

# Prevención de adherencias abdominales postoperatorias usando dextrán-70 intraperitoneal en combinación con clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosos en un modelo experimental en rata

Mayor M.C. Marco Antonio **Loera-Torres**,\* Tte. Cor. M.C. Antonio **García-Ruiz**,\*\*  
Tte. Cor. M.C. Carlos **Belmonte-Montes**\*\*\*

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Hospital Central Militar. Ciudad de México.

## RESUMEN

**Introducción.** Las adherencias posquirúrgicas se presentan en 80% de los procedimientos quirúrgicos abdominales y son causa frecuente de obstrucción intestinal y dolor abdominal crónico.

Se han propuesto el uso preventivo de coloides de alto peso molecular como dextrán-70, y el uso intravenoso de clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona, sin embargo, no existen publicaciones respecto al uso combinado de ambas.

**Objetivo.** Evaluar el efecto del dextrán-70 intraperitoneal más difenhidramina con metilprednisolona intravenosos en la prevención de adherencias postoperatorias en un modelo experimental en rata.

**Material y métodos.** Se emplearon 24 ratas Wistar-Albino machos, divididas en cuatro grupos: grupo A (control), grupo B (dextrán-70 intraperitoneal), grupo C (difenhidramina más metilprednisolona intravenosos), y grupo D (dextrán intraperitoneal, difenhidramina y metilprednisolona intravenosos). Se realizó laparotomía y múltiples lesiones peritoneales a cada grupo. Los animales fueron sacrificados a los 14 días y relaparotomizados.

**Resultados.** Grupo A: un espécimen con adherencias grado II, una grado III y tres grado IV. Grupo B: una grado II, dos grado III y tres grado IV. Grupo C: una grado I, tres grado II y dos grado III. Grupo D: una grado 0, tres grado I, una grado II. Muerte postoperatoria de dos especímenes (grupos A y D). Se obtuvo con una prueba de ANOVA de una vía, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones.** Se documentó diferencia significativa con el uso de dextrán-70 intraperitoneal más difenhidramina con metilprednisolona intravenosos, en cuanto a la reducción de la severidad de

## *Prevention of abdominal postoperative adhesions using dextran-70 into peritoneal combined with difenhidramine and metilprednisolona IV in a rodent model*

## SUMMARY

**Background.** Postoperative adhesions are presented in 80% of the abdominal surgical procedures and they are frequent cause of intestinal obstruction and chronic abdominal pain.

They have intended the preventive use of colloids of high molecular weight like dextran-70, and the intravenous use of difenhidramine and metilprednisolona, however, publications don't exist regarding the combined use of both.

**Objective.** To evaluate the effect of the dextran-70 intraperitoneal more difenhidramine with intravenous metilprednisolona in the prevention of postoperative adhesions in an experimental model in rat.

**Methods.** 24 rats Wistar-Albino males were used, divided in four groups: group A (control), group B (dextrán-70 intraperitoneal), group C (more difenhidramine intravenous metilprednisolona), and group D (intraperitoneal dextran, difenhidramine and intravenous metilprednisolona). It was carried out laparotomized with multiple peritoneal lesions to each group. The animals were sacrificed to the 14 days.

**Results.** Group A: a specimen with adherences grade II, a grade III three grade IV. Group B: a grade II, two grade III three grade IV. Group C: a grade I, three grade II, two grade III. Group D: a grade 0, three grade I, a grade II. Postoperative death of two specimens (group A and D). Being obtained with a test of ANOVA of a road, and was differs statistically significant ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Significant difference was documented with the use of dextran-70 intraperitoneal more difenhidramine with intra-

\* Residente del último año del Curso de Especialidad y Residencia en Cirugía General. \*\* Jefe de la Sección de Cirugía de Mínima Invasión. \*\*\* Jefe del Departamento de Cirugía General del Hospital Central Militar y Curso de Residencia y Especialización en Cirugía General.

Correspondencia:

Mayor M.C. Marco Antonio Loera-Torres

Circuito Acequia Real No. 6-E. Fraccionamiento Cofradía II, San Miguel, Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx. C.P. 54769.

Correo electrónico: loerat1@yahoo.com.mx

Recibido: Septiembre 22, 2004.

Aceptado: Diciembre 14, 2004.

las adherencias postoperatorias, lo cual sugiere su efecto preventivo experimental.

**Palabras clave:** Adhesiones postoperatorias, dextrán-70, difenhidramine, metilprednisolona.

## Introducción

Las adherencias abdominales postoperatorias son bandas anormales de fibrina y tejido conectivo formadas a partir de un proceso de cicatrización desencadenado por una lesión en la superficie peritoneal, ya sea visceral o parietal, y que llevan como consecuencia final a la unión aberrante entre estructuras intraabdominales o pélvicas. Ocurren hasta en 93% de las cirugías abdominales, y son causa frecuente de obstrucción intestinal y dolor abdominal crónico.<sup>1-3</sup>

El proceso de adherensiógenesis aún se desconoce. Se ha propuesto que a partir de una lesión peritoneal provocada por cuerpos extraños (talco), desecación de tejidos, excesiva manipulación tisular transoperatoria y hemostasia inadecuada, ocurre un infiltrado peritoneal con células fagocíticas durante las primeras 12 horas. En este periodo, se libera histamina por los mastocitos, lo que desencadena un proceso de vasodilatación y exudado rico en proteínas. Durante los siguientes siete días ocurre migración y proliferación de células inflamatorias y fibroblastos, con un consecuente desequilibrio entre depósito de fibrina y fibrinólisis.<sup>4-5</sup>

El dextrán-70 es un coloide de alto peso molecular que ha sido propuesto en múltiples estudios previos por su posible efecto preventivo en la formación de adherencias, ya que al ser administrado por vía intraperitoneal puede inducir un estado de hidrofloculación osmótica, que mantiene las superficies peritoneales lesionadas separadas entre sí durante el periodo inicial de adhesiógenesis. Lo que continúa siendo controvertido.<sup>6-10</sup>

Por otro lado, como se describió, la histamina y los mediadores de la inflamación juegan un papel importante en el proceso de formación de adherencias postoperatorias. Mehmet propuso en 2001 que el uso de antihistamínicos y esteroides de vida media larga pueden reducir la cantidad y severidad de las adherencias postoperatorias.<sup>11</sup>

## Métodos

Con el objetivo de evaluar el efecto preventivo del dextrán-70 intraperitoneal en combinación con clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona intravenosos en la formación de adherencias abdominales postoperatorias, se desarrolló un modelo experimental en rata, con base en el trabajo publicado por Mehmet en 2001.

El estudio se desarrolló en el Laboratorio de Adiestramiento Quirúrgico y Bioterio del Hospital Central Militar, México, D.F.

Se emplearon 24 ratas machos tipo Wistar-Albino en este estudio. Con un peso promedio de 478.7 g divididas en cua-

venous metilprednisolona, as for the reduction of the severity of the postoperative adhesions. That which suggests their experimental preventive effect.

**Key words:** Postoperative adhesions, dextran-70, difenhidramine, metilprednisolone.

tro grupos, cada uno con seis ratas, seleccionadas aleatoriamente. Se mantuvieron en ambiente controlado y aislado en compartimentos diferentes para cada grupo.

Los animales fueron anestesiados con 5 mg/kg de clorhidrato de ketamina intramuscular.

Con el espécimen de experimentación en posición de decúbito ventral, previa asepsia y antisepsia con Isodine espuma y solución, anestesiado y con vestido quirúrgico mediante un campo estéril, se realizó incisión longitudinal media de aproximadamente 4 cm de longitud, hasta abordar cavidad peritoneal.

Sobre el peritoneo parietal de la pared abdominal anterior se efectuaron incisiones longitudinales múltiples de 2 a 3 cm de longitud. Posterior a ello, se cerró la pared abdominal en dos planos, afrontando aponeurosis con Vicryl 1-0, y piel y tejido celular subcutáneo en un plano con nylon 3-0 en surgete continuo.

Al grupo A (control), se realizó la técnica previa sin aplicación intraperitoneal o intravenosa de ningún fármaco.

Al grupo B se le aplicaron 10 cc/kg de dextrán-70 al 32% intraperitoneales antes del cierre de pared.

Al grupo C se le aplicaron en el preoperatorio inmediato, 10 mg/kg de clorhidrato de difenhidramina + 20 mg/kg de metilprednisolona intravenosos a través de la vena femoral derecha, identificada mediante venodisección.

Al grupo D se le aplicaron en el preoperatorio inmediato, 10 mg/kg de clorhidrato de difenhidramina + 20 mg/kg de metilprednisolona intravenosos a través de la vena femoral derecha identificada por venodisección más la aplicación intraperitoneal transoperatoria de 10 cc/kg de dextrán-70 al 32%.

Cada espécimen fue colocado en su jaula, y mantenido en una habitación a temperatura controlada, alimentado a satisfacción por 14 días, de acuerdo con las normas vigentes para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

Catorce días después, los animales fueron sacrificados. Se realizó incisión en "U" extendida desde ambos flancos hasta hipogastrio, profundizando por planos hasta penetrar cavidad peritoneal. De esta manera se movilizó en dirección cefálica el colgajo musculocutáneo, para tener una adecuada exposición de la totalidad de la cavidad.

Se realizó la medición macroscópica de las adherencias formadas de acuerdo con el método de graduación desarrollado por Granat, y se registró su presencia o ausencia, localización y grado de organización (*Cuadro 1*).<sup>12</sup>

Finalmente, se afrontó la pared abdominal con surgete continuo de seda 1 en un solo plano.

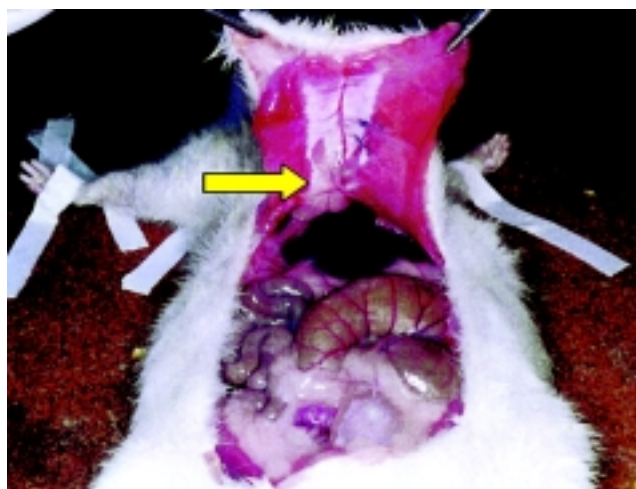
Durante el periodo de experimentación, se presentaron dos muertes. Una perteneciente al grupo A, y otra al grupo

**Cuadro 1.** Escala de Calificación de Granat.

Grado	Descripción
0	Sin adherencias
I	Adherencias delgadas, filamentosas y fácilmente separables.
II	Adherencias firmes y organizadas confinadas a un área, incluye adherencias únicas a la pared.
III	Adherencias firmes y organizadas diseminadas en más de un área.
IV	Adherencias grado III + adherencias de órganos abdominales a la pared abdominal anterior.



**Figura 1.** Adherencias severas grado IV en el grupo control.



**Figura 2.** Adherencias leves grado I en el grupo D.

D. La primera ocurrió a los 50 minutos de terminado el procedimiento; la segunda, a las 24 horas de finalizado el procedimiento. No se realizó autopsia para determinar las causas probables de la muerte.

El análisis comparativo de los datos obtenidos, se realizó mediante la aplicación de una prueba de ANOVA de una vía.

### Resultados

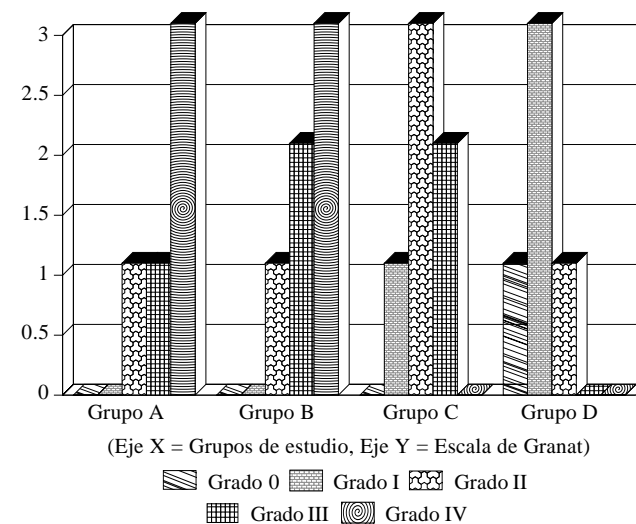
De un total de 24 ratas Wistar-Albino, sometidas a fase experimental, se obtuvieron los siguientes resultados:

En el grupo A o de control, con un total de cinco ratas (seis ratas-una muerte), se presentaron tres ratas con adherencias grado IV, una con adherencias grado III, y una con adherencias grado II (*Figura 1*).

En el Grupo B o con aplicación de dextrán intraperitoneal, con un total de seis ratas, se presentaron tres ratas con adherencias grado IV, dos con grado III, y una presentó adherencias grado II.

En el grupo C o con aplicación de difenhidramina más metilprednisolona intravenosos, con un total de seis ratas, se presentaron dos ratas con adherencias grado III, tres con grado II y una con grado I.

En el grupo D o con aplicación de dextrán intraperitoneal más difenhidramina con metilprednisolona intravenosos, con un total de cinco ratas, se presentaron tres con adherencias



**Figura 3.** Frecuencias globales observadas.

grado I, una con grado II y una con adherencias grado 0 (*Figura 2*).

No se presentaron adherencias grado III o IV.

Los hallazgos anteriores se resumen en la *figura 3*.

Los pesos promedio de las ratas fueron de 493.3 gramos para el grupo A, 463.3 gramos para el grupo B, 468 gramos para el grupo C, y 490 gramos para el grupo D.

**Cuadro 2.** Resultados obtenidos de la Prueba de Tukey para Comparación Pareada de Grupos Múltiples.

Grupos comparados	Valor de p	¿Existe diferencia significativa?
Grupo A vs. Grupo D	< 0.001	Sí
Grupo A vs. Grupo C	0.083	No
Grupo A vs. Grupo B	0.999	No
Grupo B vs. grupo D	< 0.001	Sí
Grupo B vs. Grupo C	0.087	No
Grupo C vs. Grupo D	0.108	No

El análisis estadístico se realizó utilizando una prueba de ANOVA de una vía. Se obtuvo que las diferencias de los valores de las medias entre los grupos son más grandes que las esperadas por azar, con una  $p < 0.001$ , por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la comparación de grupos.

Se utilizó una prueba de Tukey para comparación pareada de grupos múltiples uno a uno. Los resultados se muestran en el *cuadro 2*.

Los resultados sugieren que no existe diferencia estadísticamente significativa entre usar o no usar dextrán-70 intraperitoneal como terapia preventiva única, se obtuvieron resultados similares entre los grupos. Así como tampoco hubo diferencia significativa entre el grupo A y el C, con la aplicación de los fármacos intravenosos.

Se encontró que sí existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo al que se administró dextrán-70 intraperitoneal más difenhidramina con metilprednisolona intravenosos, respecto a los grupos A y B.

## Discusión

Las adherencias peritoneales secundarias por procedimientos quirúrgicos siguen siendo, a pesar de más de 20 años de investigaciones clínicas y experimentales, uno de los factores etiológicos de mayor importancia para oclusión intestinal, dolor abdominal crónico y esterilidad secundaria, sin existir estándares de prevención efectivos.<sup>13-16</sup>

El presente estudio tuvo como objetivo comparar el efecto preventivo de tres sustancias que han sido evaluadas en estudios previos por separado, siendo ésta la primera vez que se estudia su efecto combinado.

Para lograr esto, se evaluaron 22 ratas Wistar-Albino machos, con pesos de hasta 500 gramos. Mediante laparotomía se realizaron lesiones peritoneales múltiples en el peritoneo parietal de la pared anterior del abdomen, y se aplicó dextrán intraperitoneal, difenhidramina con metilprednisolona, y otro grupo con los tres fármacos, comparados contra un grupo de control. Fueron sacrificadas a los 14 días, y se evaluaron los hallazgos macroscópicos mediante una escala de graduación de adherencias.

Los resultados mostraron que el uso de dextrán-70 intraperitoneal con dosis de 10 cc/kg en combinación con clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona intraveno-

sos, redujeron en forma considerable la cantidad y severidad de las adherencias peritoneales.

Al realizar el análisis estadístico mediante una prueba de ANOVA de una vía, se encontró que la diferencia entre los resultados obtenidos es estadísticamente significativa.

Para comparar los grupos uno a uno, se realizó una prueba de Tukey para comparación pareada de grupos múltiples, y se encontró que si se comparan los grupos A y B contra el D, sí existe diferencia estadísticamente significativa. No así, cuando se comparan los grupos A contra B, ni C contra D.

No existe literatura previa que evalúe la utilidad de sustancias hipertónicas intraperitoneales en combinación con antihistamínicos y esteroides en la prevención de adherencias, contra los cuales comparar estos resultados. Sin embargo, los resultados de este estudio son similares a los publicados por Mehmet en cuanto a los grupos en los que se empleó difenhidramina y metilprednisolona, pero no hubo diferencia significativa en los resultados cuando se agregó el dextrán-70. Lo que parece sugerir que el dextrán carece de efecto sinérgico con los fármacos intravenosos en la terapia de prevención.

La tendencia de los resultados parece indicar que la administración intraperitoneal de dextrán-70 más clorhidrato de difenhidramina con metilprednisolona intravenosos reduce significativamente la cantidad y severidad de las adherencias abdominales postoperatorias en forma experimental.

Para aumentar la precisión del estudio, todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano, sin embargo, cuenta con un sesgo, ya que el mismo cirujano es el que realizó la revisión de los hallazgos macroscópicos en el espécimen sacrificado.

Es importante continuar esta línea de investigación, aumentando la población y empleando un cirujano diferente al que realizó el procedimiento para la evaluación de los hallazgos, para convertir el experimento en un estudio doble ciego.

Finalmente, hay que considerar que las causas de adhesiogenesis más importantes, atribuibles a la técnica quirúrgica, como son hemostasia adecuada, técnica correcta, evitar desecación de tejidos, evitar cuerpos extraños y el manejo cuidadoso de los órganos, representan hábitos quirúrgicos vitales que superan a cualquier terapia antiadherencias, y contra la cual no existe más fármaco que la educación quirúrgica.

**Referencias**

1. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41(3): 497-507.
2. Hershlag A, Diamond MP, De Cherney A. Adhesiolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 395-402.
3. Ray NF. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(3): 271-6.
4. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 32-9.
5. Stangel JJ, Nisbet JD 2nd, Settles H. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Reprod Med* 1984; 29(3): 143-56.
6. Rosenberg SM. Dextran 70 –encouraging early clinical studies. *Prog Clin Biol Res* 1990; 358: 157-63.
7. Borten M, Seibert CP, Taymor ML. Recurrent anaphylactic reaction to intraperitoneal dextran 75 used for prevention of postsurgical adhesions. *Obstet Gynecol* 1983; 61(6): 755-7.
8. Daniell JF, Christianson C. Safe intraperitoneal use of 32% dextran 70 after surgical treatment of infertility. *South Med J* 1981; 74(10): 1225-6.
9. Rosenberg SM, Board JA. High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(4): 380-5.
10. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 577-9.
11. Mehemet A, Sahin M, Aksoy F. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001; 181(6): 450-5.
12. Granat M. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983; 40(3): 369-72.
13. Oncel M, Remzi F, Senagore A. Application of Adcon-P or seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *Am J Surg* 2004; 187(2): 789-95.
14. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Liquid and fluid agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001298.
15. Uzunkoy A. Effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(3): 370-5.
16. Bedirli A, Gokahmetoglu S, Sakrak O. Prevention of intraperitoneal adhesion formation using beta-glucan after ileocolic anastomosis in a rat bacterial peritonitis model. *Am J Surg* 2003; 185(4): 339-43.