

# Cirujano General

Volumen 26  
Volume 26

Número 2  
Number 2

Abril-Junio 2004  
April-June 2004

*Artículo:*

Estudio piloto experimental para la  
prevención de adherencias con  
estreptocinasa en roedores

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*

# Estudio piloto experimental para la prevención de adherencias con estreptocinasa en roedores

*Experimental pilot study to prevent adherences through streptokinase in rodents*

Dr. José Luis Elizondo-Hinojosa, Dr. Javier López-Gutiérrez, Dra. Adriana Josephine Jáuregui Soto, Dr. Kuauhyama Luna Ortiz, Dr. Manuel Poblano Morales, Dr. Juan Yáñez-López, Dr. Roberto Pérez García\*

## Resumen

**Objetivo:** Estudiar la eficacia de la estreptocinasa en la prevención de adherencias post-quirúrgicas en ratas.

**Sede:** Hospital de tercer nivel de atención.

**Diseño:** Estudio piloto, prospectivo, experimental, de corte transversal, con grupo control.

**Ánalisis estadístico:** Programa SPSS'00, t de Student,  $p<0.05$ .

**Material y método:** Cuarenta y cinco ratas macho tipo Wistar se dividieron en dos grupos, uno, control (grupo A) con 33 ratas y, otro, para tratamiento (grupo B) con 12. Se les practicó el procedimiento estandarizado para provocar adherencias. Se valoró la presencia o ausencia de adherencias, las estructuras comprometidas y se clasificaron las adherencias.

**Resultados:** El 100% de las ratas presentaron adherencias en ambos grupos. Al analizar la distribución de las estructuras comprometidas, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al limitarse las adherencias en el grupo B (con estreptocinasa intraperitoneal) a estructuras despolidas, en comparación con las ratas del grupo A (control), en el cual la distribución de las adherencias fue uniforme en todas las estructuras. Otra diferencia estadísticamente significativa fue que el grupo tratado (B) sólo formó adherencias laxas (Grado I), no así el grupo control.

**Conclusión:** La estreptocinasa intraperitoneal no inhibió el proceso de la formación de adherencias, pero limitó las estructuras comprometidas (superficie despolida) y disminuyó la consistencia de las mismas.

**Palabras clave:** Peritoneo, adherencias peritoneales, prevención en la formación de adherencias, estreptocinasa intraperitoneal.

**Cir Gen 2004;26: 93-96**

## Abstract

**Objective:** To study the efficacy of streptokinase to prevent post-surgical adherences in rats.

**Setting:** Third level health care hospital.

**Design:** Pilot, prospective, experimental, transversal study, with control group.

**Statistical analysis:** SPSS'00 software, Student's t test.  $P<0.05$ .

**Material and methods:** Forty-five Wistar male rats, divided in two groups. Group A, control, of 33 rats, and Group B, experimental, of 12 rats. Rats were subjected to the standardized procedure used to produce adherences. Presence or absence of adherences and compromised structures were assessed; adherences were also classified.

**Results:** All rats (100%) of both groups presented adherences. Assessment of compromised structures revealed a statistically significant difference in group B (treated with intraperitoneal streptokinase), in which the adherences were limited to unpolished structures, whereas in rats of Group A (control), adherences were uniform in all structures. Another statistically significant difference was that group B (treated) only formed loose adherences (Grade I) whereas Group A did not.

**Conclusion:** Intraperitoneal streptokinase did not inhibit the adherences formation process, but limited the compromised structures (unpolished surface) and decreased their consistency.

**Key words:** Peritoneum, peritoneal adherences, prevention, intraperitoneal streptokinase.

**Cir Gen 2004;26: 93-96**

De la División de Cirugía General y la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud y de la Universidad Panamericana, México, D.F.

Recibido para publicación: 23 de enero de 2003.

Aceptado para publicación: 7 de abril de 2003.

\*Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General A.C.

Correspondencia: Dr. José Luis Elizondo Hinojosa. Calle Z, Edificio 40 Departamento 4 FOVISSSTE Colonia Miramontes.

Delegación Coyoacán. México, D.F.

Teléfono: 56 84 39 14, E-mail:elizondo\_jl@hotmail.com

## Introducción

Las adherencias son definidas como uniones patológicas entre superficies peritoneales formadas por defectos en su superficie. La mayoría de las adherencias postquirúrgicas son silenciosas, cuando producen síntomas son la causa más frecuente de obstrucción intestinal. En el mundo occidental corresponden al 40 a 60% de los pacientes postoperatorios y en el 60 a 85% de éstos, comprometen al intestino delgado. La obstrucción intestinal adherencial es responsable del 3 al 3.5% de las laparotomías en Suiza y EUA, y del 0.9 al 1% de todas las admisiones hospitalarias. Se estima que anualmente hay 12,000 a 14,400 casos de obstrucción intestinal adherencial en Inglaterra, que tiene una población de 50 millones de habitantes; se requirió cirugía en el 45% de estos pacientes, hubo complicaciones mayores como sepsis abdominal, perforación intestinal e isquemia en el 60%, con una mortalidad del 10%.

Las adherencias postquirúrgicas son la causa del 20% de los casos de infertilidad, y producen dolor pélvico crónico en un 40%.<sup>1,2</sup>

Desde 1958 se demostró que el tiempo necesario para saber si una adherencia va a ser permanente o destruida es de 72 horas.<sup>3</sup> Es importante conocer la fisiopatología en la formación de adherencias (**Cuadro I**). Varios autores<sup>2,4,5,8</sup> coinciden en que existen dos eventos clave en la formación de adherencias, ellos son: 1. La coaptación de las dos superficies mesoteliales dañadas y, 2. El desbalance entre los depósitos de fibrina y su disolución. Por lo anterior, se ha considerado como la más importante defensa natural antiadherencias al activador tisular del plasminógeno (tAP), ya que la plasmina degrada la matriz gelatinosa de fibrina.<sup>7</sup>

El propósito de este estudio piloto es el de comparar un grupo de roedores tratados con un fibrinolítico

activador del plasminógeno, la estreptocinasa, para la prevención de adherencias postquirúrgicas, con un grupo control, y determinar su eficacia en la prevención de adherencias post-quirúrgicas en un modelo experimental.

## Material y métodos

**Diseño:** Estudio piloto, prospectivo, experimental, comparativo, de corte transversal. Se seleccionaron ratas machos tipo Wistar con un peso entre 400 a 550g. Se dividieron en dos grupos: uno control, (Grupo A) de 33 ratas, y otro para tratamiento con estreptocinasa intraperitoneal, (Grupo B) de 12 ratas. Los roedores fueron anestesiados con pentotal intraperitoneal a razón de 3.75 ml/kg.

A todos los animales se les realizó el procedimiento estandarizado para provocar adherencias según Harris y Morgan,<sup>9</sup> el cual consiste en realizar una laparotomía sobre la línea media de 4 cm, una vez terminado el abordaje abdominal se procede a realizar una escisión de 1cm<sup>2</sup> del peritoneo parietal, hasta exponer el músculo de la pared abdominal, en todos los casos del lado derecho. Después se realiza una evisceración, exponiendo intestino delgado y ciego, a este último se le despuela la serosa con el bisturí en un área de 1cm<sup>2</sup> hasta que presente eritema y hemorragia puntiforme; se mantienen expuestas las vísceras por 10 minutos, al



Fig. 1. Exposición de ciego despulido.

### Cuadro I Formación de adherencias

- I. Daño a la serosa peritoneal.  
(Trauma, isquemia, cuerpos extraños, infección, endometriosis)
- II. Respuesta inflamatoria.  
(Prostaglandinas, linfocinas, bradiquinina, fibrinógeno-plasminógeno, histamina, factores quimiotácticos).
- III. Exudado serofibrinoso.  
(Coagulación del exudado fibrinoso entre las superficies serosas).
- IV. Matriz gelatinosa de fibrina.
- V. Adherencias densas, gruesas y vascularizadas.
- V. Adherencias laxas, delgadas y avasculares.
- V. Regeneración de serosas  
Sin adherencias

Modificado de Hellebrekers, BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril*, 2000; 74:203-2.

**Cuadro II.**  
**Clasificación práctica de adherencias según su consistencia.**

0. Sin adherencias y/o proceso cicatrizal.
1. Adherencias laxas, desplegables a la manipulación gentil.
2. Adherencias moderadamente laxas, desplegables a la manipulación intencionada.
3. Adherencias densas, no desplegables a la manipulación, requiere corte.

**Cuadro III.**  
**Estructuras comprometidas**

|             | Grupo A<br>(N=33)<br>(NA=112) | Grupo B<br>(N=12)<br>(NA=16) |
|-------------|-------------------------------|------------------------------|
| Herida Qx   | 19 (57.5%)                    | 2 (16.6%)                    |
| P. parietal | 16 (48.4%)                    | 0 (0%)                       |
| P. visceral | 33 (100%)                     | 12 (100%)                    |
| Adh. A-A    | 31 (93.9%)                    | 2 (16.6%)                    |
| Adh. V. S.  | 13 (39.3%)                    | 0 (0%)                       |

Se distribuye el número de adherencias encontradas por localización y la representación porcentual del total de ratas. N. Número de ratas; NA. Número total de adherencias; Qx. Quirúrgica; P. Peritoneo; Adh. Adherencias; A-A. asa-asa; V. S. Viscera sólida, hígado o bazo.

aire ambiente (**Figura 1**) y se procede al cierre en dos planos de la cavidad, utilizando seda 3/0 para peritoneo y músculo en un mismo plano, con puntos continuos simples, y Nylon 3/0 para piel con puntos continuos simples.

Al grupo B, previo al cierre, se le aplicó intraperitonealmente estreptocinasa (Streptase\* Aventis) a una dosis de 20,000 UI/kg, dosis utilizada en seres humanos para infarto agudo del miocardio, y agua inyectable estéril (Pisa) a completar 5 ml de solución total, que es la cantidad de agua necesaria para llenar la cavidad peritoneal de la rata.

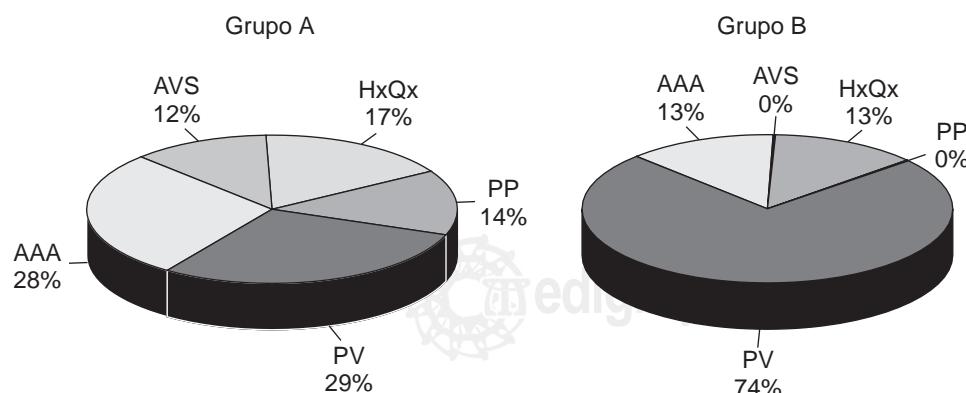
A los 15 días se sacrificaron las ratas, utilizando pentotal intraperitoneal a dosis de 5 ml, independiente del peso, y se realizó autopsia. Esta última por medio de una incisión media, de 4 cm, paralela izquierda a la incisión inicial. Se valoró: 1. La presencia o ausencia de adherencias, 2. Las estructuras que se comprometían dividiéndolas en: herida quirúrgica, -peritoneo parietal, - peritoneo visceral de ciego desplido, -adherencias asa-asa, y -adherencias hacia víscera sólida; y 3. Clasificación de adherencias, según su consistencia (**Cuadro II**). Se calculó el coeficiente de Pearson y se aplicó la distribución t de Student como prueba de significancia del coeficiente, utilizando las funciones estadísticas del programa SPSS'00, donde los valores de p menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

**Cuadro IV.**  
**Grado de adherencias y grado mayor de adherencias**

|             | Grupo A<br>(NA=112) | Grupo B<br>(NA=16) | Grupo A<br>(N=33) | Grupo B<br>(N=12) |
|-------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| - Grado I   | 46 (41%)            | 16 (100%)          | 2 (6.0%)          | 12 (100%)         |
| - Grado II  | 44 (39.2%)          | 0 (0%)             | 18 (54.5%)        | 0 (0%)            |
| - Grado III | 22 (19.6%)          | 0 (0%)             | 13 (39.4%)        | 0 (0%)            |

En la distribución de la izquierda se demuestra el número total de adherencias encontradas y su grado. En la derecha sólo se tomó en cuenta el grado mayor de adherencia por rata.

NA. Número total de adherencias; N. Número de ratas.



HxQx: Herida quirúrgica; PP: Peritoneo parietal; PV: Peritoneo visceral;  
 AAA: Adherencias asa-asa; AVS: Adherencias a vísceras sólidas, hígado o bazo.

**Fig. 2. Distribución porcentual.**

## Resultados

Se encontró la presencia de adherencias postquirúrgicas en todas las ratas tanto del grupo A (n=33) como del grupo B (n=12). Del total de adherencias formables, el grupo A produjo 68.7% (NA\* = 112,  $\bar{X} = 3.4$ ) y el grupo B produjo el 26.6% (NA=16,  $\bar{X} = 1.3$ ), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

En la comparación de las estructuras comprometidas se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), excepto en el peritoneo visceral despulido, en donde se observó que el 100% de las ratas, tanto del grupo A como del grupo B, presentó adherencias (**Cuadro III**).

La distribución porcentual del total de adherencias por las estructuras comprometidas (**Figura 2**) demostró que el 75% de las adherencias formadas en el grupo B fueron a peritoneo visceral despulido, en herida quirúrgica y asa-asa en un 16.6% cada uno y ausencia en el resto de las estructuras. En el grupo A se observó una distribución más uniforme en todas las estructuras.

En relación con el grado de adherencias se encontró que sólo se presentó del tipo I en el grupo B, no así en el grupo A, con una diferencia comparativa significativa ( $p < 0.05$ ) (**Cuadro IV**).

## Discusión

Existen estudios experimentales y en seres humanos en los que se ha utilizado la estreptocinasa como tratamiento de adherencias abdominales postquirúrgicas ya formadas, administrándola por medio de catéteres intraperitoneales temporales en el postoperatorio, se ha informado una disminución del 40%, con escasos efectos colaterales.<sup>10,11</sup>

Nosotros intentamos prevenir la formación de adherencias postquirúrgicas administrando estreptocinasa, un fibrinolítico activador del plasminógeno, a la cavidad peritoneal, para reforzar el desbalance en la disolución de los depósitos de fibrina. Este desbalance se debe a una reducción postquirúrgica de la actividad fibrinolítica por tres caminos:<sup>2,5,7,9</sup>

1. Incremento en los niveles de inhibidores de la activación del plasminógeno. (PAI 1 y PAI 2).
2. Disminución en los niveles de activador del plasminógeno tisular (tPA).
3. Marcada reducción de la oxigenación tisular post-cirugía.

En nuestro estudio encontramos que el 100% de las ratas estudiadas formaron adherencias, evidenciando que la EI no bloquea el proceso de formación de adhe-

rencias. Cabe señalar que el grupo tratado presentó menos adherencias que el grupo control. Su efecto en la disolución de la fibrina se observó de dos formas: al limitar las adherencias, principalmente a las estructuras despulidas, y disminuyendo la consistencia de las mismas a su forma más laxa.

## Conclusión

La estreptocinasa intraperitoneal no inhibe el proceso de la formación de adherencias postquirúrgicas. Limita significativamente las estructuras comprometidas al peritoneo visceral despulido. Disminuye la consistencia de las adherencias a su grado más laxo.

## Referencias

1. DeCherney AH, diZerega GS. El problema clínico de la formación de adherencias intraperitoneales después de cirugía general. Empleo de barreras antiadherencias. *Clin Quir Norteam* 1997; 77: 671-87.
2. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, et al. Adhesions: Pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 56-62.
3. Jackson BB. Observations on intraperitoneal adhesions: An experimental study. *Surgery* 1958; 44: 507-14.
4. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203-12.
5. diZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 10-6.
6. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701-5.
7. Bakkum EA, Emesis JJ, Dalmeijer RA, van Blitterswijk CA, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018-22.
8. Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HA. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76: 382-4.
9. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery* 1995; 117: 663-9.
10. Meier H, Duetl KM, Willial GM. Initial clinical results of the prevention of intraoperative adhesions in children. *Langenbecks Arch Chir* 1985; 366: 191-3.
11. Tuchman A, Dinstl K, Depisch D, Wendt P, Blumel G. Prevention of adhesion in abdominal surgery. A dose findings study with Streptokinase/Streptodornasa. *Langenbecks Arch Chir* 1990; (Suppl II): 1041-5.

\* NA = Número de adherencias.