenada por el factor nuclear kappa beta han sido inhibidos por el sulfóxido de dimetilo en diferentes modelos de la enfermedad (49,50). El dióxido de cloro podría actuar de una manera similar, como un agente que captura las moléculas de los radicales libres. Por otra parte, ya que los radicales libres funcionan como transductores de señal en la cascada inflamatoria (estimulando al factor nuclear kappa beta), el dióxido de cloro, mediante la reducción de la oxidación del surfactante peritoneal, podría mitigar la cascada inflamatoria.

Los macrófagos juegan un papel importante al fomentar el desarrollo de adherencias peritoneales (51,52). Se sabe que hay dos poblaciones de macrófagos. Macrófagos tipo 1 y tipo 2. Los macrófagos tipo 1 son pro-inflamatorios, mientras que los macrófagos de tipo 2 son anti-inflamatorios y promueven la reparación de heridas y la angiogénesis (53). No se ha demostrado claramente si surgen tanto los macrófagos como células diferentes de la misma o diferente linaje, o si los macrófagos tipo 1 cambian su fenotipo a tipo 2 durante la reacción inflamatoria.



Esquema 1. Posible mecanismo de acción de ClO₂. Una vez que se incide la cavidad peritoneal el surfactante peritoneal se pone en contacto por primera vez con el aire, el cual lo oxida. Una de las especies de reactivas formados durante la oxidación podría ser la formación de una molécula de superóxido (una especie de oxígeno reactivo), que se sabe que activa el factor nuclear κ B (NF κ B) (54). NF κ B es un complejo formado por tres proteínas: p65, p50 e IκB. Ante la presencia de estímulos inflamatorios, radicales libres y algunas especies reactivas de oxígeno; se activa la enzima IκB quinasa que fosforila IκB. Como resultado IκB fosforilada se disocia de p65/p50. Una vez p65/50 son libres que se translocan al núcleo, donde se unen a una secuencia de p50 en el ADN. Esto comienza la síntesis de muchos mediadores de la inflamación, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y las interleucinas 1 y 6. A su vez TNF α activa NF κ B que mejora la cascada inflamatoria. TNF α también activa los macrófagos de tipo 1 (M1, pro-inflamatoria) que también activan NF κ B. No se sabe si los macrófagos M1 cambian su fenotipo o activan macrófagos Tipo 2 (M2, anti-inflamatorio). Macrófagos M2 tienen un papel en el proceso de reparación y estimulan la angiogénesis, uno de los mediadores que secretan es interleucina-10. Postulamos que el ClO₂ actúa como un agente de captura la molécula libre de superóxido bloqueando de la activación de NF κ B.

1.6. DATOS PRECLÍNICOS

En un estudio reciente se probó el efecto del ClO₂ a concentración de 70 a 110 ppm en la formación de adherencias postquirúrgicas en un modelo en rata (manuscrito aceptado en la revista J Surg Res). Se observó (ver Fig. 1, 2) que el ClO₂ disminuyó significativamente las

adherencias aún en presencia de materia fecal (50 mg/kg administrada intraperitoneal, una hora antes del procedimiento quirúrgico) (Figura 3) y que la fuerza tensil de la herida quirúrgica no cambió (Figura 4). En el estudio se concluyó que el ClO₂ es un agente seguro que puede emplearse para evitar las adherencias postquirúrgicas (55)

2. HIPÓTESIS

El dióxido de cloro, aplicado directamente en la cavidad abdominal al final de cirugía ginecológica previene la formación de adherencias postquirúrgicas.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar que el dióxido de cloro, en concentración de 90 ppm previene la formación de adherencias postquirúrgicas en cirugía ginecológica.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar la eficacia y seguridad del dióxido de cloro intraperitoneal para disminuir las adherencias postquirúrgicas.
- 2.- Evaluar la presencia de efectos colaterales y potenciales del dióxido de cloro.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1. DISEÑO GENERAL

Estudio aleatorizado, doble ciego, prospectivo.

4.3. MEDIDAS DE ESTIMACIÓN DE LA EFICACIA

La eficacia se valorará a través de la formación o falta de adherencias posquirúrgicas (ver anexo).

4.4. MEDIDAS DE ESTIMACIÓN DE LA SEGURIDAD

Deberá establecerse cuidadosamente si un signo o síntoma está asociado o no al agente terapéutico. Por ejemplo, la presencia de infección intra-abdominal o de la herida. Por una técnica quirúrgica inapropiada o atribuible a la solución de ClO₂.

5. SELECCIÓN Y ELIMINACIÓN DE PACIENTES

5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron en el estudio los animales que cubran las siguientes características:

- a. Conejos blancos hembras raza Nueva Zelanda.
- b. Conejas sanas con un rango de peso de 2500 a 3500 kg.
- c. Conejas que no hayan sido previamente intervenidas quirúrgicamente.

5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio los animales que:

- a. No reúnan las características de peso, raza y estado de salud.
- b. Hayan sido intervenidos quirúrgicamente por otro grupo y con diferente tipo de cirugía.

5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Fueron eliminados del estudio los animales que fallecieron en el postoperatorio mediato (una semana).

5.4 RECLUTAMIENTO DE LOS MODELOS ANIMALES.

El proyecto fue aprobado por el departamento de Medicina Veterinaria de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle que se trata de animales sanos, con las características anteriormente señaladas.

6. METODOLOGIA

La metodología consiste en la realización de 2 intervenciones quirúrgicas en un total de 20 conejas blancas raza Nueva Zelanda con un rango de peso de 2500 a 3500 kg; antes de la

intervención quirúrgica las conejas se dividieron aleatoriamente en 2 grupos de 10 conejas cada uno, denominados “Grupo Control” y “Grupo Tratado”. Dichas intervenciones se llevaran a cabo con un intervalo de tiempo no mayor a 8 días entre la primera y la subsecuente.

Previo al inicio de la intervención quirúrgica las conejas son anestesiadas, el tiempo anestésico se inicia con la aplicación de un inductor de anestesia con Clorhidrato de Tiletamina (Zoletil 50 mg) a una dosis de 25 mg/kg para poder realizar el rasurado del abdomen de las conejas; previo al inicio de la cirugía se emplea Pentobarbital sódico 6.5 g (Penta-Hypnol Solución Inyectable) a una dosis de 0.5 mg/kg diluidos en 3 ml de Solución Salina 0.9% y se canalizan en la oreja derecha con Solución Hartmann de 500 ml para 4 horas (Figura 1), se administra una dosis profiláctica de antibiótico Enrofloxacin 50 mg (Baytril Solución Inyectable 5%) a una dosis de 0.1 mg/kg 30 minutos antes de realizar la cirugía y otra dosis 24 h después; como analgésico posoperatorio se emplea Acido tolfenámico 4 g (Tolfedine Inyectable) a una dosis de 0.2 mg/kg en dosis única al termino de la cirugía. Todas las cirugías se realizaron en condiciones de asepsia (asepsia de pared abdominal con isodine y uso de equipo quirúrgico estéril) (Figura 2).



Figura 1. Coneja bajo efecto de anestesia



Figura 2. Asepsia de la pared abdominal

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA PRIMERA INTERVENCIÓN

Animal bajo anestesia general, con venoclisis de 500 cc de solución Hartmann, en posición decúbito dorsal se realiza asepsia de la región abdominal y colocación de campos quirúrgicos estériles, se realiza una incisión media por debajo del apéndice xifoides hasta las inmediaciones del pubis reseca por planos hasta llegar a cavidad abdominal (Figura 3), se colocan cuatro gasas húmedas con solución salina 0.9% o dióxido de cloro dependiendo del grupo al que pertenece el animal de experimentación alrededor de la herida quirúrgica, se exteriorizan las asas intestinales de la cavidad abdominal y se colocan sobre las gasas húmedas para poder visualizar adecuadamente las cavidad pélvica (Figura 4), se localiza vejiga urinaria la cual con ayuda de un separador tipo Farabeu se lateraliza para visualizar el útero, una vez localizado se busca tuba uterina derecha (Figuras 5), con una pinza Kelly 1 cm por delante del intersticio, a partir de la pinza se miden 3 cm y se coloca otra pinza Kelly y se realiza la resección del segmento antes mencionado (Figuras 6 y 7), una vez completada la resección se procede a realizar la recanalización de la misma, retirando las pinzas Kelly; se dilata la luz de la tuba uterina y se recanaliza la misma con puntos separados con catgut crómico 3-0, se verifica la correcta hemostasia (Figuras 8 y 9), se realiza lavado de la cavidad pélvica con 10 ml de solución salina al 0.9% o dióxido de cloro dependiendo al grupo que pertenece el animal de

experimentación; hecho esto se procede a la introducción de las asas intestinales nuevamente a la cavidad abdominal. Antes del cierre de la pared abdominal se toma con pinzas Kelly peritoneo y aponeurosis con la intención de realizar una tracción ligera de la pared abdominal hacia arriba, para colocar 30 ml de solución salina 0.9% o dióxido de cloro (Figura 10) y se procede al cierre de la pared abdominal en 2 planos, primer plano con súrgete continuo anclado con Vicry 2-0, piel con puntos subdérmicos con Nylon 2-0 (Figura 11).

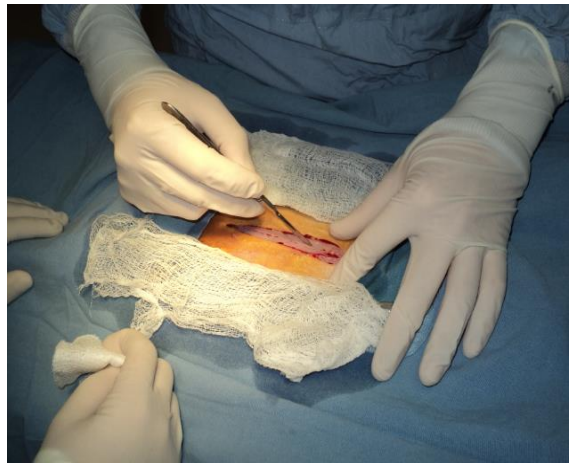
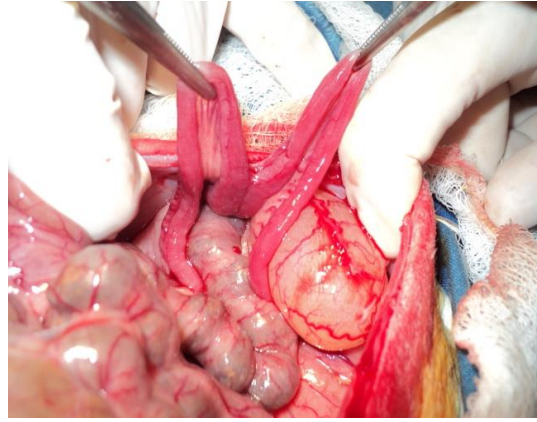
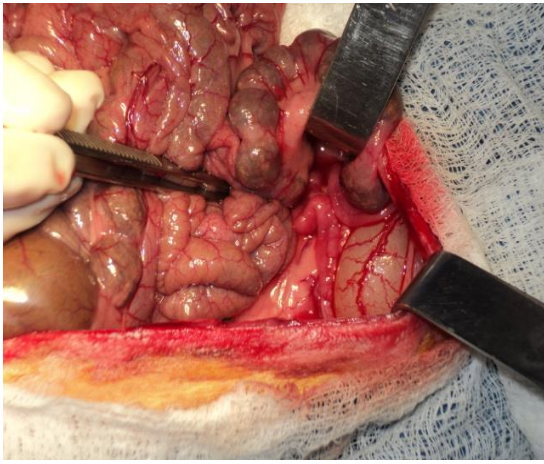


Figura 3. Incisión abdominal por planos hasta cavidad abdominal



Figura 4. Colocación de gasa húmedas (solución salina 0.9% o dióxido de cloro) y exteriorización de asas intestinales



Figuras 5. Se localiza tuba uterina derecha.

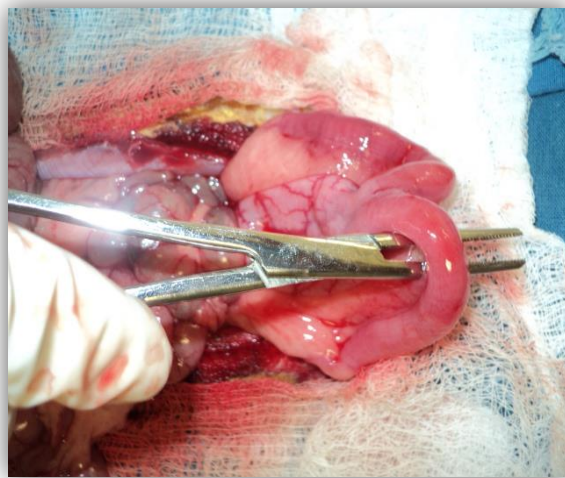


Figura 6. Pinza Kelly 1 cm por delante del intersticio

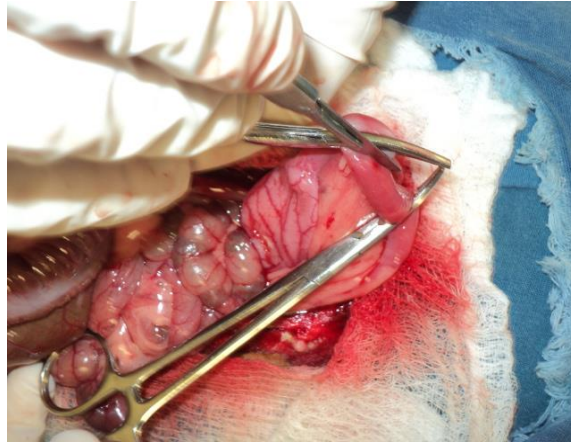


Figura 7. Se miden 3 cm y se coloca otra pinza Kelly y se realiza la resección del segmento antes mencionado

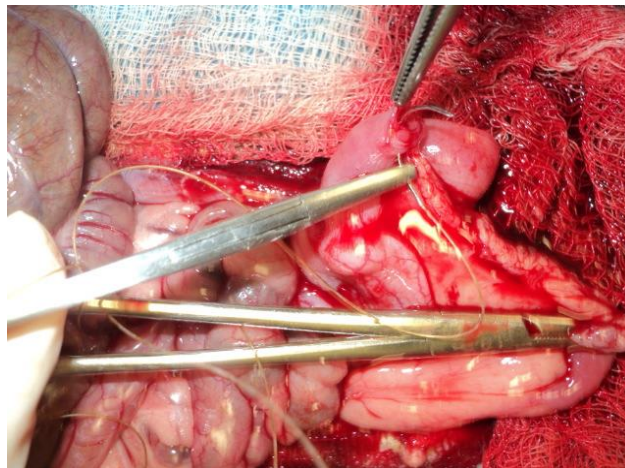


Figura 8. Se recanaliza la misma con puntos separados con catgut crómico 3-0

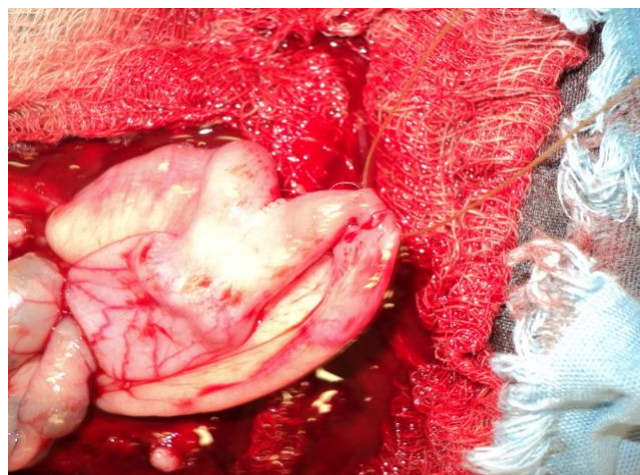


Figura 9. Una vez recanalizada se verifica hemostasia

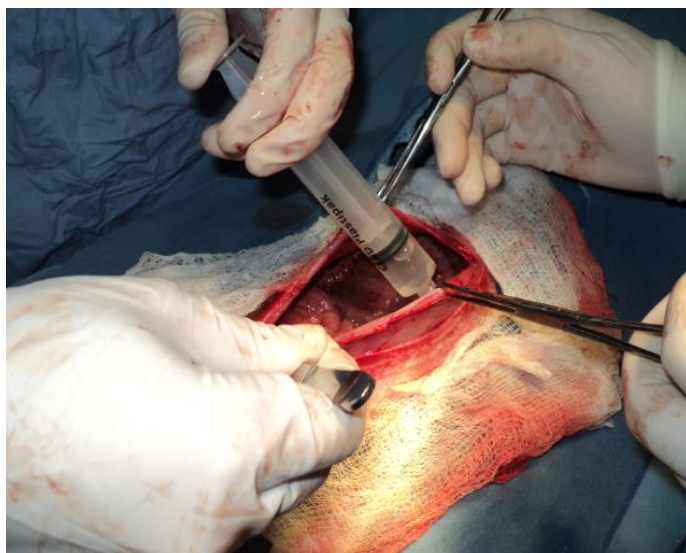


Figura 10. Antes del cierre de la pared abdominal se colocan 30 ml de solución salina 0.9% o dióxido de cloro



Figura 11. Cierre de herida

6.2 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA SEGUNDA INTERVENCIÓN

Animal bajo anestesia general, con venoclisis de 500 cc de solución Hartmann, en posición decúbito dorsal se realiza asepsia de la región abdominal y colocación de campos quirúrgicos estériles, se realiza una incisión media por debajo del apéndice xifoides hasta las inmediaciones del pubis, por planos hasta llegar a cavidad abdominal, se colocan cuatro gasas húmedas con solución salina 0.9% sin importar el grupo de experimentación al que pertenece el animal que está siendo intervenido quirúrgicamente alrededor de la herida quirúrgica, se

determinara la existencia de adherencias en la pared abdominal y el grado de las mismas. Estos puntos se valorar a través de un índice de adherencias diseñado para este estudio (Tabla 1). Una vez determinada la presencia de adherencias y el grado de las mismas procede a la toma de muestras de los tejidos que presentan adherencias para su estudio histopatológico, se verifica la correcta hemostasia, se realiza lavado de la cavidad abdominal con 10 ml de solución salina al 0.9% y se procede al cierre de la pared abdominal en 2 planos, primer plano con súrgete continuo anclado con Vicryl 2-0, piel con Nylon 2-0.

Tabla 1. Índice de Adherencias protocolo Conejas

Score	Hallazgos
0	Ausencia de Adherencias
1	Presencia de una banda de adherencia entre los órganos, o en un órgano y el peritoneo
2	Presencia de dos bandas de adherencias entre los órganos, o en un órgano y el peritoneo
3	Presencia de más de dos bandas de adhesión entre los órganos o un conglomerado de adherencias formadas por los intestinos que no se adhirieron a peritoneo
4	Órganos adheridos a peritoneo o adherencias incontables
+ 1	Absceso de pared

Aclaraciones:

- ✓ La presencia de adherencias en el sitio quirúrgico se incluye el apartado que valora la presencia de una sola banda de adherencia a un órgano.
- ✓ Ante la presencia de un absceso de pared se agregara un punto más al score final.

El índice de adherencias empleado se valora durante el tiempo quirúrgico y se determina la presencia de adherencias, el número de las mismas y los sitios de formación más comunes en la pared abdominal, y se le determina un puntaje numérico.

En el que observamos que el puntaje más alto es 4 y representa un abdomen congelado, este puntaje puede obtenerse con la sumatoria de los diferentes sitios o por la presencia de un abdomen congelado.

7.0 TRATAMIENTO EN ESTUDIO

7.1 DESCRIPCIÓN

El tratamiento que se aplicará es una solución diseñada para prepararse en el área de operaciones, a base de una mezcla de clorito e hipoclorito de sodio diluidos en solución salina isotónica estéril y amortiguadores para dar una concentración final de 90 ppm de ClO₂. La solución es estable a 8°C (parte baja del refrigerador), protegida de la luz, durante 7 días.

7.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La solución de ClO₂ deberá sacarse del refrigerador al momento de iniciar la cirugía para que cuando se administre se encuentre a temperatura ambiente. La solución deberá aplicarse cuando se está cerrando el peritoneo para que no quede expuesta al aire (la degrada). Deberán aplicarse 30 ml (con jeringa estéril), dejarlos a manera de lavar la cavidad y dejarlos durante uno o dos minutos, posteriormente aspirarlos y aplicar 30 ml (con jeringa estéril), los cuales ya NO se absorberán (permanecerá dentro de la cavidad).

7.3 MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

La asignación de animales a los grupos Control (tratado con solución salina isotónica estéril) o Experimental (tratado con la solución de ClO₂) se hará utilizando una tabla de números aleatorios.

7.4 MÉTODO PARA GARANTIZAR EL DOBLE CIEGO

Cada tres días el área quirúrgica (Bioterio) de la Facultad Mexicana de Medicina, recibirá las botellas de solución envueltas en papel aluminio, con la fecha de preparación, la fecha máxima en la que pueden usarse y un número consecutivo que corresponderá a cada animal que vaya llegando en forma consecutiva. Debido a que las soluciones son de diferente color (la del control es transparente y la de la solución de ClO₂ es con tono amarillo). Sólo la Dra. Guadalupe Cleva Villanueva López (quien preparará las botellas) tendrá acceso a la tabla de

números aleatorios, los cuales se destaparán al final del estudio, o antes si es necesario detenerlo, porque se reporten efectos colaterales.

7.5 REEMPLAZO DE BOTELLAS

En caso de que una botella cumpla 6 días en el refrigerador porque no se haya utilizado, será sustituida al séptimo día. La que haya cumplido seis días será abierta y el contenido desechado en desagüe normal, no es necesario tener alguna precaución puesto que es una solución bactericida en la que lo único que sucede es que pierde su actividad.

7.6 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

- a. Procedimiento quirúrgico resección de 3 cm de la tuba uterina derecha con recanalización de la misma y aplicación del tratamiento (Control o solución de ClO_2
- b. A la semana siguiente, laparotomía y evaluación de las adherencias, (medición y registro de las mismas).

8.0 MÉTODO ESTADÍSTICO

8.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio se realizará en 20 conejas, 10 serán tratadas con solución salina 0.9% estéril y 10 con la solución de ClO_2

8.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES

- a. Variable independiente: tratamiento (solución salina isotónica estéril o solución estéril de ClO_2)
- b. Variables dependientes: presencia de adherencias, efectos colaterales atribuidos al tratamiento.

8.3 Pruebas estadísticas

Para evaluar la eficacia de la solución de ClO_2 , se empleó la prueba de Mann-Whitney (no paramétrica). El nivel de significancia estadística fue de $p < 0.5$. Para los cálculos de utilizará el software Prism 5.0b.

9. RESULTADOS

Se incluyeron 20 conejas, aleatorizadas a dos grupos de 10 conejas cada uno. Todas fueron hembras. La mediana de edad fue de 12 meses (8-12 meses). La mediana de peso fue de 50 (40-55) kgs. No existieron diferencias entre los dos grupos en relación al peso ($p=0.24$) o a la edad ($p=1$).

▪ Coneja 1 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	04.10.2013	11.10.2013
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	3 puntos

Observaciones: Presencia de más de dos bandas de adhesión entre los órganos con un conglomerado de adherencias formadas por los intestinos que no se adhirieron a peritoneo

▪ Coneja 2 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	04.10.2013	11.10.2013
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	1 punto

Observaciones: Solo una banda de adhesión en el sitio quirúrgico

▪ Coneja 3 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	24.10.2013	31.10.2013
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	3 puntos

Observaciones: Presencia de más de dos bandas de adhesión entre los órganos que no se adhirieron a peritoneo.

▪ Coneja 4 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	24.10.2013	31.10.2013
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	0 puntos

Observaciones: Ausencia de adherencias

- Coneja 5 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	08.11.2013	15.11.2013
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	4 puntos

Observaciones: Se observó la presencia de un absceso en pared abdominal, por lo que se agregó un punto más al score obtenido inicialmente por la coneja (3 puntos).

- Coneja 6 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	08.11.2013	15.11.2013
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	0 puntos

Observaciones: Ausencia de adherencias

- Coneja 7 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	22.11.2013	29.11.2013
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	4 puntos

Observaciones: Órganos adheridos a peritoneo con adherencias incontables.

- Coneja 8 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	22.11.2013	29.11.2013
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	1 punto

Observaciones: Presencia de una banda de adherencia al sitio quirúrgico

- Coneja 9 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	06.12.2013	13.12.2013
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	3 puntos

Observaciones: Presencia de más de dos bandas de adhesión entre los órganos que no se adhirieron a peritoneo

- Coneja 10 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	06.12.2013	13.12.2013
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	1 punto

Observaciones: Presencia de una banda de adherencia al sitio quirúrgico

- Coneja 11 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	17.01.2014	24.01.2014
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	4 puntos

Observaciones: Órganos adheridos a peritoneo

- Coneja 12 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	17.01.2014	24.01.2014
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	1 punto

Observaciones: Presencia de una banda de adherencia al sitio quirúrgico

- Coneja 13 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	24.01.2014	31.01.2014
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	4 puntos

Observaciones: Órganos adheridos a peritoneo.

- Coneja 14 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	24.01.2014	31.01.2014
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	0 puntos

Observaciones: Ausencia de adherencias

- Coneja 15 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	28.01.2014	04.02.2014
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	3 puntos

Observaciones: Presencia de un conglomerado de adherencias formadas por los intestinos que no se adhirieron a peritoneo

- Coneja 16 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	28.01.2014	04.02.2014
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	0 Puntos

Observaciones: Ausencia de adherencias

- Coneja 17 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	28.01.2014	04.02.2014
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	3 Puntos

Observaciones: Presencia de más de dos bandas de adhesión entre los órganos con un conglomerado de adherencias formadas por los intestinos que no se adhirieron a peritoneo

- Coneja 18 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	28.01.2014	04.02.2014
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	1 Punto

Observaciones: Presencia de una banda de adherencia al sitio quirúrgico

- Coneja 19 (Grupo Control)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	31.01.2014	07.02.2014
Solución empleada	Sol. Salina 0.9%	Ninguna
Índice de Adherencias	No	3 Puntos

Observaciones: Presencia de más de dos bandas de adherencias entre los órganos que no se adhirieron a peritoneo.

▪ Coneja 20 (Grupo Tratado)

	Primera Cirugía	Segunda Cirugía
Fecha	31.01.2014	07.02.2014
Solución empleada	Dióxido de cloro	Ninguna
Índice de Adherencias	No	1 Punto

Observaciones: Presencia de una banda de adherencia en sitio quirúrgico.

Imágenes de los resultados Grupo Control



Figura 12. Adherencias a pared abdominal



Figura 13. Adherencias inter-asa



Figura 14. Adherencias a sitio quirúrgico



Figura 15. Conglomerado de adherencias cercanas al sitio quirúrgico

Imágenes de los resultados Grupo Tratado



Figura 16. Ausencia de adherencias a pared abdominal

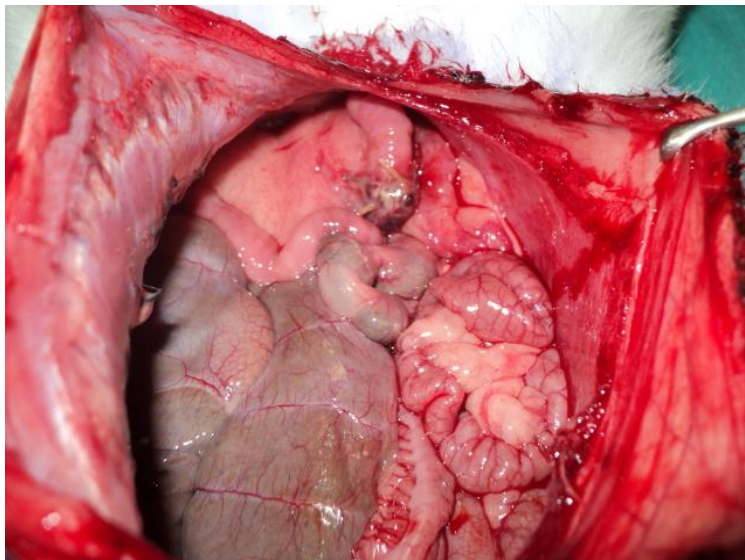


Figura 17. Ausencia de adherencias en cavidad abdominal

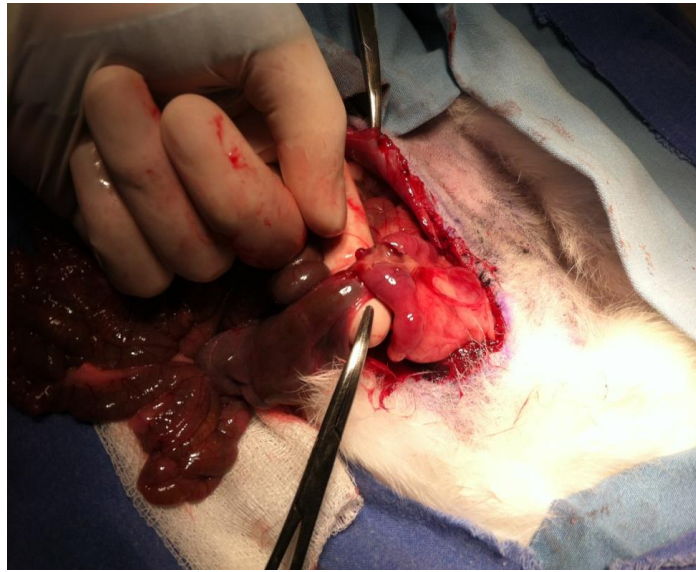


Figura 18. Una banda de adherencia a sitio quirúrgico

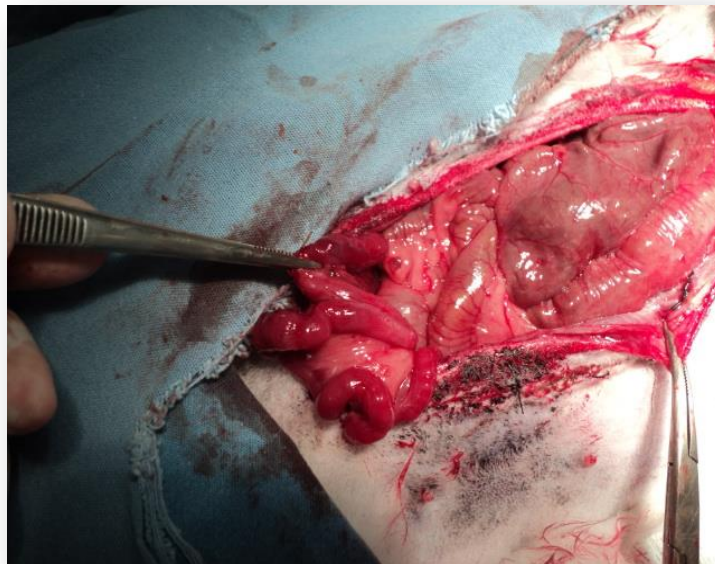
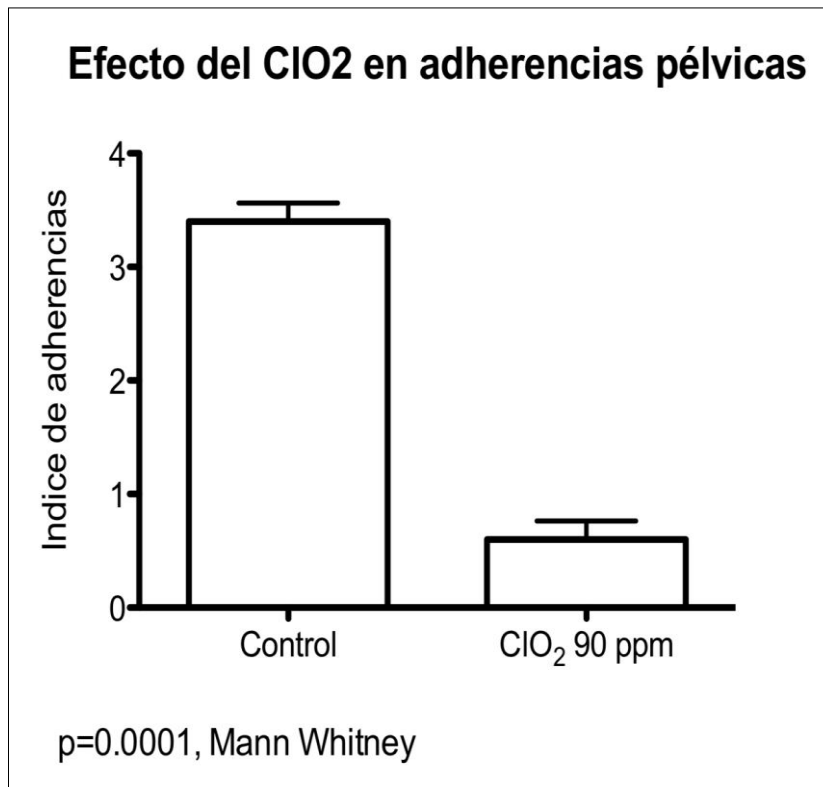


Figura 19. Ausencia de adherencias en sitio quirúrgico



Figura 20. Ausencia de adherencias en sitio quirúrgico

RESULTADO ESTADÍSTICO



Resultados Histopatológicos

En la evaluación patológica el número de capilares en el grupo tratado tuvo una mediana de 7.6 (4.6-9.0) vs grupo control 7.7 (2.2-10.4) ($p=0.69$). El número de fibroblastos tuvo de mediana en el grupo tratado de 123.100 (99-166.8) vs grupo control 2 131.1 (108-184) ($p=0.58$). La colágena tuvo una mediana en el grupo tratado fue de 2 (1-2) vs grupos control de 2 (1-2) ($p=0.69$).

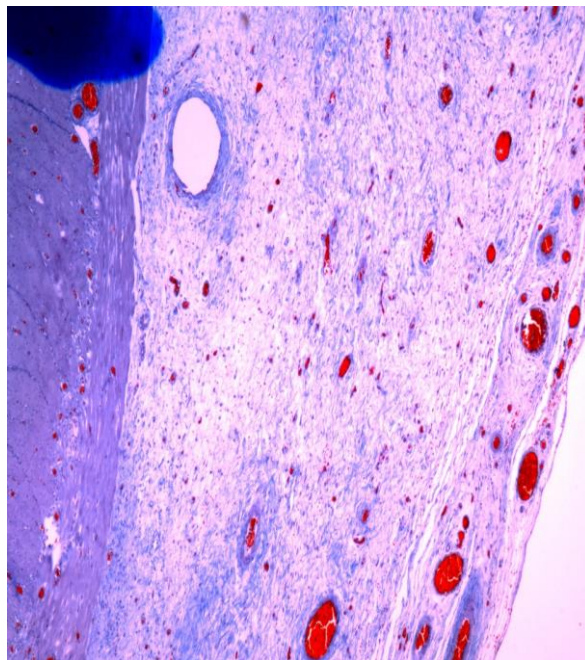


Figura 21. Grupo control: Corte histológico de banda de adherencia teñida con hematoxilina eosina donde se observa un número menor de capilares y mayor de colágeno

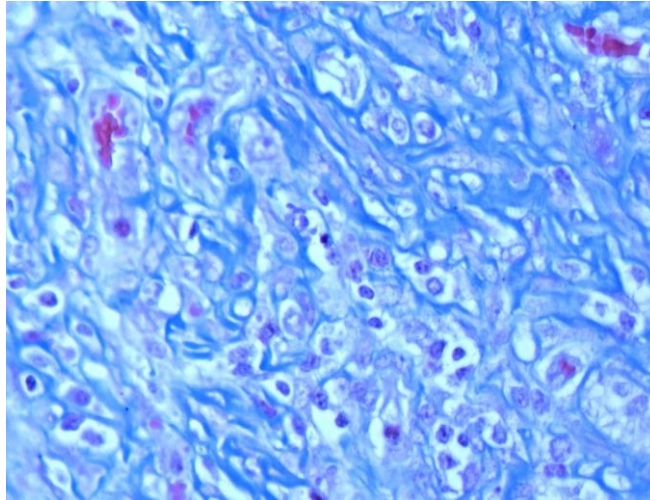


Figura 21. Grupo control: Corte histológico de banda de adherencia teñida con Tricomico de Masson donde se observa un número importante de fibroblastos

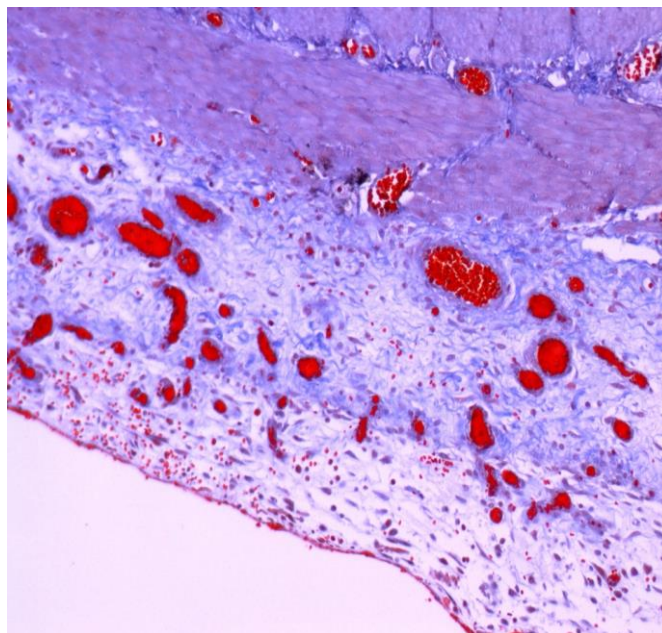


Figura 22. Grupo Tratado: Corte histológico de banda de adherencia teñida con hematoxilina eosina donde se observa un número mayor de capilares y menor de colágeno

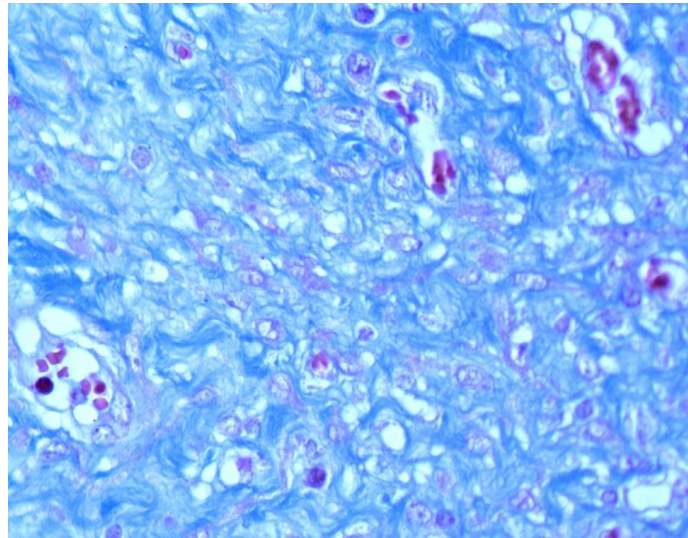


Figura 23. Grupo tratado: Corte histológico de banda de adherencia teñida con Tricomico de Masson donde se observa un número menor de fibroblastos

10. DISCUSION

En el presente estudio experimental en conejas se evaluó la eficacia del dióxido de cloro a una concentración de 90 ppm para la prevención de adherencias en cirugía pélvica ginecológica. Se evaluaron 20 conejas las cuales se aleatorizaron en dos grupos de 10 conejas cada uno denominados grupo control y grupo tratado, el grupo control (grupo 1) se empleo solución salina al 0.9% y el grupo tratado (grupo 2) se empleo dióxido de cloro. Se realizo una laparotomía exploradoras a cada uno de los conejos con una evaluación en relación a las adherencias formadas. Se observó un aumento en el número de adherencias en el grupo control en relación al grupo en quien se empleo el dióxido de cloro. Al comparar el número de adherencias en ambos grupos el grupo control presento un índice mayor de adherencias en hueco pélvico y cavidad abdominal en comparación con el grupo tratado el cual solo reporto la ausencia de adherencias o presencia de una banda de adherencia en el sitio quirúrgico.

El dióxido de cloro ha tomado importancia en los últimos años por su efecto desinfectante y por su efecto en la cicatrización. Es una molécula radical libre estable, con un efecto oxidativo

en especies orgánicas e inorgánicas. El efecto desinfectante del dióxido de cloro es atribuible a la oxidación de ciertas biomoléculas que contienen grupos S-H y/o S-S en ciertos aminoácidos, los aminoácidos fenilalanina y triptófano y otras especies lábiles. (56) El compuesto tetraclorodecaóxido fue usado en un inicio como agente antimicrobiano para las infecciones de heridas, sin embargo posteriormente se descubrió que también tenía efecto en la cicatrización. 66 En un estudio publicado hace un par de décadas, que tenía como objetivo la prevención de la formación de adherencias en conejos, los autores demostraron que la aplicación de tetraclorodecaóxido disminuía la formación de adherencias en un 25% comparado con solución salina. (57)

En un estudio reciente se evaluó el efecto del dióxido de cloro a diferentes concentraciones en la formación de adherencias en ratas comparándolo con tres métodos anti-adherencias disponibles en el mercado: Guardix (Hanmi Medicare Inc, ácido hialurónico y carboximetilcelulosa de sodio, Interceed (Johnson and Johnson Co, celulosa oxidada regenerada, Seprafilm (Genzyme Corp, ácido hialurónico y carboximetilcelulosa). Se reportó una curva inversa en relación a dosis-respuesta de acuerdo a la concentración del dióxido de cloro. Concentraciones entre 40-110 ppm disminuyeron significativamente la formación de adherencias, mientras que las soluciones con una concentración de 120 ppm o 150 ppm no tuvieron ningún efecto. Por tal motivo se concluyó que a mayor concentración de dióxido de cloro (120 y 150 ppm) menor efecto en la reducción de adherencias. La administración de dióxido de cloro a una concentración de 100 ppm fue la que mostró mayor eficacia en la prevención de la formación de adherencias (55). En nuestro estudio no fue posible realizar la comparación del efecto de dióxido de cloro a diferentes concentraciones, ya que todos los animales de experimentación se les administró la misma concentración de dióxido de cloro de 90 ppm, mostró una alta eficacia en la prevención de la formación de adherencias en la cirugía pélvica con una alta significancia estadística ($p=0.0001$ Mann – Whitney).

Una de las preocupaciones que enfrentamos al emplear el dióxido de cloro como tratamiento para disminuir la formación de las adherencias es su alteración en el crecimiento de los fibroblastos, mecanismo el cual actualmente ha estado bajo estudio ya que se presume disminuye la formación de adherencias, y que por lo tanto una alteración en este mecanismo pueda afectar de forma negativa la cicatrización en las heridas. Por lo que en nuestro estudio experimental se realizó un estudio histopatológico de los sitios anatómicos donde se observó la formación de adherencias de ambos grupos los cuales incluían las bandas de adherencias así como el sitio donde se realizó la recanalización de la tuba uterina; observando una disminución y crecimiento más ordenado de los fibroblastos; así mismo el estudio evaluó, el número de capilares, el número de fibroblastos y la cantidad de colágena. En ninguno de los grupos hubo diferencias en los resultados a nivel histopatológico por lo que se corrobora la ausencia del efecto nocivo del dióxido de cloro en relación a la cicatrización en el grupo de estudio.

Existe una amplia variedad de materiales de barrera que se han utilizado en la práctica clínica, sin embargo las adherencias peritoneales continúan siendo la causa de un no despreciable número de complicaciones en cirugía general y ginecológica. Además, a pesar de la amplia variedad de diferentes materiales, hasta ahora no se ha encontrado el material o la fórmula óptima.

Uno de los inconvenientes de la mayoría de los agentes anti-adherencias es la necesidad de aplicación en un ambiente libre de infección y/o sangrado, situación que es difícil ya que muchas de las cirugías tanto ginecológicas como gastrointestinales que se llevan a cabo son limpio-contaminadas o contaminadas, que de hecho son las que más riesgo tienen de formar adherencias en el futuro. En el trabajo publicado por Zavala-Rodríguez et al, (55) llevaron a cabo un experimento con ratas contaminadas de la cavidad peritoneal con sus propias heces fecales modificando el modelo de Buckenmaier, produciendo una peritonitis fecal no letal.

Posteriormente se administró la solución con dióxido de cloro a 110 ppm y se observó una reducción significativa de la formación de adherencias en este ambiente contaminado.

Una de las dificultades que existen actualmente con las diferentes técnicas de anti-adhesión es la falta de estandarización en los índices de adherencias o la variedad en los modelos de inducción de adhesión, por lo que la comparación entre ellos es poco reproducible.

En nuestro estudio experimental se utilizó el modelo reportado por Buckenmaier el cual ha demostrado ser consistente y reproducible. Así mismo, el índice de adherencias utilizado en este estudio fue estandarizado previamente en ratas hasta hacerlo reproducible.

11. CONCLUSIONES

El dióxido de cloro a una concentración de 90 ppm mostró una alta eficacia en la prevención de la formación de adherencias en la cirugía pélvica con una alta significancia estadística ($p=0.0001$ Mann – Whitney).

Aunque el dióxido de cloro tiene una alta eficacia en la prevención de adherencias, aun hace falta continuar con el estudio experimental del mismo, para el cual se requerirá la realización de un estudios de inmunohistoquímica para poder determinara adecuadamente a qué nivel celular actúa el dióxido de cloro, teóricamente consideramos que actúa a nivel de los macrófagos tipo II, pero aun estamos en esta etapa experimental para poderlo determinar.

Aunque ya se utilizan diferentes materiales de barrera en la práctica clínica, las adherencias peritoneales aún siguen siendo las responsables de un gran número de complicaciones después de una cirugía abdominal. Hasta ahora no se ha descubierto el agente y/o fórmula óptima para prevenir adherencias.

Parece que el dióxido de cloro es un agente prometedor en este campo de estudio, sin embargo aún falta por realizar estudios experimentales que lo respalden por completo para posteriormente utilizarlo en la práctica clínica.

Anexos

Índice de Adherencias protocolo Conejas

Score

Score	Hallazgos
0	Ausencia de Adherencias
1	Presencia de una banda de adherencia entre los órganos, o en un órgano y el peritoneo
2	Presencia de dos bandas de adherencias entre los órganos, o en un órgano y el peritoneo
3	Presencia de más de dos bandas de adhesión entre los órganos o un conglomerado de adherencias formadas por los intestinos que no se adhirieron a peritoneo
4	Órganos adheridos a peritoneo o adherencias incontables
+ 1	Absceso de pared

Aclaraciones:

- ✓ La presencia de adherencias en el sitio quirúrgico se incluye el apartado que valora la presencia de una sola banda de adherencia a un órgano.
- ✓ Ante la presencia de un absceso de pared se agregara un punto más al score final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munireddy, S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal Healing: Gastrointestinal Tract and Adhesions. *Surg Clin N Am* 90 (2010) 1227–1236
2. Schreinemacher MHF, Broek RP, Bakkum EA., et al. Adhesion Awareness: A National Survey of Surgeons *World J Surg* (2010) 34:2805–2812
3. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg* (2008) 6: 253-260.
4. Kosaka H, Yoshimoto T, Yoshimoto T., et al. Interferon-g is a Therapeutic Target Molecular for Prevention of Postoperative Adhesion Formation. *Nature Medicine* Vol. 14 Num 4 2008, 437-441
5. Thompson J. Pathogenesis and Prevention of Adhesion Formation. *Dig Surg*; 1998; 15, 2;153-157
6. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions—how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(1):60–63.
7. Fevang, B. T., Fevang, J., Lie, S. A., Soreide, O., Svanes, K., and Viste, A. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. *Ann Surg* 240: 193-201, 2004.
8. Yu SM. Healthy people 2010. *Matern Child Health J* 1998;2:63-6.
9. Menacker F, Hamilton BE. Recent trends in cesarean delivery in the United States. NCHS data brief no. 35. Hyattsville (MD): *National Center for Health Statistics*; 2010.
10. Osterman M J.K., Martin JA. Changes in Cesarean Delivery Rates by Gestational Age: United States, 1996–2011. NCHS data brief no. 124. *National Center for Health Statistics*; June 2013.
11. Bates G W, Shomento S. Adhesion prevention in patients with multiple cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol Supplement* 2011: S19-S24
12. Muñoz-Enciso JM, Rosales-Aujang E, Domínguez-Ponce G, et al. Operación cesárea: ¿indicación justificante o preocupación justificada? *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(2):67-74.
13. Vallejos-Parás A., Espino-y-Sosa S., Ruiz-Sánchez J., et al. Tendencias y factores asociados a cesáreas en México: validación de un instrumento *Perinatol Reprod Hum* 2011; 25 (4): 212-218.
14. Organización Mundial de la Salud: *Estadísticas sanitarias mundiales 2013*. Tabla 4:98-100.
15. Campero L, Hernández B, Leyva A, et al. Tendencias de cesáreas en relación con factores no clínicos en un Centro de Educación para el Parto en la Ciudad de México. *Salud Pública Mex* 2007;49:118-125.
16. Morales KJ, Gordon MC, Bates GW Jr. Postcesarean delivery adhesions associated with delayed delivery of infant. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:461.e1-461.e6.
17. Mueller MD, Bruhwiler H, Schupfer GK, et al. Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1997;90:131-4.
18. Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998;85:1549–54.
19. Ar'Rajab A, Dawidson I, Sentementes J, et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995; 58:307–12.
20. Haney AF. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct

- role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertil Steril* 2000;73:988.
21. Chegini N. TGF- β system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. *Semin Reprod Med* 2008;26(4):298–312.
 22. Ghellai AM, et al. Role of transforming growth factor β -1 in peritonitis-induced adhesions. *J Gastrointest Surg* 4; 316-323 (2000)
 23. Burnett SH, Beus BJ, Avdiushko R, et al. Development of peritoneal adhesions in macrophage depleted mice. *J Surg Res* 2006;131:296–301.
 24. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006;132:3-12.
 25. Jacobs-Jokhan D, Hofmeyr GJ. Extra-abdominal versus intra-abdominal repair of the uterine incision at caesarean section. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004:CD000085.
 26. Zhang Y, Yao W, Wu C. Topical application of halciononide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg* 2002;184:74-7.
 27. Reed LK, Stucchi AF, Leeman ES, et al. Inhibitory Effects of a Neurokinin-1 Receptor Antagonist on Postoperative Peritoneal Adhesion Formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1144: 116–126 (2008).
 28. Lim R, Stucchi AF, Morrill JM, et al. The efficacy of a hyaluronatecarboxymethylcellulose bioresorbable membrane that reduces postoperative adhesions is increased by the intra-operative co-administration of a neurokinin 1 receptor antagonist in a rat model. *Surgery* 2010;148:991-9.
 29. Gago LA, Saed G, Elhammady E, et al. Effect of oxidized regenerated cellulose (Interceed) on the expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in human peritoneal fibroblasts and mesothelial cells. *Fertil Steril* 2006;86(4 Suppl):1223-7.
 30. Arikan S, Adas G, Barut G, et al. 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;189:155-60.
 31. Aarons CB, Cohen PA, Gower A, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg* 2007;245: 176-84.
 32. Interceed absorbable adhesion barrier [prescribing information]. Somerville, NJ: Ethicon, Inc; 1997.
 33. Al-Jaroudi D, Tulandi T. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:360-7.
 34. Seprafilm adhesion barrier [prescribing information]. Cambridge, MA: Genzyme Biosurgery; 2007.
 35. Tarhan OR, Eroglu A, Cetin R, et al. Effects of Seprafilm on peritoneal fibrinolytic system. *Anz J Surg* 2005;75:690-2.
 36. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1310-9.
 37. Wu, V. C., and Rioux, A. A simple instrument-free gaseous chlorine dioxide method for microbial decontamination of potatoes during storage. *Food Microbiol* 27: 179-184.
 38. USA, E. P. A. Anthrax spore decontamination using chlorine dioxide. www.epa.gov/.../chlorinedioxidefactsheet.htm. In 2010.

39. Couri, D., Abdel-Rahman, M. S., and Bull, R. J. Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite and chlorate. *Environ Health Perspect* 46: 13-17, 1982.
40. Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., and Bianchine, J. R. The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 5: 229-238, 1984.
41. Barnhart, B. D., Chuang, A., Lucca, J. J., Roberts, S., Liewehr, F., and Joyce, A. P. An in vitro evaluation of the cytotoxicity of various endodontic irrigants on human gingival fibroblasts. *J Endod* 31: 613-615, 2005.
42. Nishikiori, R., Nomura, Y., Sawajiri, M., Masuki, K., Hirata, I., and Okazaki, M. Influence of chlorine dioxide on cell death and cell cycle of human gingival fibroblasts. *J Dent* 36: 993-998, 2008.
43. Ison, A., Odeh, I. N., and Margerum, D. W. Kinetics and mechanisms of chlorine dioxide and chlorite oxidations of cysteine and glutathione. *Inorg Chem* 45: 8768-8775, 2006.
44. Hinz, J., Hautzinger, H., and Stahl, K. W. Rationale for and results from a randomised, double-blind trial of tetrachlorodecaoxygen anion complex in wound healing. *Lancet* 1: 825-828, 1986.
45. Teepe, R. G., Koebrugge, E. J., Lowik, C. W., Petit, P. L., Bosboom, R. W., Twiss, I. M., Boxma, H., Vermeer, B. J., and Ponc, M. Cytotoxic effects of topical antimicrobial and antiseptic agents on human keratinocytes in vitro. *J Trauma* 35: 8-19, 1993.
46. Treutner, K. H., Bertram, P., Lerch, M. M., Klimaszewski, M., Petrovic-Kallholm, S., Sobesky, J., Winkeltau, G., and Schumpelick, V. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res* 59: 764-771, 1995.
47. Kenyon, A. J., Hamilton, S. G., and Douglas, D. M. Controlled wound repair in guinea pigs, using antimicrobials that alter fibroplasia. *Am J Vet Res* 47: 96-101, 1986.
48. Gherzi-Egea, J. F., Maupoil, V., Ray, D., and Rochette, L. Electronic spin resonance detection of superoxide and hydroxyl radicals during the reductive metabolism of drugs by rat brain preparations and isolated cerebral microvessels. *Free Radic Biol Med* 24: 1074-1081, 1998.
49. Bini, R., Olivero, G., Trombetta, A., Castagna, E., and Cotogni, P. Effects of dimethyl sulfoxide, pyrrolidine dithiocarbamate, and methylprednisolone on nuclear factor-kappaB and heat shock protein 70 in a rat model of hemorrhagic shock. *J Trauma* 64: 1048-1054, 2008.
50. Chang, C. K., Llanes, S., and Schumer, W. Inhibitory effect of dimethyl sulfoxide on nuclear factor-kappa B activation and intercellular adhesion molecule 1 gene expression in septic rats. *J Surg Res* 82: 294-299, 1999.
51. Binnebosel, M., Rosch, R., Junge, K., Lynen-Jansen, P., Schumpelick, V., and Klinge, U. Macrophage and T-lymphocyte infiltrates in human peritoneal adhesions indicate a chronic inflammatory disease. *World J Surg* 32: 296-304, 2008.
52. Laskin, D. L. Macrophages and inflammatory mediators in chemical toxicity: a battle of forces. *Chem Res Toxicol* 22: 1376-1385, 2009.
53. Lee, M. Y., Wang, Y., and Vanhoutte, P. M. Senescence of cultured porcine coronary arterial endothelial cells is associated with accelerated oxidative stress and activation of NFkB. *J Vasc Res* 47: 287-298.
54. Grinberg, S., Hasko, G., Wu, D., and Leibovich, S. J. Suppression of PLCbeta2 by endotoxin plays a role in the adenosine A(2A) receptor-mediated switch of macrophages from an inflammatory to an angiogenic phenotype. *Am J Pathol* 175: 2439-2453, 2009.

55. Zavala-Rodríguez JM, Correa-Rovelo JM, Martínez-Morales N., et al. Oxychlorine species suppress postsurgical adhesions in rats. **J Surg Res** 2013;1-6.
56. Ison, A., Odeh, I. N., and Margerum, D. W. Kinetics and mechanisms of chlorine dioxide and chlorite oxidations of cysteine and glutathione. **Inorg Chem** 2006;45:8768-8775.
57. Hinz, J., Hautzinger, H., and Stahl, K. W. Rationale for and results from a randomised, double-blind trial of tetrachlorodecaoxygen anion complex in wound healing. **Lancet** 1986;1: 825-828.