

Papel del alopurinol en las adherencias peritoneales al colocar una malla de polipropileno. Estudio experimental en ratas

Role of allopurinol in peritoneal adherences when placing a polypropylene mesh. Experimental study in rats

Marco Antonio Ayala-García, Éctor Jaime Ramírez-Barba, Javier de Jesús Quiroz-Guerrero, José de Jesús Ortiz-Martínez, Beatriz González-Yebra

Resumen

Objetivo: Determinar el efecto del alopurinol en las adherencias peritoneales al colocar una malla de polipropileno.

Sede: Cirugía Experimental de la Universidad de Guanajuato.

Diseño: Estudio experimental, prospectivo, comparativo, controlado, doble ciego, con asignación al azar.

Análisis estadístico: χ^2 .

Material y métodos: Se compararon dos grupos de 30 ratas Wistar cada uno, a quienes se les colocó una malla de polipropileno: el grupo A, sin tratamiento versus el grupo B, alopurinol a 25 mg/kg/día por sonda orogástrica.

Resultados: Este estudio determinó que la prevalencia de adherencias protésicas-peritoneales viscerales en ratas Wistar, al colocar una malla de polipropileno, es del 100% sin tratamiento y con alopurinol.

Conclusiones: No obtuvimos diferencia estadística del efecto beneficioso del alopurinol en la prevención de adherencias, esto puede hablarnos de que la acción del alopurinol sólo se ejerce en la prevención de adherencias cuando su etiología es la isquemia y no debido a la presencia de reacción a cuerpo extraño de tipo granulomatoso.

Abstract

Objective: To determine the effect of allopurinol on peritoneal adhesions when placing a polypropylene mesh.

Setting: Experimental Surgery Unit of the University of Guanajuato, México.

Design: Experimental, prospective, comparative, controlled, double-blinded, randomized assignment study.

Statistical analysis: χ^2 .

Material and Methods: We compared two groups of 30 Wistar rats each, in which we placed a polypropylene mesh: Group A, without treatment, versus group B with allopurinol at mg/kg per day administered through an orogastric catheter.

Results: This study determined that the prevalence of visceral peritoneal-prosthetic adhesions in Wistar rats when placing a polypropylene mesh is of 100% with and without allopurinol treatment.

Conclusions: We did not obtain statistical differences of the beneficial effect of allopurinol in preventing adhesions, this can indicate that allopurinol's effect is only exerted in preventing adhesions when they are due to ischemia but not when they are caused by a granulomatous-type foreign body reaction.

www.medigraphic.org.mx

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Hospital "Ángeles de León" y Cirugía Experimental de la Universidad de Guanajuato

Recibido para publicación: 9 mayo 2013

Aceptado para publicación: 25 mayo 2013

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Ayala García

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Boulevard Milenio Núm. 130, Col. San Carlos La Roncha, 37660, León, Guanajuato, México.

Tel: (477) 267-2000 Ext. 1707 E-mail: drmarcoayala@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

Palabras clave: Alopurinol, adherencias peritoneales, malla de polipropileno.

Cir Gen 2013;35:16-19

Introducción

Las prótesis sintéticas (mallas) han adquirido en los últimos años un papel preponderante en la reparación de las hernias, y son usadas como un gran parche para reforzar la pared abdominal, sin aplicar tensión en dichos tejidos.¹

Estas técnicas tienen como característica en común el uso de material protésico y tienen como resultante un significativo decremento del dolor postoperatorio, del periodo de convalecencia y de la frecuencia de recidiva.¹

Los materiales protésicos actuales empleados para la reparación de defectos en la pared abdominal, en algunas ocasiones tienen que ser implantados en contacto con el peritoneo visceral. Esta interfase prótesis/peritoneo visceral plantea en ocasiones problemas debido a la formación de adherencias y a la presencia en algunos casos de erosión en las asas intestinales, con posibilidad de formación de fístulas^{2,3} e incluso casos de emigración del material protésico a órganos cavitarios.³

La formación de adherencias es un proceso dinámico, se trata de una respuesta inflamatoria fibroproliferativa. Inicialmente existen los mismos datos que en cualquier respuesta inflamatoria, los cuales son: edema, hipermia, liberación de histamina, cininas y otras sustancias vasoactivas. Se deposita la fibrina en la superficie serosa, formando un intersticio reticulado que contiene polimorfonucleares y otras células inflamatorias. Estas redes de fibrina llevan a la aposición o unión de superficies serosas adyacentes. En los días siguientes aparecen fibroblastos dentro de este estroma de fibrina, en esta fase la evolución depende de la actividad fibrinolítica, si ésta es efectiva se reabsorberá y desaparecerá esta matriz, dejando los tejidos sin adherencias; en cambio si la actividad fibrinolítica local no es efectiva se forma una adherencia madura y fibrosa.⁴

Las áreas despulidas o denucladas de peritoneo no son por sí mismas causa de formación de adherencias, se ha demostrado que debe de existir algún grado de isquemia relativa, lo cual impide que exista acción fibrinolítica, y por lo tanto, se llevó a cabo la maduración del proceso adherencial. Otro factor demostrado es la presencia de reacción a un cuerpo extraño de tipo granulomatoso, se ha demostrado que sustancias como el talco y almidón que contienen los guantes quirúrgicos, las pelusas de algodón y gasa, el exceso de sutura y el contenido intestinal derramado durante una cirugía pueden ser causa de formación de granulomas y adherencias.⁴

La formación de adherencias se ha tratado de modular empleando diferentes y variados sistemas, que van desde la adición de sustancias químicas en la cavidad peritoneal,⁵ hasta el implante de células mesoteliales pluripotenciales previamente cultivadas *in vitro*.⁶

Otra posibilidad es el empleo de biomateriales que lleven algún pretratamiento, o bien, que estén formados

Key words: Allopurinol, peritoneal adhesions, polypropylene mesh.

Cir Gen 2013;35:16-19

por dos componentes, siendo uno de los mismos el que se interpone en la interfase prótesis/peritoneo visceral con la finalidad de modularla.⁷

A pesar de los múltiples intentos por evitar las adherencias peritoneales, no existe un tratamiento definido, y causan el 60 al 70% de las obstrucciones de intestino delgado en pacientes postoperados.⁸

Estudios experimentales en ratas han demostrado que el uso del alopurinol tiene un efecto beneficioso en la prevención de adherencias peritoneales, cuando se utiliza como modelo de formación de las adherencias de la isquemia.⁹⁻¹¹ Cassone, en 1996¹¹ utilizó adherencias provocadas por el método de Hemadeh y colaboradores¹² (fricción en la serosa y aplicación de alcohol), comparó un grupo de 20 ratas (control, donde se realizó la técnica operatoria sin tratamiento) *versus* 23 ratas (al cual se le administró por medio de intubación orogástrica, alopurinol 25 mg/kg/día, 5 días antes del acto operatorio y hasta 14 días después de la operación), presentando adherencias en el 80% de los casos sin aplicar alopurinol y sólo en el 34.8% cuando se administró; resultando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.025$) entre ambos grupos.¹¹ Se argumenta en dicho trabajo la acción del alopurinol basada en la teoría expuesta por Granger y su grupo¹³ y por Cassone y asociados,¹⁴ la acción del alopurinol como antioxidante sería a través de la cadena ATP xantina hipoxantina impidiendo o disminuyendo la producción de oxirradicales, que por su efecto deletéreo sobre las membranas basales y organelos celulares (efecto citotóxico) posiblemente ejerzan su acción generando adherencias.^{13,14}

El alopurinol es un análogo de la hipoxantina, y junto con su metabolito primario, la aloxantina (oxipurinol) son inhibidores de la xantina oxidasa. La inhibición de esta enzima explica los principales efectos farmacológicos del alopurinol.^{15,16}

No existen estudios en seres humanos ni en modelos animales, donde se utilice el alopurinol para evitar adherencias después de la colocación de material protésico, por lo que se diseñó este estudio para determinar el efecto del alopurinol en las adherencias peritoneales al colocar una malla de polipropileno.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, comparativo, controlado y doble ciego con asignación al azar. Se utilizaron ratas macho de la raza Wistar, de cuatro meses de edad y con un peso de 350 a 500 gr, del bioterio del Departamento de Medicina y Nutrición, de la Universidad de Guanajuato. El tamaño de la muestra fue de 52 ratas (26 para cada grupo) por el cálculo de tamaño de muestra para diferencia de proporciones con el programa Primer of biostatistics V.04 de Stanton

A. Con P1= 20 %, porcentaje de éxito sin alopurinol, y con P2 = 65.2%, porcentaje de éxito esperado con alopurinol. Con una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95%.

Se incluyeron 30 ratas macho para cada grupo, considerando las ratas que pudieran excluirse o eliminarse.

Procedimiento: en Cirugía Experimental del Departamento de Medicina y Nutrición de la Universidad de Guanajuato, se realizó la administración de alopurinol a través de una sonda orogástrica, cinco días previos a la intervención quirúrgica para la colocación de malla de polipropileno de 5 x 5 mm en el peritoneo parietal del lado derecho, fijado con nylon 4/0, y después de 15 días se reintervinieron quirúrgicamente a las ratas para determinar macroscópicamente por un cirujano ajeno al proyecto de investigación (que no intervino en la colocación de la malla), la formación de adherencias peritoneales.

Técnica quirúrgica: cada rata, bajo anestesia general con droperidol a dosis de 1.5 mg/kg y ketamina a 15 mg/kg de peso, intramuscular dosis única, se fijó a la tabla de disección y se le realizó un rasurado de la pared abdominal; posteriormente se les realizó asepsia con merthiolate. Se incidió en la línea media, disecando por planos hasta abordar la cavidad peritoneal, se vertió la pared del lado derecho y se fijó la malla de polipropileno en el peritoneo parietal con nylon 4/0. Se suturó la pared abdominal en un solo plano.

Tratamiento: las ratas se distribuyeron en dos grupos de 30 ratas en forma aleatoria: grupo A, al que se le administró placebo a través de intubación orogástrica y al grupo B, al que se le administró alopurinol de acuerdo al estudio realizado por Cassone y Arzuza (25 mg/kg/día)¹¹ a través de intubación orogástrica, durante 5 días previos a la intervención quirúrgica para la colocación de la malla y 14 días posterior a la colocación de la malla. No hubo distinción entre el alopurinol y el placebo durante el tiempo que duró el estudio, ya que la presentación fue similar. El placebo y el alopurinol fueron definidos y conocidos sólo por una tercera persona ajena a la investigación.

Antibióticos: al momento de la cirugía se administró en forma intramuscular ceftriaxona disódica a 20 mg/kg de peso, intramuscular dosis única y posteriormente a la cirugía se mantuvo con amikacina, 4 mg IM c/24 horas por 2 dosis.

Alimentación: posterior a la cirugía, los dos grupos se alimentaron con la misma dieta (alimento para rata de laboratorio), e ingesta de agua a libre demanda.

Análisis estadístico: se aplicó la prueba χ^2 para diferencia de proporciones.

Ética: se realizó la investigación bajo el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (Diario Oficial de Federación, 6 de enero de 1987), que establece las medidas de seguridad para el cuidado, manejo y sacrificio de animales de laboratorio.

Resultados

No hubo mortalidad, infección o rechazo del material protésico; en ninguna de las 60 ratas que se sometieron

a la intervención quirúrgica para la colocación de malla de polipropileno y no se excluyó ni eliminó rata alguna del estudio.

En el grupo A (control) con 30 ratas, en el cual se utilizó placebo, se encontró una prevalencia de adherencias del 100%. El grupo B (experimental) con 30 ratas, en el cual se utilizó alopurinol a dosis de 25 mg/kg/día por sonda orogástrica, 5 días previos a la colocación de la malla y durante 14 días posterior a la colocación de la malla de polipropileno, también tuvo una prevalencia de adherencias del 100%. Por lo tanto, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

En este estudio se determinó que la prevalencia de adherencias protésicas-peritoneales viscerales en ratas Wistar al colocar una malla de polipropileno es del 100%, administrando alopurinol a 25 mg/kg/día por sonda orogástrica 5 días previos a la colocación de la malla y 14 días posteriores a su colocación, cifra que difiere a lo comunicado por Cassone¹² (34.8%) para la formación de adherencias con la administración de alopurinol a las mismas dosis. Esto puede deberse a que en el estudio de Cassone, las adherencias fueron provocadas lesionando directamente la serosa del intestino, a diferencia de este estudio en el cual para provocar las adherencias se colocó únicamente material protésico (la malla de polipropileno). Se ha descrito que hay diferencias en la variedad de características tanto macroscópicas como microscópicas en la formación de adherencias, las cuales dependen del tipo de intervención quirúrgica experimental en el modelo.¹⁷ Por lo anterior, podemos señalar que el mecanismo por el cual el alopurinol actúa previniendo la formación de adherencias tiene relación con la etiología de las mismas.

No obtuvimos el efecto beneficioso del alopurinol en la prevención de adherencias que otros autores reportan en modelos de isquemia, como Di Vita (1990), Rijhwani (1995) o Cassone (1996), esto puede hablarnos que la acción del alopurinol sólo actúa en la prevención de adherencias cuando su etiología es la isquemia (fricción en la serosa y aplicación de alcohol) y no cuando las adherencias se producen por la presencia de reacción a cuerpo extraño de tipo granulomatoso (colocación de la malla de polipropileno).

Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de Medicina y Nutrición de la División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato, Campus León, por las facilidades y apoyo para llevar a cabo el presente trabajo de investigación.

Referencias

1. Godden AR, Daniels IR, Giordano P. The role of biologic meshes in abdominal wall reconstruction. *Colorectal Dis.* 2012; 14: 7-11.
2. Satterwhite TS, Miri S, Chung C, Spain D, Lorenz HP, Lee GK. Outcomes of complex abdominal herniorrhaphy: experience with 106 cases. *Ann Plast Surg.* 2012; 68: 382-388.

3. Seker D, Kulacoglu H. Long-term complications of mesh repairs for abdominal-wall hernias. *J Long Term Eff Med Implants*. 2011; 21: 205-218.
4. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 4545-4553.
5. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tappich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16: 1256-1274.
6. Lucas PA, Warejka DJ, Zhang LM, Newman WH, Young HE. Effect of rat mesenchymal stem cell on development of abdominal adhesions after surgery. *J Surg Res*. 1996; 62: 229-232.
7. Briennon X, Lermite E, Meunier K, Desbois E, Hamy A, Arnaud JP. Surgical treatment of large incisional hernias by intraperitoneal insertion of Parietex® composite mesh with an associated aponeurotic graft (280 cases). *J Visc Surg*. 2011; 148: 54-58.
8. Yee SS, Medina VEA, Cabrera MB, Justo RI. Efecto de la sutura peritoneal en la formación de adherencias postoperatorias. Estudio experimental en ratas. *Cir Gen*. 2002; 24: 22-27.
9. Rijhwani A, Sen S, Gunasekaran S, Ponnaiya J, Balasuibramanian K, Mammen KE. Allopurinol reduces the severity of peritoneal adhesions in mice. *J Pediatr Surg*. 1995; 30: 533-537.
10. Di Vita G, Asaro M, Carpino S, Siragusa G, Aragona S. Role of aminophylline and allopurinol in the reformation of peritoneal adhesions. *Minerva Chir*. 1990; 45: 289-293.
11. Cassone EJ, Arzuza G. Efecto del alopurinol y de la vitamina E en las adherencias peritoneales postoperatorias. Estudio experimental. *Rev Argent Resid Cir*. 1996; 1: 12-14.
12. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery*. 1993; 114: 907-910.
13. Granger DN, Hólwarth ME, Parks DA. Ischemia-reperfusion injury: Role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1986; 548: 47-63.
14. Cassone E, Maneschi E, Faccas J. Effects of allopurinol on ischemic experimental pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1991; 8: 227-234.
15. Stocker SL, Williams KM, McLachlan AJ, Graham GG, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 111-118.
16. Stocker SL, Graham GG, McLachlan AJ, Williams KM, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in patients with gout. *J Rheumatol*. 2011; 38: 904-910.
17. Chaparro MD, García RA, Aragón FM, Sosa LA, Dávila SF, Rivera CJ. Comparación de tres métodos para inducir adherencias peritoneales: modelo experimental en ratas. *Rev Sanid Milit Mex*. 2007; 61: 367-370.