



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACTULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

**PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL**

“TITULO”

**PROFILAXIS DE ADHERENCIAS POSTQUIRÚRGICAS
MEDIANTE USO DE ESTATINAS (INHIBIDORES DE LA HMG-
CoA REDUCTASA). UN ESTUDIO EXPERIMENTAL.**

PRESENTA: DR. LAURO CRUZ CRUZ

ASESORES CONCEPTUAL

DRA. MA. AZUCENA REYES GARCÍA

ASESOR METODOLOGICO

DR. SANTOS OLIVARES PINEDA

ACAPULCO, GUERRERO. ENERO 2016!



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.



GUERRERO
NOS NECESITA A TODOS
SECRETARÍA DE SALUD

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO**



!

**PROFILAXIS DE ADHERENCIAS POSTQUIRÚRGICAS
MEDIANTE EL USO DE ESTATINAS (INHIBIDORES DE LA
HMG-CoA REDUCTASA). UN ESTUDIO EXPERIMENTAL.**

!

DR. CARLOS DE LA PEÑA PINTOS

SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

DRA. MARIBEL OROZCO FIGUEROA

SUBDIRECTOR DE ENSEÑZA E INVESTIGACION

DE LA SECRETARIA DE SALUD

DR. EDMUNDO PONCE FAJARDO

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO



PROFILAXIS DE ADHERENCIAS POSTQUIRÚRGICAS MEDIANTE EL USO DE ESTATINAS (INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA). UN ESTUDIO EXPERIMENTAL.

!

!

DR. MARCO ANTONIO ADAME AGUILERA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. ALEJANDRO MARTÍNEZ BELLO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO



AGRADECIMIENTOS

A mis padres por darme la oportunidad de nacer y llegar hasta el punto de conocer el arte y la ciencia de la cirugía, y dios que me premió con ellos.

A mis maestros

DR. ALEJANDRO MARTINEZ BELLO, DR. JOSÉ BARREDA ÁLVAREZ, DR. ALBERTO RAMÍREZ CASTAÑEDA, DRA. LOURDES DELGADO DE LA CRUZ, DR. ANTONIO DUEÑAS TAPIA, DR. RICARDO PIZA BERNAL, DR. CARLOS MARTÍNEZ JACOBO, DR. IGNACIO ARCOS GÓMEZ, DR. JAVIT KURI GUINTO, DR. JORGE LUIS RIVERA RODRÍGUEZ, DR. ABEL VELASCO AGUIRRE, DR. IBO A. MONTUFAR MENDOZA, DR. ROBERTO GOMEZ VILLEGAS, DR. JAIME SUÁSTEGUI CARBAJAL, DR LUIS RODRIGUEZ DURAN.

Al servicio de patología del Hospital General de Acapulco, quienes contribuyeron en forma importante a realizar el reporte histopatológico en forma adecuada, y en especial a la **Dra. Laura Ferreira** patóloga de este hospital que con sus atenciones y trabajo se logró culminar el reporte histopatológico.

Al **Dr. Arnulfo Rodríguez**, Médico Interno de Pregrado, quien contribuyó en la logística de los procedimientos quirúrgicos.

A mis compañeros

Por su apoyo durante toda la residencia y por ser excelentes amigos y compañeros.



INDICE

1. RESUMEN O INTRODUCCIÓN.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. FUNDAMENTO TEÓRICO (ANTECEDENTES).....	11
5. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	27
5.1 General y específicos.....	27
6. METODOLOGÍA.....	28
a)Definiciones operacionales	
b)Tipo y diseño general del estudio	
c) Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis observación.	
d) Criterios de inclusión y exclusión.	
e) Intervención propuesta	
f) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos	
g)Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos	
7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	39
7.1 Discusión	52
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
9. CRONOGRAMA.....	58
10. PRESUPUESTO.....	57
11. ANEXOS.....	60



INTRODUCCIÓN

Las adherencias peritoneales postquirúrgicas, son la principal complicación de la cirugía abdominopélvica. Para este tipo de conexiones patológicas entre las superficies peritoneales, se han propuesto una infinidad de tratamientos por la morbilidad que su presencia implica. Ocurren en más del 90% (57-100%), y se ha reducido con los procedimientos laparoscópicos.

Son un cambio importante en cirugía gastrointestinal, consecuencia de irritación peritoneal por infección o trauma quirúrgico. Su morbilidad resulta en múltiples complicaciones, algunas de las cuales se pueden manifestar varios años después de la cirugía inicial. Los cambios agudos en la función de peritoneo son el resultado de procesos inflamatorios, y es alta la probabilidad de variación individual en la respuesta peritoneal a la lesión.

Después de una lesión al peritoneo, la actividad fibrinolítica sobre la superficie peritoneal disminuye, conduciendo a cambios en la expresión y síntesis de varios mediadores celulares y la remodelación del tejido conectivo. La reacción al trauma conduce a deposición de una matriz rica en fibrina en la superficie peritoneal. Si esta matriz se organiza dentro de bandas de fibrina que contienen fibroblastos, pueden formarse adherencias tan pronto como en los 7 días después de una cirugía abdominal. Conduciendo en última instancia a la morbilidad que comprende obstrucción intestinal, infertilidad, dificultad de nuevas re-operaciones y dolor pélvico crónico. Las adherencias representan cerca del 40% de todos los casos de obstrucción intestinal, y de ellos del 60-70% de las del intestino delgado¹. Además



de incrementar el tiempo de cirugía, y complicaciones postquirúrgicas, p.ej. daño al intestino delgado, vejiga, uréter y sangrado.

La reformación de adherencias posoperatorias después de una adhesiolisis ocurre en el 80% de los casos, independientemente de si se realiza vía laparotomía o laparoscópica.

Otras causas reconocidas de adherencias incluyen peritonitis bacteriana, radioterapia, peritonitis química, reacción a cuerpo extraño, diálisis peritoneal continua ambulatoria, endometriosis y la enfermedad pélvica inflamatoria.

Varias perspectivas han sido usadas para prevención de adherencias, desde agentes anti-inflamatorios, antibióticos, y barreras físicas y químicas. Desafortunadamente ninguna ha mostrado efectividad bajo todas las condiciones quirúrgicas, a pesar de su estudio extensivo actualmente no existe una estrategia para prevenir su formación, aún existen controversias concernientes a la efectividad de agentes profilácticos disponibles. No existen guías o recomendaciones en pacientes de cirugía general y/o abdominal.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las adherencias intraperitoneales postquirúrgicas tienen una alta incidencia a nivel mundial y nacional, va desde el 55-100%, principalmente en la cirugía abdominopélvica, siendo el género femenino el más afectado, entre los 25-50 años de edad. Los pacientes sometidos a cirugía colorrectal es hasta el día de hoy tiene la mayor incidencia, las causas son el daño tisular con la cirugía abierta que se lleva a cabo de forma diaria en el Hospital General de Acapulco. Las posibles alternativas constituyen barreras biológicas aun no estudiadas como el uso de estatinas intraperitoneales, algunas cuestiones pendientes se deben a falta de estudios como meta-análisis con respecto a esta medida.

En este trabajo de investigación se pretende demostrar la utilidad de las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), para disminuir o prevenir la formación de adherencias intraperitoneales postquirúrgicas en ratas Wistar sometidas a laparotomía y creación de despulmientos en la serosa del intestino delgado, comparando los inhibidores de la HMG-CoA con un grupo control al cual no se le administra ningún medicamento



La pregunta de investigación es:

¿Son las estatinas (inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa) intraperitoneales eficaces en la prevención o disminución de la formación de adherencias postquirúrgicas?

Hipótesis

La utilización del inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) [estatinas], intraperitoneales es útil para prevenir o disminuir la aparición de adherencias postquirúrgicas en ratas laparotomizadas, en el Hospital General de Acapulco, en el periodo de Marzo-Abril del 2016.

Hipótesis Nula:

En la prevención de adherencias intraperitoneales no es útil el uso de estatinas (inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A [HMG-CoA]).



JUSTIFICACIÓN

Las adherencias son un problema específico de gran morbilidad en el paciente quirúrgico y su prevención aún no ha sido obtenida a pesar de múltiples barreras biológicas estudiadas. Complicaciones derivadas de un trauma tisular inevitable en cirugía general origina una alta incidencia a nivel mundial y nacional, va desde el 55-100%. Múltiples pacientes son re intervenidos por complicaciones, tales como obstrucción intestinal en el Hospital General de Acapulco. Lo que implica nuevas laparotomías, nueva formación de adherencias, re-ingresos de pacientes, mayor tiempo quirúrgico, costos de hospital, incapacidades y mayor estancia intrahospitalaria.

Este trabajo pretende demostrar la utilidad de dichos inhibidores de la HMG-CoAr intraperitoneales en la prevención y disminución de la formación de adherencias postquirúrgicas, demostrado en biológicos (Ratas Wistar), obteniendo evidencia por histopatología y el conocimiento de la importancia del uso de dicha barrera biológica, y transpolar los resultados al paciente disminuyendo reoperaciones, costos, días inhábiles y costos en el mismo, beneficiando a la población del hospital General de Acapulco.



ANTECEDENTES

Definición, epidemiología y consecuencias

Las adherencias peritoneales son uniones patológicas usualmente entre epiplón, asas de intestino delgado y pared abdominal. Esas conexiones pueden ser una capa (película) fina de tejido conectivo, una banda fibrosa gruesa, que contenga vasos sanguíneo o tejido nervioso. De acuerdo al Autor Arung en el 2011 su etiología se clasifican en congénito o adquirido, que pueden ser post-inflamatorias o postquirúrgicas (la más frecuente).

Dentro de su formación se han descrito tres procesos: *formación de adherencias* (en el sitio quirúrgico), *adherencias de novo* (formadas en sitios no quirúrgico) y *reformación de adherencias* (formadas después de lisis de adherencias previas).

Otra clasificación incluye: Tipo 1 que se divide en tipo 1A donde no hay cirugía previa en el sitio de adhesión, 1B hay cirugía previa en dicho sitio. Y tipo 2 (2A y 2B, parecido a la anterior), en esta hay reformación de adherencias después de un procedimiento de lisis. Tienen una prevalencia evaluada entre el 63-97%. En general, aproximadamente una tercera parte de los pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica abierta fueron readmitidos dos veces los siguientes 10 años por condiciones directamente relacionadas con adherencias, más del 20% de todas las readmisiones ocurrieron durante el primer año de la cirugía inicial y 4.5% fueron por obstrucción de intestino delgado. La cirugía colorrectal (como la anastomosis íleo-



anal, reservorio) ha probado ser la más importante tipo de cirugía que puede causar adherencias y tiene alto número de pacientes hospitalizados, episodios de obstrucción, tiempo de tratamiento y cirugía, así como costos relacionados con obstrucción intestinal por adherencias.

Factores de riesgo

La edad promedio varía entre los 25 y 50 años, más frecuente en mujeres. Con una mortalidad entre el 6-11%.

Clasificación

Tabla 1. Clasificación clínica de las adherencias

GRADO	CARACTERÍSTICAS DE LAS ADHERENCIAS
0	Sin adherencias
1	Adherencias leves que pueden ser separadas mediante disección roma.
2	Adherencias moderadas, en las cuales la mayoría puede ser separada mediante disección cortante en menos del 50% de los segmentos adheridos.
3	Adherencias severas que requieren disección cortante en más del 50% de los segmentos adheridos
4	Adherencias severas asociadas a lesiones de la serosa
5	Adherencias severas asociadas a lesiones de espesor total de la pared intestinal o parénquima del órgano.

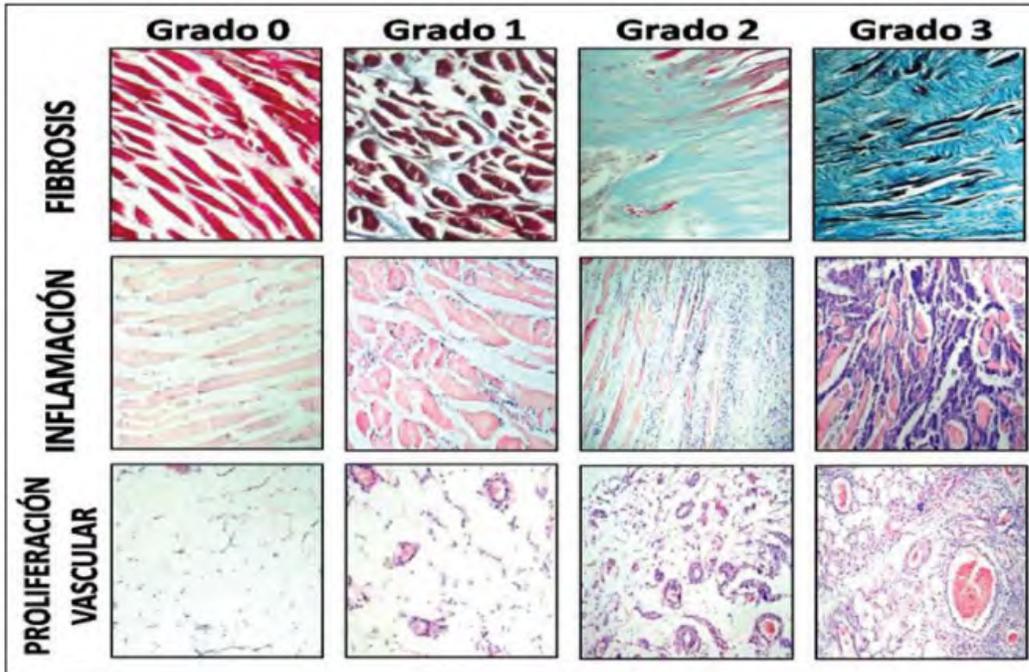
Fuente: Mazuji et al. ¹⁹

Tabla 2. Clasificación histológica de adherencias peritoneales.

	Fibrosis	Inflamación	Proliferación vascular
Grado 0	Ausencia de proliferación fibroblástica	Ausencia de componente inflamatorio	Ausencia de proliferación vascular
Grado 1	Escasa	Leve: cel. gigantes, ocasionales linfocitos y plasmocitos.	Leve
Grado 2	Moderada	Moderada: cel. Gigantes, plasmocitos, eosinófilos, Neutrófilos	Moderada
Grado 3	Densa	Severa: abundantes cel. Inflamatorias y microabscesos	Severa

Fuente: Kanbour-Shakiret al. ²⁰. Modificada por González-Torres C. y Milano M.

Fig. 1. Grados histológicos de adherencias peritoneales



Consecuencias

La obstrucción intestinal es la complicación más común de las adherencias peritoneales. En reportes internacionales (p.ej. Hospital Westminster de Inglaterra), se encontró que la obstrucción intestinal representa el 0.9% de todas las admisiones, 3.3 % de las laparotomías y 28.8% de obstrucciones de intestino delgado (ID) o grueso durante 24 años. Una encuesta británica ha reportado un total anual de 12,000- 14,400 casos de obstrucción intestinal adherencial. Muchos estudios han demostrado que la obstrucción de ID es un problema grave de salud tanto en ciudades desarrolladas como en desarrollo.

El mecanismo de la oclusión puede ser por angulación, torsión o más frecuentemente constricción de un asa intestinal.

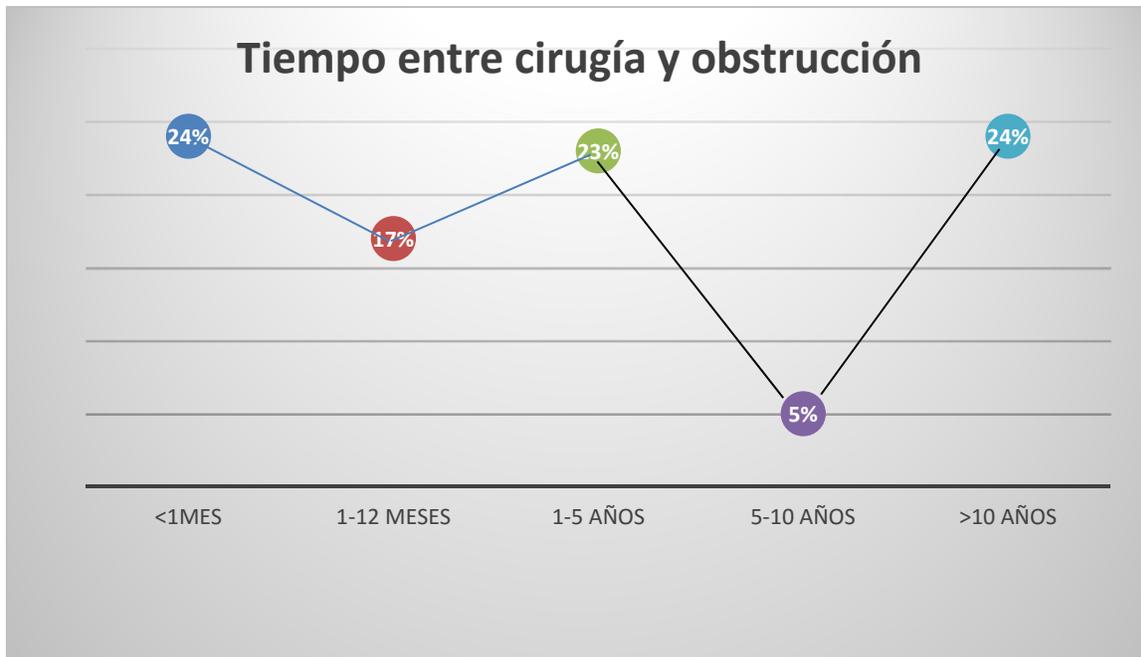


Fig. 2. Porcentaje de pacientes con obstrucción intestinal con relación al tiempo (30 días, 12 meses a 5 años, y después de los 10 años) de la cirugía previa.

Además de la obstrucción, otra morbilidad incluye infertilidad, al dolor abdominal o pélvico crónico, del cual existen controversias, donde sustancias como bradiginina, histamina y otros autacoides son capaces de estimular nociceptores. Otros autores creen que el dolor es debido restricción del movimiento de un órgano, estrechez o tracción de una víscera adyacente, y por si mismas generar dolor, debido a la demostración histológica de fibras nerviosas.



FISIOPATOLOGÍA

La primera descripción de adherencias peritoneales fue en un examen post-mortem en 1836 en un paciente con tuberculosis. Y desde entonces la fisiopatología aún tiene algunas disyuntivas. La formación de adherencias es considerada la parte patológica en la curación del peritoneo después de una cirugía. El balance entre el depósito y degradación de la fibrina es crucial en la curación normal del peritoneo, la última sirve de plataforma para el crecimiento de fibroblastos y capilares en crecimiento.

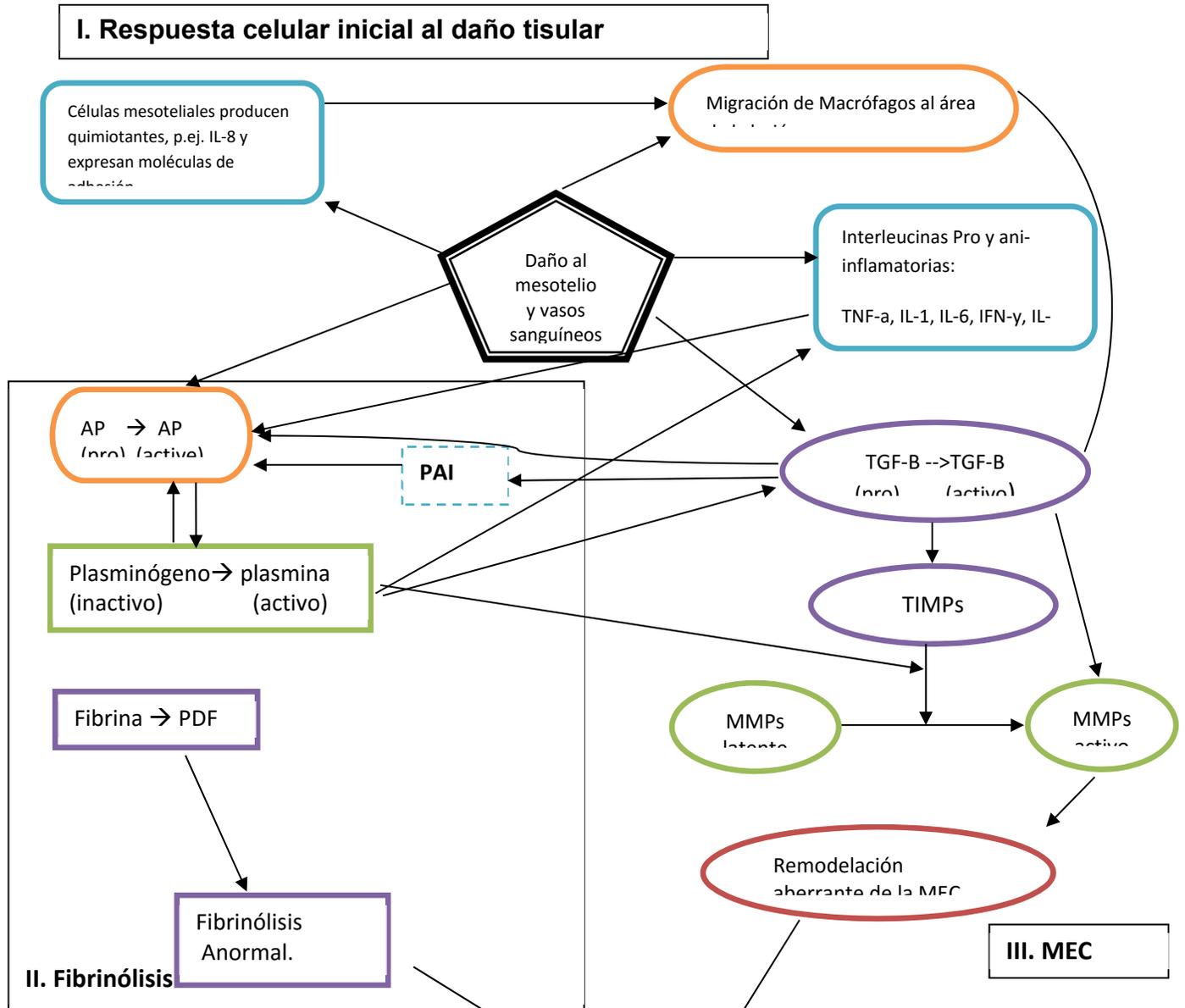
Lesión peritoneo (trauma p.ej. cirugía), inflamación, infección, infiltración neoplásica, isquemia, irradiación, las cirugías como:

1. Laparotomía exploradora por peritonitis generalizada
2. LAPE por Trauma intestinal
3. LAPE para adhesiolisis
4. LAPE por patología pélvica

La lesión peritoneal origina inflamación con exudado rico en fibrina, misma que resulta de la cascada de la coagulación, activada en la cavidad peritoneal, resultando en la formación de trombina que ayuda a la conversión de fibrinógeno en fibrina tal como lo describe Arung et al., en la Revista Mundial de Gastroenterología, 2011. Debido a la activación del sistema fibrinolítico alguna de esa fibrina es lisada. Sin embargo se pierde el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, a favor de ésta última, sirviendo de matriz para la formación de fibrocolágeno. La matriz extracelular puede ser degradada por metaloproteinasas, las cuales son inhibidas por el peritoneo.



Si no ocurre la fibrinólisis dentro de los primeros 5-7 días, la matriz de fibrina persiste y se organiza gradualmente con fibroblastos que secretan colágeno, formando adherencias y vasos sanguíneos mediante factores angiogénicos.



Histogénesis de las adherencias peritoneales





GUERRERO
NOS NECESITA A TODOS
SECRETARÍA DE SALUD

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO**



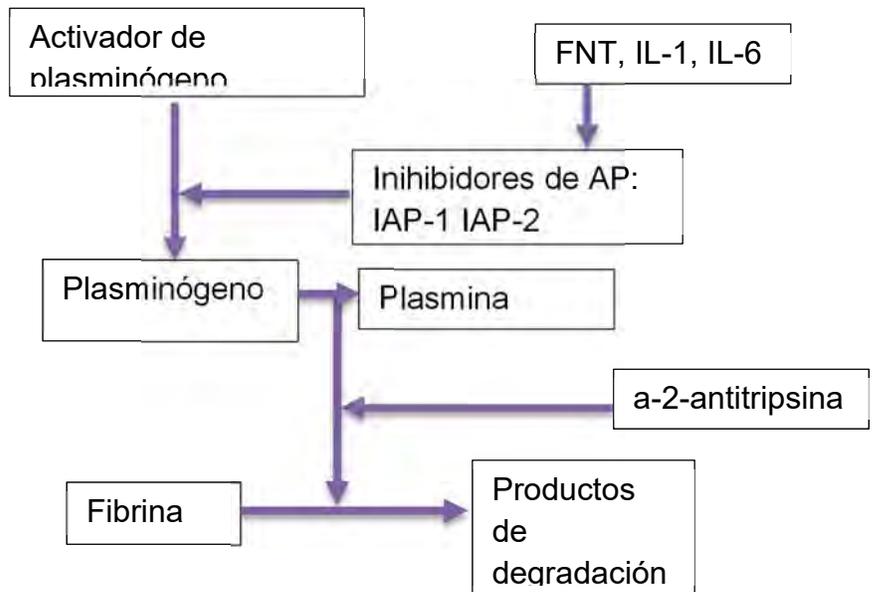
La restitución de la superficie peritoneal puede ocurrir si se degrada la fibrina en 2-3 días después de la cirugía.



La fibrina es degradada primariamente por la plasmina, una proteasa convertida de una forma inactiva de plasminógeno por dos activadores del mismo, activador tipo tisular (tPA), responsable del 95% de la activación, y el tipo urokinasa (uPA), los cuales se expresan en células endoteliales, mesoteliales y macrófagos.

El trauma quirúrgico ha mostrado dañar la actividad fibrinolítica a través de la reducción de la actividad de dichos activadores (tPA, uPA), y/o incrementando el inhibidor del plasminógeno (PAI-1) y PAI-2, y el equilibrio entre estos y los activadores es crucial para la formación de adherencias.

Regeneración del peritoneo. Parietal



En el origen del nuevo mesotelio existen varias teorías:

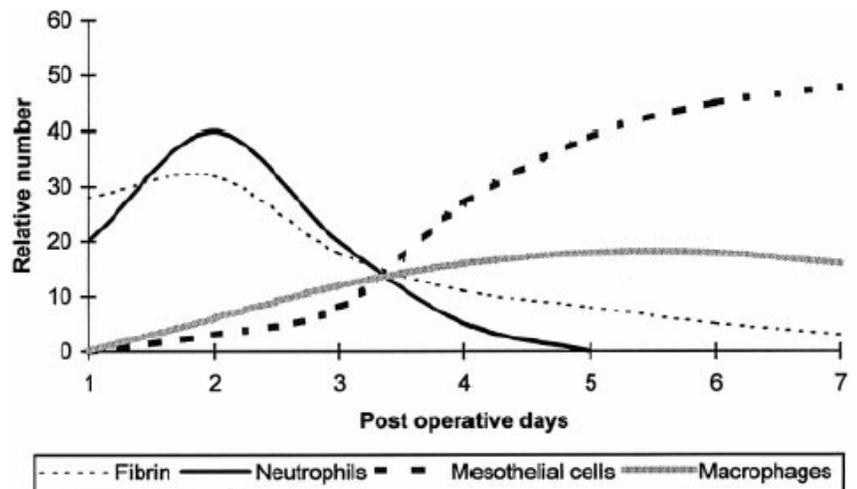
1. Surge directamente de células mesenquimales primitivas
2. De células mesenquimales primitivas a través de fibroblastos.
3. Origina de fibroblastos subperitoneales, y estos a su vez de fibroblastos en reposo del tejido conectivo perivascular.



También se sugiere que surge de la metaplasia de los fibroblastos subperitoneales.¹⁴

Peritoneo Visceral

Comparando reparación de peritoneo de hígado con el del ciego o el peritoneo visceral (7 días), es que a los 5 días se descubrió existía una membrana basal discontinua y muchas células mesoteliales encima de ésta, se debe a que el hígado proporciona un sustrato más firme para el desarrollo de un nuevo mesotelio, en parte debido a que el ciego y peritoneo parietal están sujetos a distensión¹⁴. La curación de heridas en peritoneo parietal y visceral ha sido estudiada por microscopía electrónica donde reporta en fases iniciales a los macrófagos como células predominantes, con células mesenquimales primitivas escasas, los fibroblastos derivados se hacen cada vez más numerosos en la superficie de la herida, mientras que los macrófagos van a la baja. A los 8 días del posoperatorio se han encontrado presentes células mesoteliales en la superficie de la herida. En las características de núcleo y citoplasma se asemejan a los fibroblastos, excepto en las microvellosidades que tiene el mesotelio y la uniones estrechas intercelulares complejas.

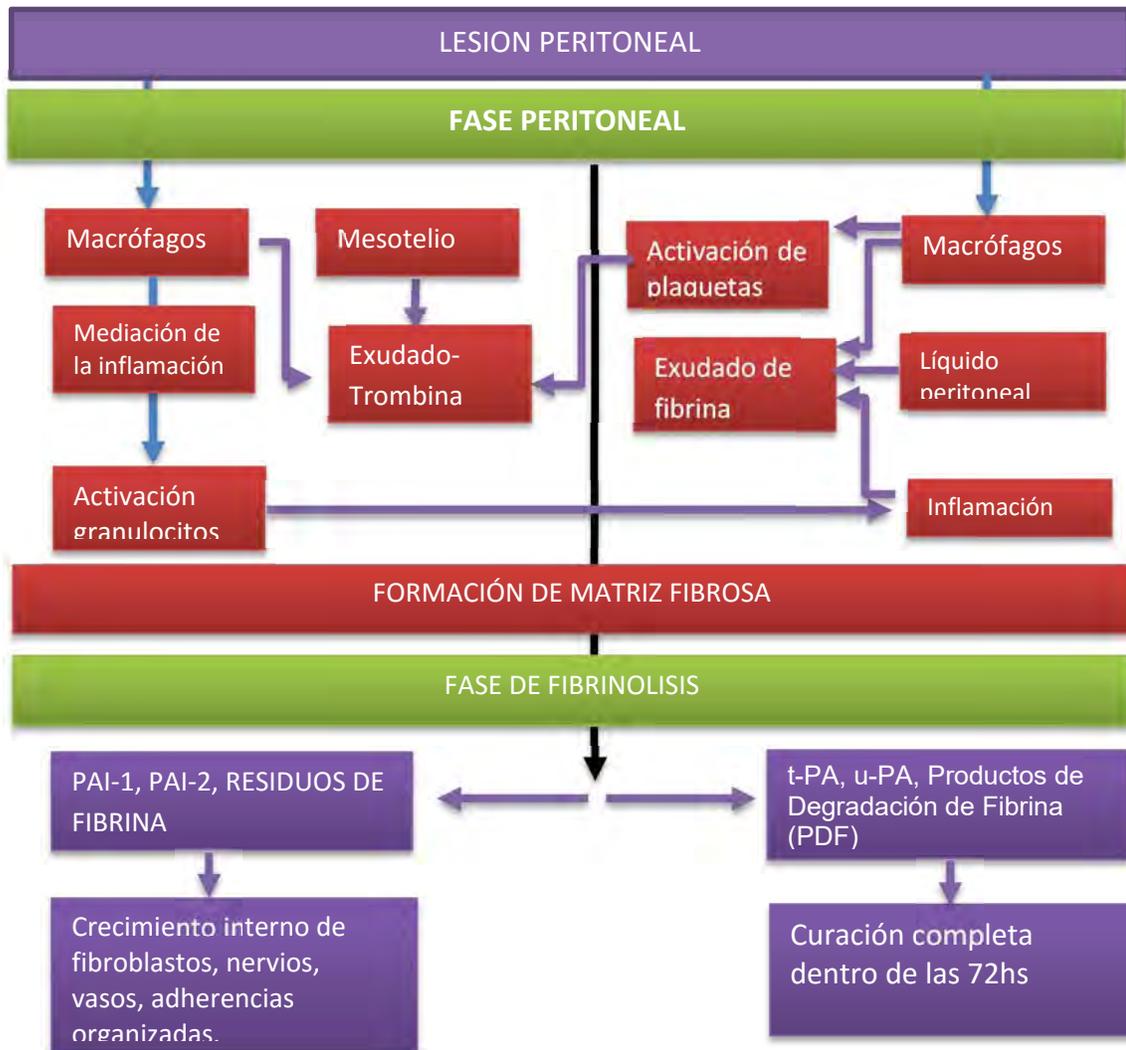


En conclusión el mesotelio visceral proviene de tejido



conectivo subperitoneal y no de los macrófagos peritoneales, sin dilucidar si proviene de células mesenquimales primitivas o fibroblastos.

Visión general de la interacción de factores fisiopatológicos que se piensa, actúan en el origen de las adherencias²:



PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS



Su prevención es reconocida desde los tiempos de W.S. Halsted (1852-1922), quien fue el primer cirujano en reconocer su importancia.

Barreras mecánicas

Pueden prevenir la formación de adherencias al separar dos superficies los 5-7 días que se requieren para la re-epitelización. Se trata de prevenir el contacto entre la serosa dañada en los días críticos. Una barrera ideal debe ser biodegradable, segura, no inflamatoria, no inmunogénica, que persiste la fase crítica de la re-mesotelización, permanecer en su lugar sin suturas, activo en presencia de sangre y, de fácil y rápida aplicación, que no interfiera con la curación ni promueva la infección.

Líquidos tales como cristaloides, dextrano, coloides, ácido hialurónico e icodextrina. Ellos separan superficies mediante hidrofloculación, pero su efectividad es controversial. Los cristaloides con el inconveniente de su rápida absorción, el dextrano 70 al 32% sin embargo se observaron complicaciones. Estudios experimentales han estudiado el ácido hialurónico (Sepracoat®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, EU), ácido hialurónico reticulado (Intergel® Hyalobarrier gel; Baxter, Pisa, Italia), e icodextrina^{9,10}(Adept®, Baxter Healthcare Corporation, EU) con estudios promisorios.

Algunas biopelículas reabsorbibles como la celulosa oxidada regenerada Interceed (Johnson & Johnson), politetrafluoroetileno expandido (Preclude Peritoneal Membrane), ácido hialurónico con carboximetilcelulosa (Seprafilm) y el polietilenglicol (SprayGel). De los cuales los más estudiados son Interceed y



Seprafilm (absorbido en 7 días, y excretado del cuerpo a los 28 días), sin embargo puede dañar los procedimientos de anastomosis.

Agentes químicos

Previenen la organización de fibrina, al inhibir la actividad fibroblástica. Ejemplo de ellos son los AINES, corticosteroides, bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de histamina, antibióticos, hormonas, vitaminas, colchicina e inmunosupresores selectivos. Algunos de los cuales reducen la permeabilidad vascular, liberación de citosinas, factores quimiotácticos, con efectos adversos como inmunosupresión.

Algunos anticoagulantes previenen adhesiones al incrementar la fibrinólisis debido a la actividad de una serin-esterasa.

Agentes fibrinolíticos como el tPA (Actilyse), fondaparinux (Arixtra), drotecogin a-activado (Xigris), han sido empleados, con inconveniente de aumento de complicaciones hemorrágicas, sin embargo solo en modelos animales, con efectos adversos, falta de eficacia y seguridad de los mismos.

Algunos antibióticos como linezolid se ha encontrado q reduce las adherencias en modelos animales, sin embargo comparado con otros agentes (como solución salina), se ha visto que aumentan la tasa de formación, por lo que no se recomiendan.

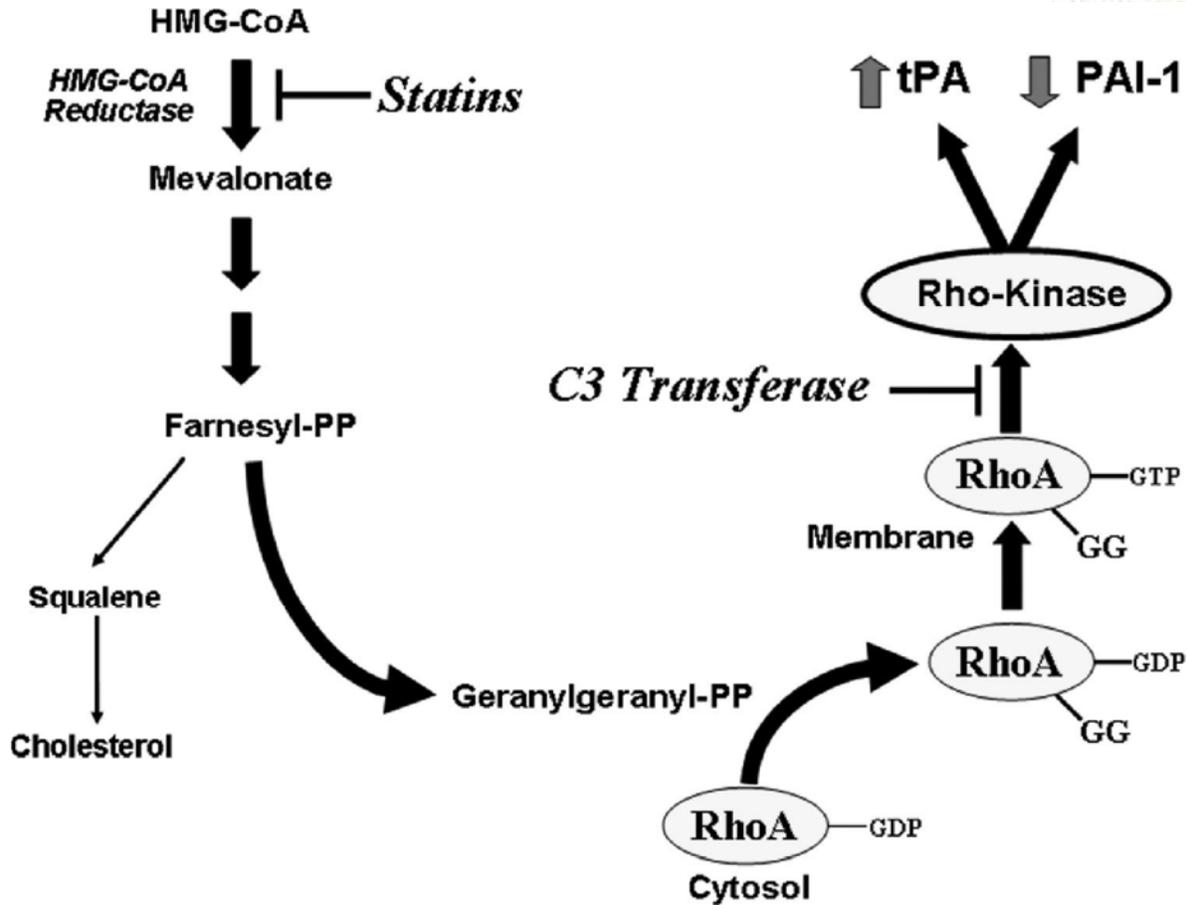
Otras sustancias como la Vitamina E (20) se ha mostrado efectiva pero sin estudios en humanos que apoyen su uso, anestésicos locales, azul de metileno y otros como el adenovirus recombinante, aun no se recomiendan en la actualidad.



En el estado actual del conocimiento, estudios preclínicos o clínicos son necesarios para evaluar la efectividad de varias estrategias propuestas para las adherencias peritoneales postquirúrgicas.

Estudios con inhibidores de la HMG-CoA (simvastatina) incrementa la actividad fibrinolítica en células mesoteliales de peritoneo humano in vitro, incrementando el t-PA y disminuyendo el PAI-1, alcanzando su máximo efecto a las 48hs de administrado. Algunos pacientes con insuficiencia renal desarrollan dislipidemia y se prescribe una estatina, misma que podría tener efecto en la reducción de la formación de adherencias^{15,17} y no afecta la fuerza de la anastomosis¹⁸. Inhiben la enzima encargada de la producción del colesterol. Tienen un potente efecto antiinflamatorio, antioxidante y propiedades profibrinolíticas¹⁸, todas mismas que juegan in rol importante en la prevención de adherencias.

Haslinger y cols proveen una fuerte evidencia que la simvastatina es un potente estimulador de la actividad fibrinolítica en células mesoteliales humanas, tanto en condiciones normales como inflamatorias^{31, 32}. Aunque aún no hay estudios en vivo que demuestren tal efecto. El efecto fibrinolítico de las estatinas en por vía de inhibición de la proteína Rho, que ha sido implicada en el relevo y parada de señales de transducción, regulación de procesos celulares como crecimiento, diferenciación y supervivencia.



Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa inhiben las síntesis del colesterol así como isoprenoides clave, tales como pirofosfato de farnesilo (FPP) y pirofosfato de geranylgeranilo (GGPP). GGPP media la isoprenilación o geranylgeranilación de proteínas Rho, un paso crítico en la translocación de dichas proteínas Rho desde el citoplasma a la membrana plasmática donde inician la señalización hacia la baja a través de la Rho-quinasa. La activación de las proteínas Rho por GGPP es un evento de señalización importante en la fibrinólisis mediante la modulación de los niveles del activador del plasminógeno tisular (tPA) y disminuyan el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1). En un estudio por Aarons et al sugiere que puede haber una "ventana terapéutica" para la administración del inhibidor de



reductasa HMG-CoA al menos dentro de las primeras 6 horas de la lesión peritoneal para prevenir la formación de adherencias.

El colecalciferol (Vitamina D3) previene las adherencias peritoneales postquirúrgicas al inhibir la vía del factor Kappa-B, en modelo animal, pero deberá seguir siendo estudiada²¹.

Existen estudios acerca de **fosfolípidos** los cuales no se han llevado a cabo en humanos, se ha demostrado la eficacia de los mismos en la prevención de adhesiones, reduciendo la actividad inflamatoria y la profibrótica, e inhibe propiedades miofibróticas de células mesenquimales; se demostró no alterar la fuerza de la anastomosis, herida quirúrgica y las incisiones realizadas en hígados de conejos estudiados²⁵, así mismo se evidenció que en paciente con diálisis peritoneal a quienes se administra fosfatidilcolina aumenta la tasa de ultrafiltración.

Existen estrategias generales para la reducción de adherencias parecidas a los principios Halstedianos²

- Técnica quirúrgica depurada (instrumentos a-traumáticos) y disección microinvasiva.
- Minimizar el tiempo de la cirugía, el calor y la luz.
- Evitar el trauma peritoneal por contacto y coagulación.
- Evitar colocación de cuerpos extraños tales como partes de gasas, mallas y material de sutura.
- Usar compresas e hisopos humedecidos, y aplicación ocasional de solución salina para minimizar la deshidratación de la superficie mesotelial.



- Irrigación de la cavidad abdominal para remover los depósitos de sangre residual.
- Reducir el riesgo de infección asegurando condición estrictamente estériles de trabajo y administrando antibióticos si se requiere.
- Laparotomía: usar guantes de látex y libres de polvo.
- Laparoscopia: usar gas humidificado a una presión baja de insuflación.
- Pacientes de alto riesgo: usar técnicas de barrera o instilar en forma peritoneal.
- Hemostasia selectiva material de sutura adecuada.
- Tiempo quirúrgico menor a 120 min.
- Sutura de peritoneo se traduce en más bridas.



OBJETIVOS

General

Determinar si los inhibidores de la HMG-CoA (estatinas) pueden reducir la formación de adherencias postquirúrgicas in vivo (en ratas Wistar sometidas a laparotomía en el Hospital General de Acapulco) y elucidar su resultado mediante revisión histopatológica.

Específico

- Establecer si hay diferencias entre estatinas y placebo.
- Formular guías de tratamiento estándar para el uso de estatinas para prevención de adherencias.
- Disminuir complicaciones postquirúrgicas por adherencias
- Disminuir tasa de reoperaciones por adherencias postquirúrgicas.



METODOLOGÍA

a. Definiciones operacionales (operacionalización)

Definición de variables						
	VARIABLE	CLASIFICACION	ESCALA	DEPENDIENTE O INDEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
1	Género	Cualitativa	Nominal: Masculino/ femenino	Independiente	Género del paciente	Si es masculino o femenino
2	Edad	Cuantitativa	Ordinal:semanas cumplidos	Independiente	Al momento de ocurrir la cx	Semanas cumplidos al operarse
3	Peso	Cuantitativa	Ordinal (grs)	Independiente	Gramos que peso el paciente en el momento de la cx	Gr al realizar cx
4	Cirugía previa (laparotomía)	Cualitativa	Si/No	Dependiente	Procedimiento quirúrgico, que consiste en incisión en abdomen y revisión de la cavidad.	Procedimiento realizado en el abdomen, previo.
5	Desplumamiento en serosa	Cualitativa	Si/No	Independiente	Abrasiones en la serosa del intestino con aparición de puntillero por microabrasiones.	Lesiones en la serosa
6	Tiempo de Cirugía (minutos)	Cuantitativa	Ordinal (0-10,11-20,21-30)	Independiente	Periodo transcurrido desde el inicio hasta el final de la cirugía.	Duración del procedimiento.
7	Cierre de peritoneo	Cualitativa	Si /no	Independiente	Procedimiento de cierre de la capa peritoneal de la pared abdominal	Sutura de la capa peritoneal
8	Adherencias	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Presencia de bandas fibrosas patológicas en la cavidad abdominal: entre omento, asas de intestino y pared abdominal, después de una intervención quirúrgica.	Bandas fibrosas entre dos superficies



9	Presentación clínica	Cualitativa	Ordinal: 0,1,2,3,4,5	Dependiente	Adherencia demostrada en la exploración de la cavidad abdominal	Reporte a la exploración física
10	Medicamento empleado	Cualitativa	Nominal (estatina/ningún)	Independiente	Sustancia empleada para prevenir adherencias	Si se uso medicamentos o no
11	Selección	Cualitativa	Nominal	Independiente	Método de selección de pacientes	Método de selección de pacientes
12	Tiempo de Segunda cirugía	Cuantitativa	(0-7días, más de 7 días) Ordinal	Independiente	Periodo de tiempo en que se llevó la segunda cirugía con respecto a la primera	Número de días entre la primera y segunda cirugía
13	Infección peritoneal previa	Cualitativa	Si/No	Independiente	Conteo bacteriano >100,000, previa a la cirugía	Presencia de exudado purulento en la cavidad abdominal
14	Complicaciones	Cualitativa	Si /no	Dependiente	Evento adverso que sucede en los primeros 30 días posteriores a un procedimiento quirúrgico	Fenómeno patológico adverso en la rata posterior al evento quirúrgico.
15	Oclusión intestinal	Cualitativa	Si/no	Dependiente	Parálisis del tránsito intestinal, con dilatación de asas intestinales	Parálisis del tránsito intestinal, con dilatación de asas de ID
16	Dehiscencia	Cualitativa	Si/ No	Dependiente	Rotura parcial o total de cualquiera de las capas de la herida quirúrgica	Rotura parcial o total de cualquiera de las capas de la herida quirúrgica
17	Infección (ISQ)	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Aquella que ocurre en los primeros 30 días posteriores a una cirugía. Diagnóstico cultivo positivo de la secreción purulenta, clínico, procedimientos diagnósticos o quirúrgicos	Aquella que ocurre en los primeros 30 días posteriores a una cirugía. Diagnóstico cultivo positivo de la secreción purulenta, clínico,



							procedimientos diagnósticos o quirúrgicos
18	Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Ratas que mueren al final del procedimiento	Ratas que murieron al final del estudio.	
19	Causas de mortalidad	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Etiología de la muerte de las ratas en estudio	Causa de muerte de ratas en estudio	
20	Hallazgos Qx	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Lo que se evidencia en la cirugía: peritonitis, asas distendidas, adherencias oclusión, perforación int.	Lo encontrado en la cx.	
21	Fibrosis	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Grado de fibrosis en el RHP	Fibroblastos observados al microscopio	
22	Inflamación	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Grado de componente inflamatorio	Presencia de macrófagos, células gigantes, plasmocitos, etc	
23	Proliferación vascular	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Presencia o no de vasos de neoformación	Nuevos vasos observados al microscopio	



b. Tipo y Diseño general

Es un estudio experimental, que tiene como característica ser prospectivo, longitudinal, descriptivo (observar el comportamiento a nivel histopatológico de las adherencias postquirúrgicas al usar inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa), comparativo (comparar dos grupos uno con medicamento y otro sin él), para evaluar, conocer y analizar el efecto de las estatinas intraperitoneales.

c. Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis, observación.

Universo de Estudio

Se incluirán 20 ratas Wistar escogidas al azar, a quienes se realizara una laparotomía para inducir la formación de adherencias, divididas en dos grupos de 10 cada uno, en el periodo de Marzo-Abril del 2016.

Mediante un muestreo aleatorio simple, donde con un IC del 95% (1-a), Z: 1.96 (Error) e: 3% (0.03), $p=0.5$ $q=0.5$.



Tamaño de la muestra

Se usara una muestra probabilística, Con un 95% del nivel de confianza, el Tamaño de la muestra será de 20.

Nivel de confianza 95%, margen de error 5%.

d. Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- Se incluirán 20 ratas Wistar de entre 150-175 gr,
- Cualquier género (masculino)
- Sanas
- De 6- 8 semanas de edad

Exclusión.

- Se excluirán biológicos (ratas) que no cumplan el peso y raza.
- Ratas enfermas
- Que no cumplan edad.

Eliminación

- Biológicos que mueran antes de terminar el estudio.
- Biológicos que presenten alguna complicación antes del término estudio (infección de sitio quirúrgico de órgano, dehiscencia de herida quirúrgica).



e. Intervención propuesta

Con dos grupos de ratas (Wistar ambos), las cuales serán sometidas a una laparotomía exploradora con despulimiento de la serosa para la formación de adherencias. Se formarán dos grupos cuya asignación será de forma aleatoria, a uno se agregará estatina (Atorvastatina a dosis de 30mg/kg) como dosis única en la cavidad abdominal y a otro cloruro de sodio (NaCl 0.9%), realizando una segunda intervención a los 7 días del posoperatorio y observación de las adherencias en ambos grupos, con demostración histopatológica de dicho tejido. Todo esto se realizará en el Hospital General de Acapulco, en el laboratorio de patología.



Técnica quirúrgica

1. Se formaran dos grupo de 10 ratas cada uno, a uno se aplicara 5 ml de solución salina isotónica (NaCl 0.9%) con el medicamento disuelto (Atorvastatina) a razón 30mg/kg de peso, aplicado intraperitoneal y al grupo control se aplicará solo solución salina (NaCl 0.9%).
2. Bajo efectos de anestesia general.
3. Asepsia y antisepsia de la región
4. Colocación de campos estériles.
5. Incisión media abdominal, disección por planos hasta cavidad,
6. Identificación de asas de intestino delgado
7. Laparotomía: Crear de 3 a 4 despulimientos en serosa de dicha víscera, y se fijará a la pared abdominal con seda 4-0, separados 1 cm cada uno, para identificar el sitio de mayor adherencias, se aplicara 5 ml de una solución que contenga NaCl al 0.9% con atorvastatina, y se cerrara la pared abdominal: aponeurosis y piel. Al segundo grupo se realizara mismo procedimiento con despulimiento intestinal, con solo aplicación de solución fisiológica. Se realizará revisión de las heridas en forma diaria y llevará a cabo los cuidados como cualquier otro paciente, correctamente alimentados y dará agua ad libitum.
8. Al día 7 de posoperatorio, se realizará la segunda cirugía con revisión de cavidad, en busca dirigida de adherencias intraperitoneales, de las cuales se tomará una muestra y enviará a patología para su revisión, se realizará un



lavado con solución salina con toma de muestra y fijado con alcohol 1:1 y enviará a citológico.

Actividades en el servicio de patología (lugar de realización de cirugías)

DÍA 1. El procedimiento consiste en operar a los biológicos (ratas Wistar), el día lunes, con fecha 24 de Mayo del 2016, se realizaría el procedimiento por la mañana en el servicio de patología.

Para la anestesia se usará un casco cefálico hechizo, estopa y éter etílico. Se usará una tabla de madera donde se colocaran 4 postes a los cuales se sujetará el biológico previamente anestesiado, y se procederá a la cirugía, con tiempo estimado de cada uno de 15 min, se realizarán 20 cirugías. Se usará el material indicado en el protocolo, el medicamento (Atorvastatina), guantes desechables, guantes de carnasa para la manipulación de los biológicos y se usara protección universal, material de sutura (ácido poliglicólico del 2-0 y nylon 3-0), isodine, gasas, apósitos, cubre-bocas, gorros, bolsas para depositar la basura de acuerdo al manejo de RPBI.

DÍA 2. En segundo término, se realizaran visitas a los animales operados, para su alimentación (comida y agua), así como revisión de las heridas quirúrgicas, esto se hará 3 veces por día, durante 7 días, al término del cual se realizara nueva cirugía para revisión de la cavidad y resultados. Realizar anotaciones.



DÍA 4. Visita para alimentación (agua y comida y revisión de heridas). Reoperación en caso necesario (evisceración). Realizar anotaciones.

DÍA 5. Visita para alimentación (agua y comida y revisión de heridas). Reoperación en caso necesario (evisceración). Realizar anotaciones.

DÍA 6. Visita para alimentación (agua y comida y revisión de heridas). Reoperación en caso necesario (evisceración). Realizar anotaciones.

DÍA 7. Visita para alimentación (agua y comida y revisión de heridas). Reoperación en caso necesario (evisceración). Realizar anotaciones.

DIA 8. Nueva cirugía para revisión de adherencias, toma de evidencias (fotos, toma de muestra de tejidos). Realizar anotaciones.



**f. Procedimientos para la recolección de información,
instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de
los datos**

Instrumentos

- Hoja de recolección de datos (VER ANEXO)
- Hoja de registro de observaciones (VER ANEXO)
- Hoja de registro de resultados
- Listado de pacientes
- Clasificación de adherencias con imágenes

Control de calidad de los datos:

Especificando la hipótesis, recolección de datos supervisada,

Se usará el programa profesional de entrada de datos como EpiData.

**g. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las
investigaciones con sujetos humanos**

Aprobación por el comité de ética de investigación del Hospital General de Acapulco.

Y de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-200-19999.



PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se utilizó el programa SPSS versión 21 para Windows. Por ser prospectivo se midió la incidencia,

Análisis Univariante para variables cualitativas/categóricas: Distribución de frecuencias – Gráficos (barras, sectores, etc.), para variables cuantitativas: Medidas de tendencia central y dispersión, histogramas. ONE-way ANOVA con el cual se pueden comparar más de dos grupos.



MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Estudios in vivo

Animales. Se usaron 20 ratas Wistar, 19 masculinos y 1 femenino, de entre 175 a 250 gr. Fueron aisladas con una temperatura ambiente en el laboratorio de patología del Hospital General Acapulco, con ciclos de 12 horas de luz y oscuridad, y se provee de alimento, y agua ad libitum. Y se dio el cuidado de los animales según las recomendaciones establecidas.



Determinación del efecto de las estatinas en la Formación de Adhesiones intraperitoneales.

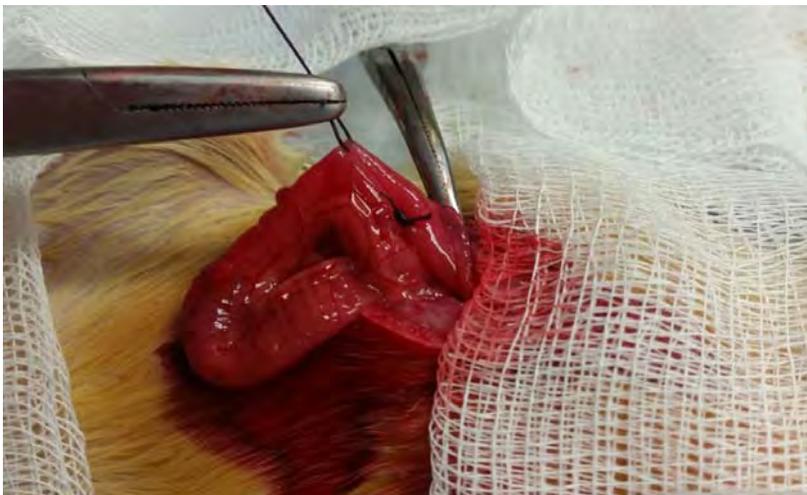
Se realizaron laparotomías en línea media fueron realizadas bajo anestesia general con éter, en 20 ratas Wistar, y se crearon despulimientos en la serosa del intestino delgado, y este botón isquémico se fijó con 2 puntos de seda, a 1 cm de distancia, para su fácil identificación. Para evaluar el efecto de la estatina en la formación de adherencias, se aleatorizaron 10 ratas y se les administró un bolo intraperitoneal, transoperatorio, de 5 ml del volumen total de





atorvastatina (30mg/kg), al segundo grupo se le administró 5 ml de NaCL 0.9% intraperitoneal y la se cerró la aponeurosis con vicryl del 2-0, surgete continuo simple, sin cerrar peritoneo.

Al día 7 los animales fueron sacrificados con anestesia general y sometidos a una nueva laparotomía, donde se tomó evidencia de los hallazgos encontrados, fotos de las adhesiones, se realizó una clasificación clínica y toma de muestras de tejido, el cual se fijó en formol y envió a patología.



RESULTADOS



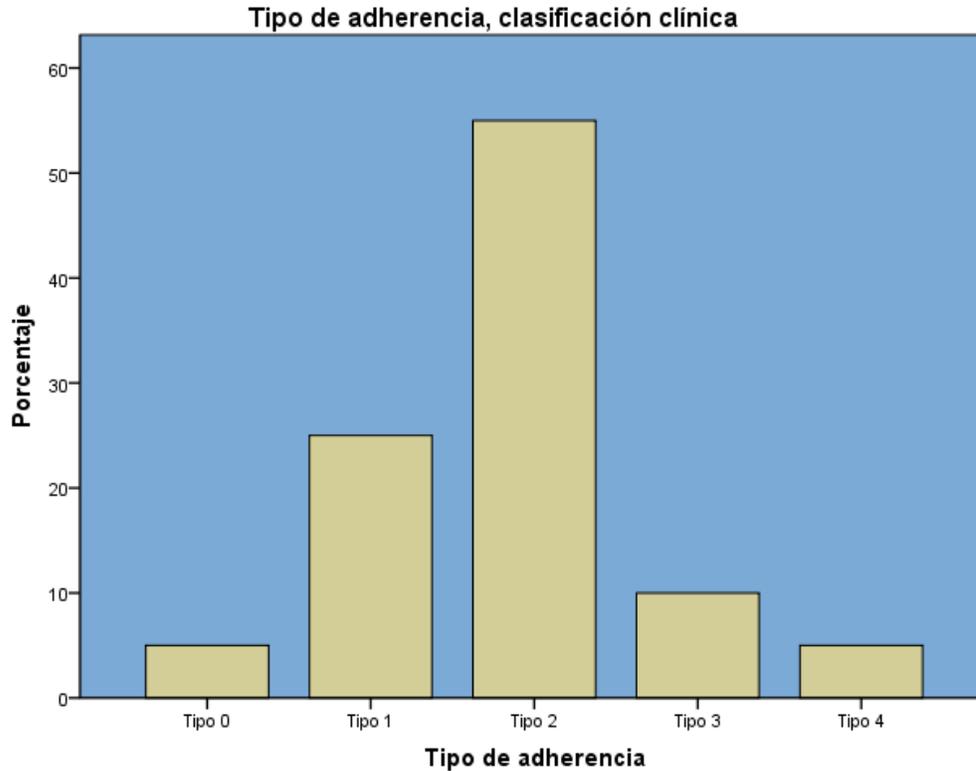
Del total de pacientes el (19) 95% fue masculino y 5% (1) femenino, en el 100% se realizó cirugía, y se realizaron despulmientos en el 100% de los casos. En el 55% el tiempo de cirugía duró entre 0-10 minutos, mientras que el 45% (9) duró de entre 11-20 minutos, en todas se realizó cierre de peritoneo. La frecuencia de adherencias en general fue del 95%, el grupo con atorvastatina el 100% (10 pacientes) hubo adherencias, mientras que el grupo control 95% (9) presentó adherencias.

Tabla de contingencia: ¿Hubo adherencias en la cx? Y el Uso de in-HMG-CoA o NaCl 0.9%.

Recuento

		Uso de in-HMG-CoA o NaCl 0.9%?		Total
		Atorvastatina	Nacl 0.9% (placebo)	
Hubo adherencias en la cx?	si	10	9	19
	no	0	1	1
Total		10	10	20

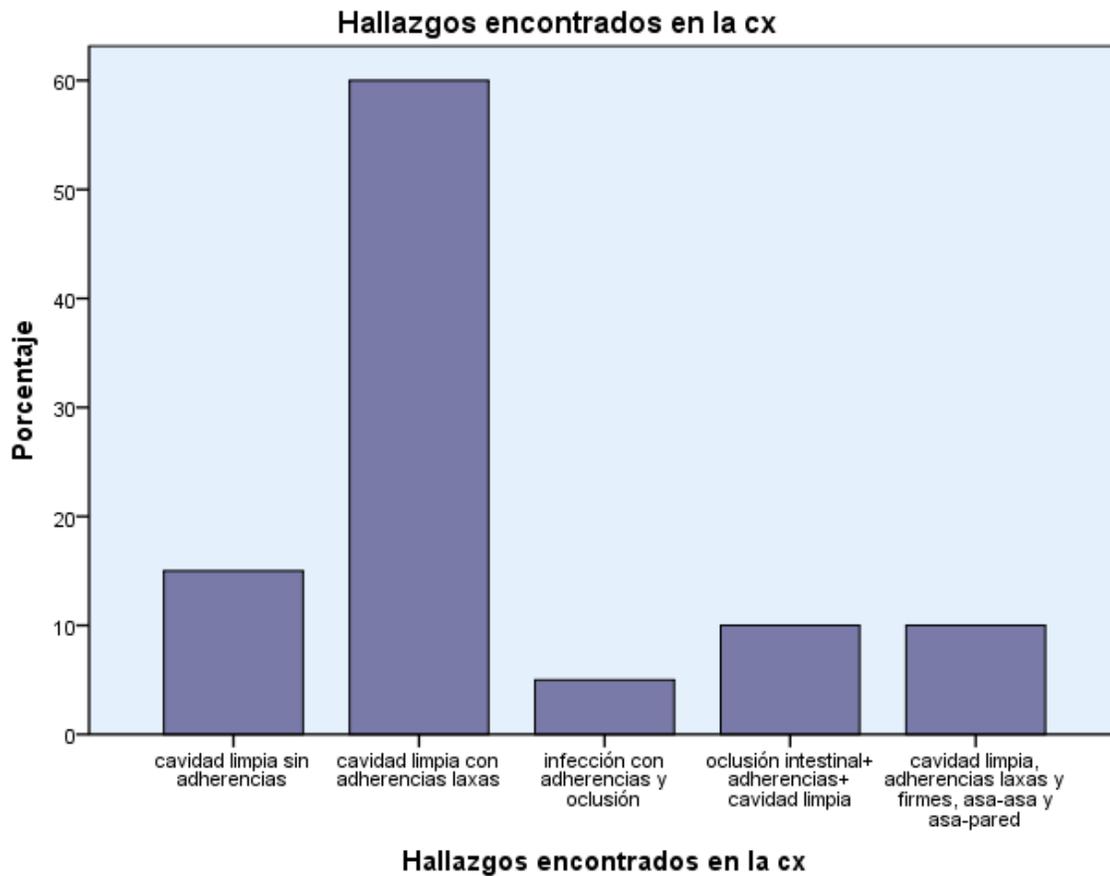
Del tipo de adherencia clínica más frecuente fue la tipo 2 (55%), el 25% tipo 1, 10% (tipo 3), 5% tipo 4 y 5% tipo 0.



No se encontró infección peritoneal previa a la cirugía. Se presentó complicaciones postquirúrgicas en el 10% de los casos (2 casos) del grupo Atorvastatina, hubo oclusión intestinal en 3 pacientes (15%), no hubo casos de dehiscencia de herida quirúrgica en ninguno de los grupos, se presentó infección de sitio quirúrgico profundo en 1 solo caso, mismo que se trató del grupo control.

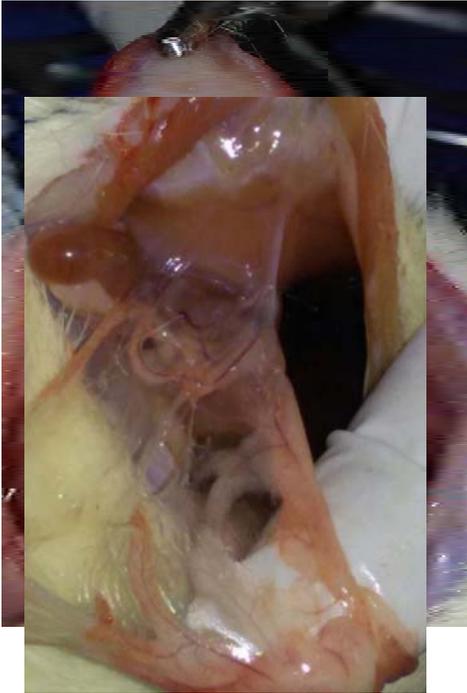
Se presentó adherencias tipo 0 en 1 paciente, tipo 1 en 3 pacientes del grupo atorvastatina, tipo 2 en 4 pacientes, tipo 3 en 1 y tipo 4 en 1 paciente, en el grupo control en su mayoría (7 pacientes) predominó la tipo 2, solo 2 pacientes con el tipo 1, y 1 con el tipo 3.

Los hallazgos encontrados en la cirugía de ambos grupos fueron los siguientes:



Donde con evidencia predominó los hallazgos de cavidad limpia con adherencias laxas en el 60% de los casos, en el 15% la cavidad se encontraba limpia sin adherencias, 10% había oclusión intestinal con adherencias pero la cavidad limpia, así como también un 10% a pesar de encontrar adherencias laxas y firmes, asa-asa y asa pared, la cavidad se encontraba limpia sin liquido libre ni datos de infección macroscópica, y solo en 5% se encontró infección con adherencias y oclusión intestinal al mismo tiempo.

Adherencias grupo atorvastatina vs grupo control.

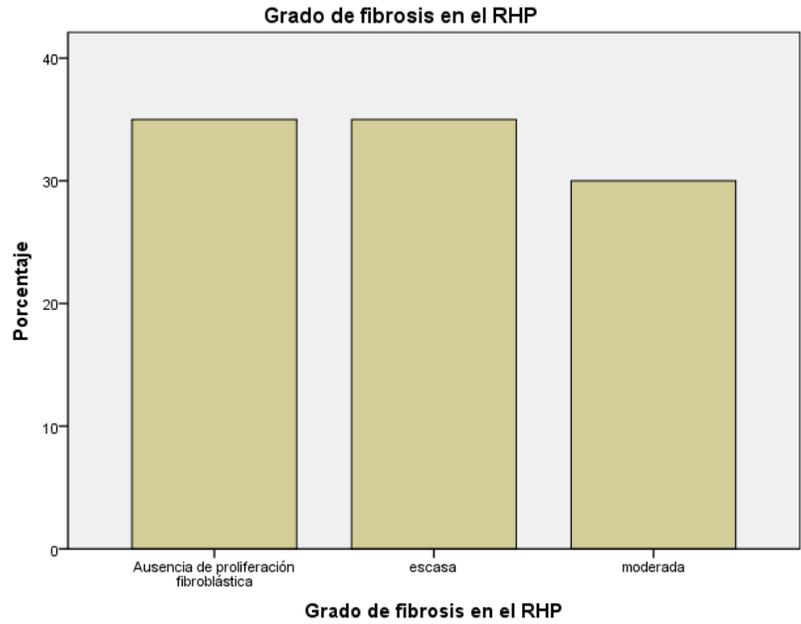


En el grupo atorvastatina se presentaron 4 casos con cavidad limpia y adherencias, 2 sin adherencias, 2 casos con oclusión intestinal + adherencias, 1 caso con oclusión pero cavidad limpia y 1 con infección más oclusión por adherencias.

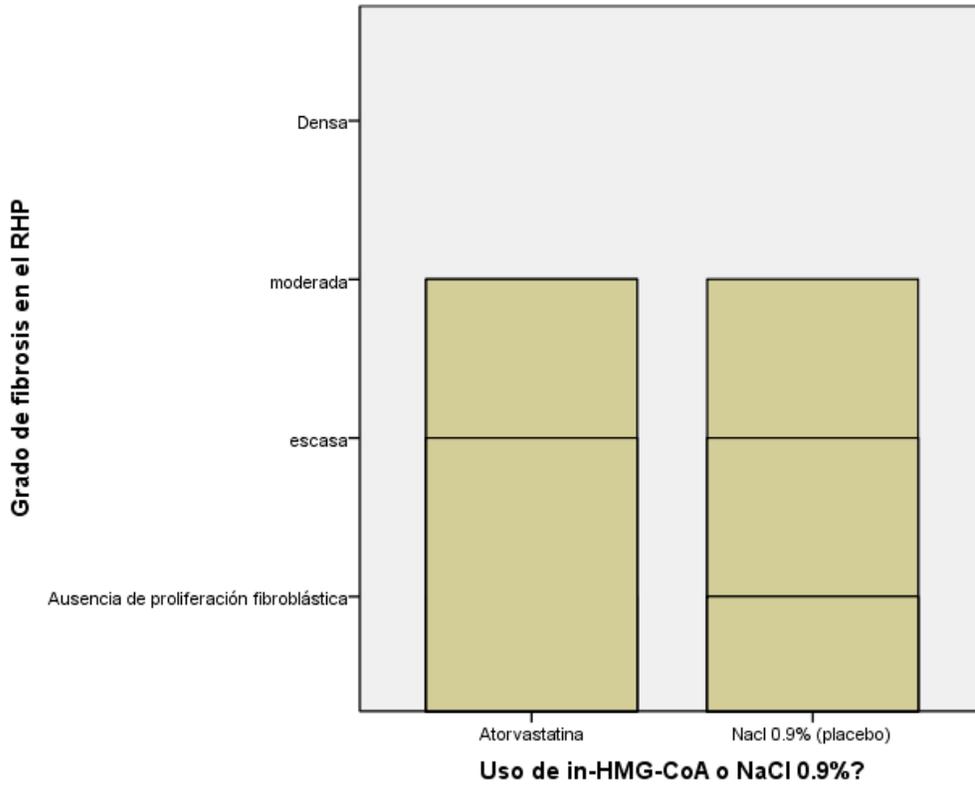




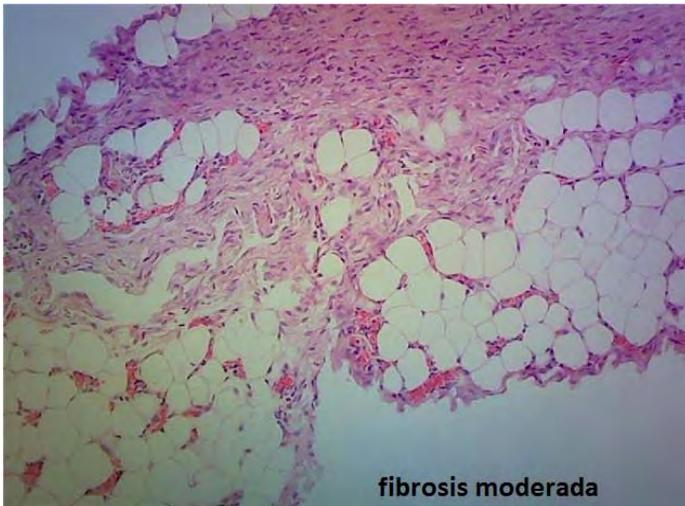
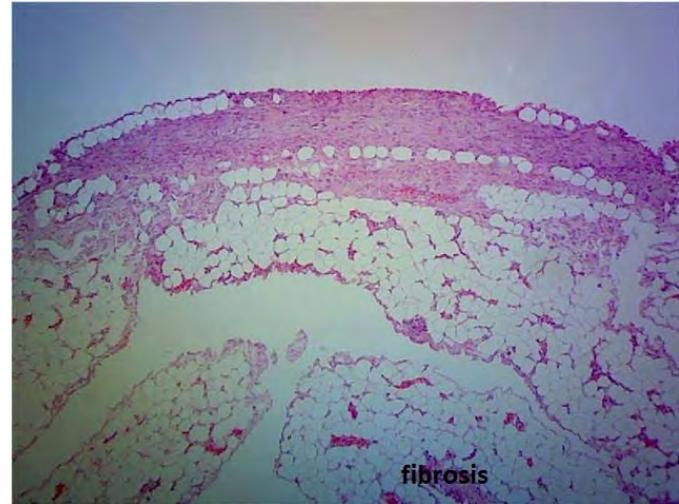
Con respecto a la fibrosis se demostró que en el 35% (7 casos) presentó ausencia de proliferación fibroblástica, en 35% (7 casos) fue escasa y el 30% tuvo fibrosis moderada.



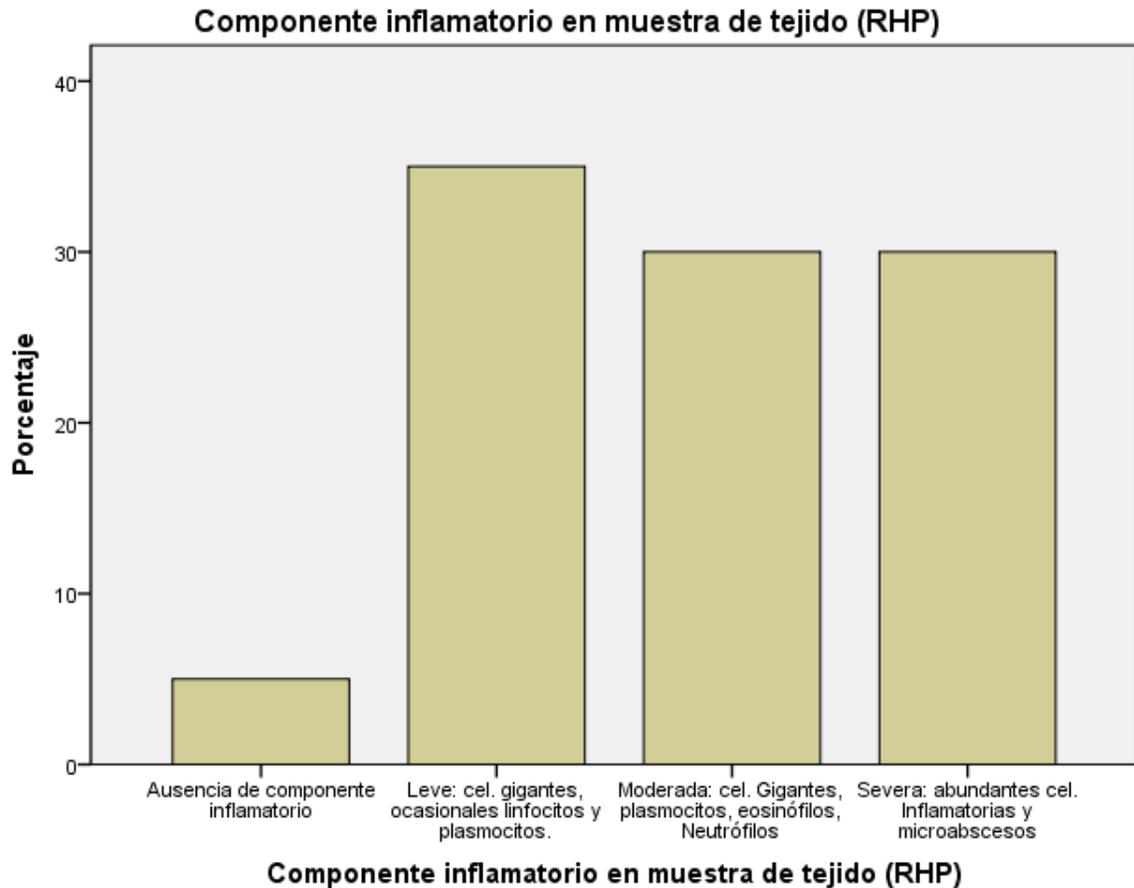
Comparando ambos grupos estos fueron los resultados



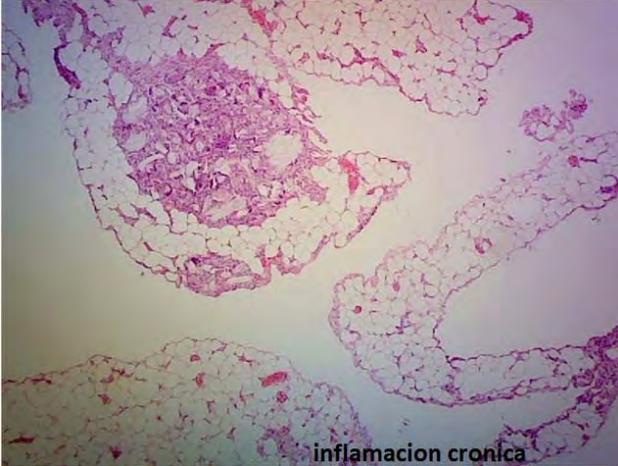
Del total del grupo estatina en 2 no hubo proliferación fibroblástica, en 4 fue escasa y en 4 más fue moderada, la distribución en el grupo control fue de la siguiente manera: 5 (ausencia), 3 (escasa) y 2 (moderada) respectivamente, con una chi cuadrada 2.095, con un valor de p de 0.08, sin diferencia significativa.



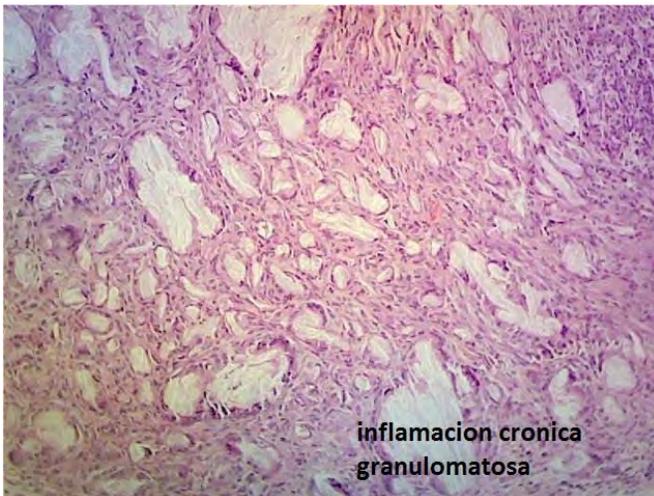
Gráfica que muestra el componente inflamatorio en el reporte histopatológico



El componente inflamatorio fue significativamente mejor en el grupo estatina que en el grupo control: 1 muestra del paciente con ausencia del componente inflamatorio, 5 con inflamación leve y 4 con moderada según el reporte de patología en el primer grupo, mientras que en el grupo control: en 2 se reportó como leve, 2 como moderada y 6 con inflamación severa, con una p 0.02, con significancia estadística. Demostración histopatológica del patrón inflamatorio: “Grupo atorvastatina”



inflamacion cronica



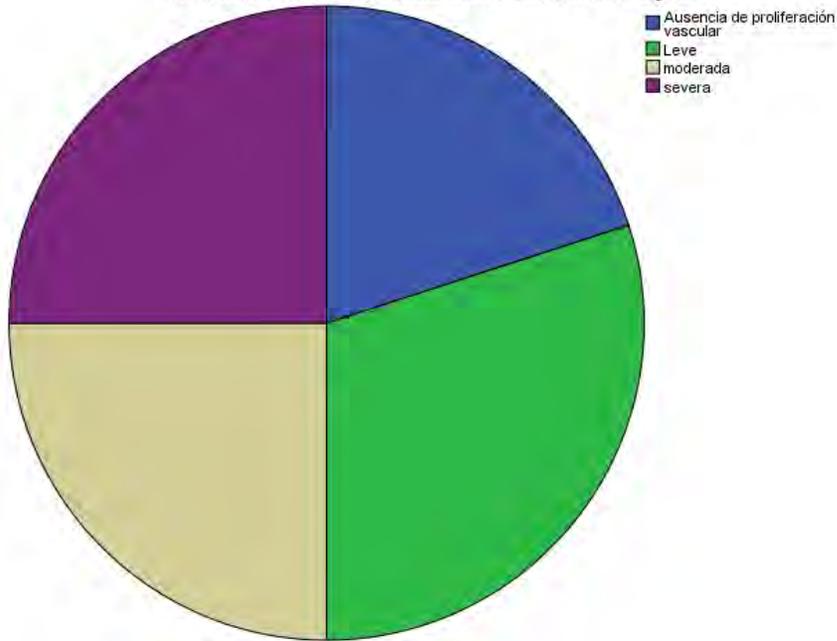
**inflamacion cronica
granulomatosa**

“Grupo control”

Gráfica que muestra la presencia de nuevos vasos en la muestra de tejido, en el RHP:



Presencia de nuevos vasos en la muestra de tejido



La formación de nuevos vasos fue mayor en el grupo atorvastatina, en el 10% (1) fue leve, 10% (1) ausencia de vasos, 40% (4) moderada y 40% (4) severa, mientras que en el grupo control 30% ausencia, 50% leve, 10% moderada y el 10% restante severa, $p < 0.05$, significativamente mayor en el primer grupo.

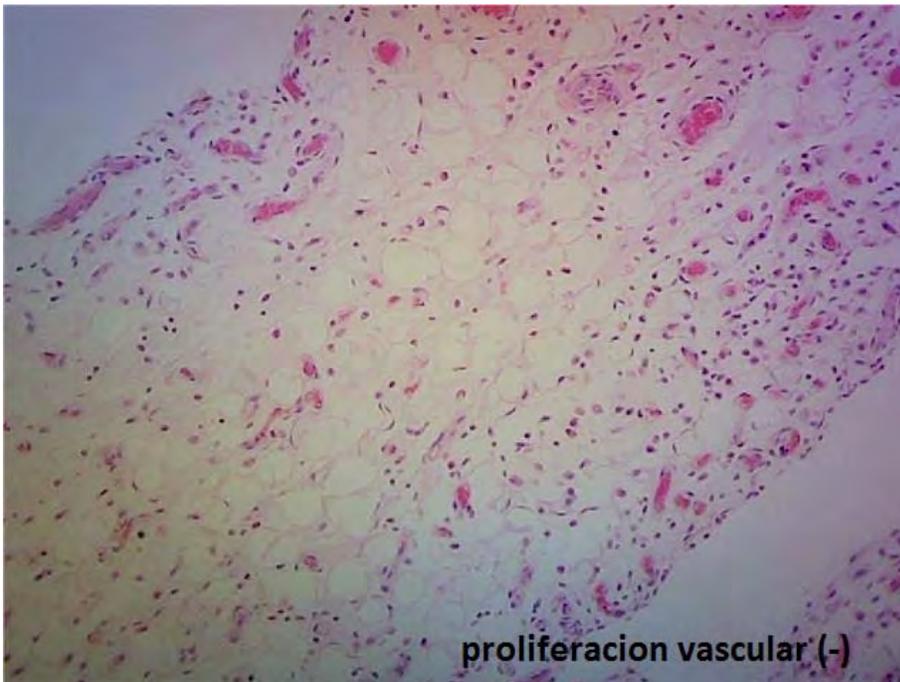
Mortalidad: se observó 0% de mortalidad, con incidente de mortalidad de 1 rata en la segunda cirugía por sobredosis de anestésico.



Grupo atorvastatina



Grupo NaCl 0.9%



Grupo Atorvastatina.



Observaciones	Adherencias clasificación patológica tipo 0, 1, 2, 3		Clasificación patológica 0,1,2,3	
	FIBROSIS	INFLAMACION	PROLIF. VASCULAR	TOTAL
Rata 1	0	1	1	2
Rata 2	1	3	2	6
Rata 3	1	2	3	6
Rata 4	2	3	3	8
Rata 5	2	3	3	8
Rata 6	2	3	3	8
Rata 7	2	3	2	7
Rata 8	1	2	2	5
Rata 9	0	1	1	2
Rata 10	1	3	2	6

GRUPO CLORURO DE SODIO (NaCl 0.9%)



Observaciones	Adherencias clasificación patológica tipo 0, 1, 2, 3		Clasificación patológica 0,1,2,3	
	FIBROSIS	INFLAMACION	PROLIF. VASCULAR	TOTAL
Rata 11	2	2	3	7
Rata 12	2	2	1	5
Rata 13	1	1	0	2
Rata 14	1	2	2	5
Rata 15	0	1	1	2
Rata 16	1	2	1	4
Rata 17	0	1	0	1
Rata 18	0	1	1	2
Rata 19	0	1	1	2
Rata 20	0	0	0	0

DISCUSIÓN



La deposición de fibrina intraperitoneal es un problema serio de la manipulación de la superficie peritoneal

Los datos presentados en este estudio demuestran que la administración intraperitoneal del inhibidor de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina), dentro de por lo menos las primeras 6 horas de la lesión peritoneal, pueden reducir la formación de adherencias intraabdominales, en parte por la regulación a la baja de la fibrinólisis en modelos biológicos (ratas).

Las adherencias postquirúrgicas continúan siendo un problema significativo para los cirujanos, seguido de una abdominal pero en especial cirugía colorrectal. Y los reportes ya acaecidos y aún actuales han visto que las adherencias están entre los factores de riesgo más fuertes que conducen a la resección intestinal en pacientes con oclusión intestinal.

Existen infinidad de estudios que elucidan acerca de la patogénesis de las mismas, así como las múltiples estrategias para disminuir su formación. Debido a su morbilidad a largo plazo con un riesgo considerable hasta de 20 años, con un riesgo acumulado de oclusión de intestino delgado del 29% después de una cirugía abdominal previa. Por lo que el entendimiento de la patogénesis proporciona una segura y eficiente estrategia en la prevención de las adherencias.

Como se discutió previamente, la génesis de las adherencias es el trauma de la superficie peritoneal, resultando en el inicio de la cascada inflamatoria. Con lo que



se produce un exudado rico en fibrina, que no se resuelve con la fibrinólisis, y se organiza para formar adhesiones densas.

Como se reporta en la literatura a pesar de múltiples intentos por obtener la mejor barrera mecánica y forma de prevenir las adhesiones postquirúrgicas, parece un intento desesperado por lograr prevenirlas o al menos disminuir su aparición sin resultados alentadores, con el uso de estatinas el resultado fue similar, con disminución del patrón inflamatorio, pero aparición de nuevos vasos en el tejido, esto debido al efecto angiogénico de los inhibidores de la HMG-CoA, la reducción de las adherencias fue solo del 23%, con el inconveniente de la aparición de granulomas en el tejido. Son potentes moduladores de la fibrinólisis y la inflamación, quizá en parte por el efecto mediado por la disminución del tPA demostrado in vivo en el líquido peritoneal.

CONCLUSIÓN



Nuestros datos solo provienen de estudios in vivo, donde las estatinas solo reducen la formación de adherencias postquirúrgicas, demostrado en estudio histopatológico, y el componente inflamatorio de forma considerable. Aún necesita ser investigado si son eficaces en modelos humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal Healing and adhesion formation/reformation. *HumanReproductionUpdate*.2001. Vol.7, No. 6 pp556-566.
2. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A: Intra-abdominal Adhesions: definition, Origin, Significance in Surgical Practice, and Treatment Options. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(44): 769–75. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0769
3. MORENO A. Adherencias Intraperitoneales Posquirúrgicas. SCC."9' ~VoL 14 W 3 R" CoL CIRUGIA.
4. Reed KL, Fruin AB, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. A neurokinin1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. *PNAS*. June 15, 2004. Vol. 101. No. 24. 9115–9120.
5. Thuy Le TT, Quintana HK, Melicoff E, Truc T. et al. Blockade of IL-6 Trans Signaling Attenuates Pulmonary Fibrosis. *The Journal of Immunology* 2014, 193: 3755–3768.
6. Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Holmes CJ, Anthony DC et al. Inflammatory Cytokines, Angiogenesis, and Fibrosis in theRat Peritoneum. *American Journal of Pathology*, Vol. 160, No. 6, June 2002.



7. Yang et al.: Prevention of post-surgical abdominal adhesions by a novel biodegradable thermosensitive PECE hydrogel. *BMC Biotechnology* 2010 10:65.
8. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP, Statins Have Biphasic Effectson Angiogenesis. *Circulation*. 2002;105:739-745.
9. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*2011; 17(41): 4545-4553.
- 10.Klink et al.: Influence of 4% icodextrina solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. *BMC Surgery* 2013 13:34.
- 11.Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertility and Sterility*. Vol. 86, Suppl 3, October 2006
- 12.Fernández MJ, Bajo MA, Del Peso G, Ossorio M, Díaz R, Carretero B et al. The influence of initial peritoneal transport characteristics, inflammation, and high glucose exposure on prognosis for peritoneal membrane function. *Peritoneal Dialysis International* 2012, Vol. 32, pp. 636–644.
- 13.Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: A promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol*2011; 17(46): 5049-5058
- 14.Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J. Anat.*115, 3, pp. 375-392.
- 15.Haslinger B, Goedde MF, ToetKH, KooistraT. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney International*, Vol. 62 (2002), pp. 1611–1619
- 16.Ouaïssi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B, Duron JJ, Rault A, Slim K, Nocca D. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J ViscSurg*. 2012 Apr;149(2):e104-14.
- 17.HASLINGER B, KLEEMANN R, TOET KH, KOOISTRA K. Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor –a- activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney International*, Vol. 63 (2003), pp. 2065–2074



18. Aarons CB, Cohen PA, Gower A, Reed KL, Leeman SE, Stucchi AF et al. Statins (HMG-CoA Reductase Inhibitors) Decrease Postoperative Adhesions by Increasing Peritoneal Fibrinolytic Activity. *Ann Surg* 2007;245: 176–184).
19. Ar'Rajab A, Snoj M, Larsson K, Bengmark S. Exogenous phospholipid reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *Eur J Surg.* 1995 May;161(5):341-4
20. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC, Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose. A comparative study in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 23 (1) 2008*
21. Sahbaz A, Aynioglu O, Isik H, Gulle K, Ferah MA, Sahbaz HC. Cholecalciferol (vitamin D3) prevents postoperative adhesion formation by inactivating the nuclear factor kappa B pathway: a randomized experimental study. *ELSEVIER. Journal of Surgical Research* 198 (2015).252 - 259.
22. Hellebrekers BWJ, Trimbos Kemper GCM, Blitterswijk CA, Bakkum EA, Trimbos JB. Effects of five different barrier material on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human Reproduction.* Vol. 15. No. 6. pp. 1358-1363. 2000.
23. Carol Ziegler, Mark Torchia, Gordon R. Grahame, and Ian A. Ferguson. Peritoneal Surface-Active Material in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients. *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 9, pp 47 -49, 1989
24. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2001 Jun;44(6):822-29; discussion 829-30.
25. Fotiadis K, Filidou E, Arvanitidis K, Valatas V, Stavrou, G, Basdanis G et al. Intraperitoneal application of phospholipids for the prevention of postoperative adhesions: a possible role of myofibroblasts. *Journal of Surgical Research.* 2015. Vol: 197 No. 2. Págs: 291 –300.
26. Van Der Wal JBC, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Disease*, October, 2007. 10.1111
27. Ar'Rajab A, Ahrén B, Rozga J, Bengmark S. Phosphatidylcholine prevents postoperative peritoneal adhesions: An experimental study in the rat. Department of Surgery. *Eur J Surg.* 1990



28. Hills BA. Graphite-like lubrication of mesothelium by oligolamellar pleural surfactant. *Journal of Applied Physiology* Published 1 September 1992 Vol. 73 no. 3, 1034-1039.
29. Snoj M, Ar'Rajab A, Ahrén B, Larsson K, Bengmark S. Phospholipase-resistant phosphatidylcholine reduces intra-abdominal adhesions induced by bacterial peritonitis. *Eur J Surg*.
30. Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Cercigani M et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. *Int J Cardiol*. 2004 Jun;95(2-3): 269-74
31. Haslinger B, Goedde MF, Toet KH, et al. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney Int*. 2002;62:1611–1619.
32. Haslinger B, Kleemann R, Toet KH, et al. Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor-alpha-activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int*. 2003;63:2065–2074.
33. Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Cercigani M, et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. *Int J Cardiol*. 2004 Jun;95(2-3):269-74.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	DIC	ENERO	FEBRERO	MARZ	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	EN
ELABORACION DE PROTOCOLO.	X X													
PRESENTACION.		X XXXX												
CAPTURA DE DATOS.			X	X	X	X								
ANALISIS DE INFORMACION.							X							
REDACCIÓN DE TRABAJO.								X	X	X				
APROBACIÓN POR ENSEÑANZA.											X	X		
IMPRESIÓN DEL TRABAJO.													X	
PUBLICACION.														



PRESUPUESTO

EQUIPO QUIRURGICO.

Guantes de carnasa \$ 50

Estatinas (una caja)\$200

Éter \$150

Guantes desechables \$50

Casco cefálico (hechizo) garrafa de
plástico \$25

Bolígrafo \$20

Esponja \$ 20

Marcatexto\$20

Lápices \$ 15

Ligas elásticas \$10

Usb \$75

Tabla de madera de 20x20cm: \$70

Fotocopias \$ 25

Sutura vicryl del 0 \$1000

Hojas blancas \$15

Nylon del 3-0 \$500



11. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Sexo
1. Masculino 2. Femenino
2. Edad (semanas)
1. 0-4 2. 4-8 3. 8-12
3. Peso
1. 0-175 2. 176-200 gr
4. Cirugía previa
1. Si 2. NO
5. Despulimiento de serosa
1. Si 2. No
6. Tiempo de cirugía
1. 0-10 min 2. 11-20 min 3. 21-30
7. Cierre de peritoneo.
1. Si 2. No
8. Adherencias intraperitoneales
1. Si 2) No
9. Tipo de presentación clínica
1.- Tipo 0 2.- Tipo 1 3. Tipo 2 4. Tipo 3 5.- Tipo 4 6. Tipo 5
- 10.- Medicamento empleado
1). Estatinas 2). NaCl 0.9%
- 11.- Selección
1. Al azar 2. No
- 12.- Tiempo de 2da Cirugía (re-intervención)
1) 0-7 días 2)7-14 días
13. Infección peritoneal previa



1. Si 2. No

14.- Complicaciones postquirúrgicas

1. Si 2. No

15. Oclusión intestinal

1. si 2. No

16. Dehiscencia de herida

1. Si 2. No

17. Infección de sitio quirúrgico profundo (ISQp)

1. si 2. No

18. Mortalidad

1. Si 2. No

19.-Causas de la muerte

1. Infección 2. Cirugía (transqx) 3. Dehiscencia

20. Hallazgos en la cx

1. Cavidad limpia sin adherencias 2. Cavidad limpia con adherencias laxas 3. Infección con adherencias y oclusión intestinal. 4. Líquido libre y adherencias 5. Oclusión intestinal + adherencias+ cavidad limpia 6. Perforación. 7. Cavidad limpia adherencias firmes y laxas.

21. Fibrosis

1. ausencia de proliferación fibroblástica 2. Escasa 3. Moderada 4. densa

22. Inflamación

0. Ausencia de componente inflamatorio 1. Leve: cel. gigantes, ocasionales linfocitos y plasmocitos 2. Moderada: cel. Gigantes, plasmocitos, eosinófilos, Neutrófilos 3. Severa: abundantes cel. Inflamatorias y microabscesos.

23. Proliferación vascular

0. Ausencia de proliferación vascular 1. Leve 2. Moderada 3. Severa