

**UNIVERSIDAD PARTICULAR DE CHICLAYO
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**



**EFFECTO DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE
NEUROKININA-1 VS CARBAZOCROMO SULFONATO SÓDICO
EN LA PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES
POSTOPERATORIAS EN RATAS.**

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES:

**BACH. JARA GURBILLÓN TOMY HANSER
BACH. VÁSQUEZ PINTADO NORAT JUANA EDITH**

ASESOR:

DR. EDWARD OCAMPO ANDUAGA

CHICLAYO – PERU

2020

A mis padres, que con su esfuerzo agotador día tras día me han dado ejemplo de vida y me apoyaron en cada momento la decisión de estudiar Medicina Humana. También a mis abuelos, que desde el cielo me están alentando a continuar esta bonita travesía llamada Medicina.

Tomy Hanser Jara Gurbillón

A mis padres, por su apoyo incondicional en este arduo camino, su ejemplo de coraje y esfuerzo, por el sacrificio de todos estos años y creer siempre en mí pese a mis errores, los amo.

A mis bellos hermanos, mis cómplices y mi mejor compañía, por quienes me esfuerzo para ser el mejor ejemplo. A mis mejores amigas por acompañarme pese a la distancia y hacer de esta etapa universitaria, la mejor.

Norat Juana Edith Vásquez Pintado

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios y nuestras familias, pilares en nuestra vida, hoy testigos de este gran logro.

A la Dra. Tatyana Torres, por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo e inculcarnos el ser siempre los mejores, dando un ejemplo de integridad y pasión por la medicina durante todos estos años.

A nuestro asesor y docente Dr. Ocampo, por todas las pautas y recomendaciones para concluir exitosamente este trabajo.

Al equipo de Investigación del Hospital Regional Lambayeque, por todas las facilidades brindadas en la ardua ejecución de este proyecto; y a todas las personas que de alguna manera contribuyeron para que hoy nuestra tesis esté concluida.

Los autores.

INDICE

RESUMEN / ABSTRACT	05
I: INTRODUCCION	06
II: MARCO TEORICO CONCEPTUAL	07
2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	07
2.2. BASES TEORICAS CIENTIFICAS	10
2.3. MARCO LOGICO.....	14
2.3.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	14
2.3.2. HIPÓTESIS.....	14
2.3.3. OBJETIVO GENERAL.....	14
2.3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2.3.5. DEFINICION DE TERMINO Y COMCEPTOS.....	15
III: MATERIAL Y METODOS	15
3.1. POBLACION, TAMAÑO Y DISEÑO DE MUESTRA	15
3.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	15
3.3. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	16
3.4. ASPECTO METODOLOGICO	17
3.5. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	19
3.6. PROCESAMIENTO DE DATOS	19
3.7. CONSIDERACIONES ETICAS	19
IV: RESULTADOS	19
V: DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMEDACIONES.....	32
VIII. BIBLIOGRAFÍA	33
IX. ANEXOS	37
9.1. ANEXO 01: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS	37
9.2. ANEXO 02: GENERACIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES.....	38
9.3. ANEXO 03: REVISIÓN MACROSCÓPICA	39
9.4. ANEXO 04: REVISIÓN HISTOLÓGICA DE LÁMINAS	40

RESUMEN

INTRODUCCION: Las adherencias peritoneales son una complicación mayor de la cirugía abdomino pélvica, con una tasa elevada de morbilidad y elevado factor económico. El hito de mayor importancia en la fisiopatología de las adherencias peritoneales es la fibrinólisis. El carbazocromo sulfonato sódico es un fármaco vasoactivo que ejerce protección estructural y funcional de la pared de los microvasos, aumentando así la resistencia y corrige las consecuencias fisiopatológicas de la hipermeabilidad y fragilidad estructural. En contraste el inhibidor de neurokinina tipo 1 desplaza a la sustancia P, disminuyendo la fibrinólisis. **EL OBJETIVO** es comparar el efecto del antagonista del receptor de neurokinina tipo 1 versus carbazocromo sulfonato sódico en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. **TIPO DE INVESTIGACION:** experimental prospectivo de corte longitudinal. **MATERIALES Y MÉTODOS:** a 32 ratas de la cepa Holston se les practicó cirugía formadora de adherencias peritoneales y fueron distribuidas de manera aleatoria en 2 grupos de 16 ratas, donde el grupo A recibió carbazocromo sulfonato sódico, y el grupo B inhibidor de neurokinina tipo 1. Los animales fueron sacrificados a los 21 días post cirugía y se evaluó el número, severidad e histopatología de las adherencias peritoneales. **RESULTADOS:** El inhibidor de neurokinina tipo 1 es más eficaz tanto en el componente fibrótico obteniendo 16,1% de ratas con ausencia de proliferación fibroblástica, en el componente inflamatorio con un 6.5% en ausencia de componente inflamatorio y en el componente de proliferación vascular con un 9.7% en ausencia de proliferación vascular, con un índice de significancia >0.05 . **CONCLUSIONES:** El inhibidor de neurokinina tipo 1 demostró ser más eficaz en la prevención de las adherencias post operatorias con un 15.6% frente a 9.4% del carbazocromo sulfonato sódico, las ratas hembras generaron menos adherencias con un 18.8% frente a un 6.3% de ratas macho, con un índice de significancia mayor de 0.05

PALABRAS CLAVES: adherencias peritoneales, sulfonato carbazocromo sódico, inhibidor de neurokinina tipo 1.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Peritoneal adhesions are a major complication of pelvic abdominal surgery, with a high morbidity and mortality rate and a high economic factor. The most important milestone in the pathophysiology of peritoneal adhesions is fibrinolysis. Sodium carbazochrome sulfonate is a vasoactive drug that exerts structural and functional protection of the wall of the microvessels, thereby increasing resistance and correcting the pathophysiological consequences of hypermeability and structural fragility. In contrast, type 1 neurokinin inhibitor displaces substance P, decreasing fibrinolysis. **THE OBJECTIVE** is to compare the effect of the neurokinin receptor antagonist type 1 versus sodium carbazochrome sulfonate in the prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats. **RESEARCH TYPE:** prospective experimental longitudinal cut. **MATERIALS AND METHODS:** 32 rats of the Holston strain underwent peritoneal adhesion surgery and were randomly distributed in 2 groups of 16 rats, where group A received sodium carbazochrome sulphonate, and group B neurokinin inhibitor type 1. The animals were sacrificed at 21 days post-surgery and the number, severity and histopathology of peritoneal adhesions were evaluated. **RESULTS:** The neurokinin type 1 inhibitor is more effective both in the fibrotic component obtaining 16.1% of rats with absence of fibroblastic proliferation, in the inflammatory component with 6.5% in the absence of inflammatory component and in the vascular proliferation component with 9.7% in the absence of vascular proliferation, with a significance index > 0.05 . **CONCLUSIONS:** The neurokinin type 1 inhibitor proved to be more effective in preventing post-operative adhesions with 15.6% versus 9.4% of sodium carbazochrome sulfonate, female rats generated less adhesions with 18.8% versus 6.3% of rats' male, with a significance index greater than 0.05

KEY WORDS: peritoneal adhesions, sodium carbazochrome sulphonate, neurokinin type 1 inhibitor.

I. INTRODUCCION

Las adherencias peritoneales postoperatorias son parte de la historia natural del proceso de cicatrización y puede ocurrir hasta en el 93% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal. La tasa de admisión puede variar desde 0.3% después de una apendicectomía hasta tan alta como 25% después de un cierre o formación de una ileostomía. Los factores de riesgo más importantes incluyen: cirugía abdominal o pélvica previa, hernia de pared o inguinal, inflamación intestinal, neoplasias, irradiaciones, historial de ingestión de cuerpos extraños. (1)

La obstrucción intestinal por síndrome adherencial tiene un global 6.2% en población pediátrica de países desarrollados como México. Siendo más frecuente en niños operados de: malrotación 14.2%, gastrosquisis 12.6%, enterocolitis necrotizante 10.4%, onfalocele 8.6%, enfermedad de Hirschsprung 8.1%, hernia diafragmática congénita 6.3%, atresia intestinal 5.7%. Y en los niños más allá del período neonatal, la incidencia media total fue del 4.7%. La incidencia fue la siguiente: cirugía colorrectal 14%, funduplicatura abierta 8.2%, cirugía de intestino delgado 5.7%, cirugía de cáncer 5.5%, quiste de colédoco 3.1%, apendicectomía 1.4%, piloromiotomía 0.1% (1)

En Huancayo (2016) se encontró en el Hospital Regional Docente Clínico Daniel Alcides Carrión que la obstrucción intestinal por adherencias afectó mayormente a hombres (63,27%) respecto a mujeres, el grupo etario más afectado fueron los adultos mayores de 65 años en (36,7%), seguido del grupo comprendido entre 45-64 años (34,7%), con una media de 54,7 años y una desviación estándar de 20,4 años; que incluye a todos los pacientes mayores o iguales a 15 años. (2)

En un análisis de pacientes adultos intervenidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2005-2008, se encontró que el 77,78% fueron hombres y el 22.22% mujeres; con mayor frecuencia entre los 15 a 30 años; una edad media de 46.4 años y una desviación estándar de 23.6 años. El dolor abdominal estuvo presente en el 96.30%, seguido de los vómitos con 88.89% y distensión abdominal con 48.15% de todos los pacientes. El tratamiento que más se empleo fue lisis de bridas con 77.78% y en el 22.22% se empleó lisis de bridas más resección y anastomosis; del total de pacientes presentaron complicaciones el 18.52% dentro de las cuales el absceso intraabdominal estuvo presente en 11.41%. (3)

En Venezuela (2010) realizaron un estudio experimental en ratas que busca evaluar la efectividad del tratamiento intraperitoneal con un antagonista de los receptores tipo 1 de Neurokinina en la prevención de adherencias peritoneales, encontrando que el uso

intraperitoneal de un NK-R1A demostró ser eficaz en la disminución de AP no sólo en órganos manipulados durante la cirugía, sino que adicionalmente disminuyó las AP en los órganos no manipulados durante el transoperatorio, cualidad que supone una ventaja frente a los materiales físicos o de barrera, cuyo efecto preventivo está limitado únicamente al sitio de aplicación, permitiendo la formación de AP distales al sitio de colocación. (4)

En la ciudad de Arequipa en el 2002, realización un estudio experimental en ratas donde se investiga el efecto del Carbazocromo sulfonato sódico administrado por vía intraperitoneal sobre la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, encontrando que dicho fármaco influye en la formación de adherencias peritoneales y que la vía intraperitoneal ofrece un 80% de efectividad en la prevención de la formación de adherencias, presentando solo un 20% de adherencias tipo leve. (5)

Con toda esta información, el presente estudio tiene como objetivo comparar el efecto del antagonista del receptor de neurokinina tipo 1 versus carbazocromo sulfonato sódico en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas.

II. MARCO TEORICO CONCEPTUAL

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Calisaya J, Deza H. (Perú, 2002) realizaron un estudio experimental en 60 ratas albinas hembras de la variedad wistar, con el objetivo de investigar el efecto del carbazocromo sulfonato sódico administrado por vía intraperitoneal e intramuscular sobre la formación de adherencias peritoneales postoperatorias. Las ratas fueron divididas en 3 grupos 20 Grupo A: grupo control (agua destilada), 20 Grupo B: administración intraperitoneal de carbazocromo sulfonato sódico a dosis única de 10mg/kg de peso. Grupo C: se le administro carbazocromo sulfonato sódico vía intramuscular en tres dosis de 10mg/kg de peso, 24 horas antes de la cirugía, en el postoperatorio inmediato, y a las 24 horas postquirúrgicas. Al séptimo día postoperatorio las ratas fueron sometidas a eutanasia y se evaluó la formación de adherencias. Los resultados en el Grupo B fueron ausencia de adherencias peritoneales en un 80% y adherencias leves en un 20%, en el grupo control se encontró 10% de moderadas, 55% de severa, 35% de moderada y severa con una diferencia significativa entre ambas. En el Grupo C se encontró ausencia de adherencias en un 45% y hubo adherencias en un 55% con una diferencia significativa en relación al grupo control. Concluyendo, que efectivamente el uso de carbazocromo

sulfonato sódico por vía intraperitoneal si tiene un efecto benéfico en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. (5)

Reed L., Brent A. y cols (Boston 2004). Realizaron un estudio experimental donde utilizaron 42 Ratas Wistar macho (200-250 gramos) hicieron laparotomía a través de una incisión de línea media, y cuatro botones isquémicos, espaciadas 1 cm de diferencia, en ambos lados del peritoneo parietal, donde 21 ratas tenían antagonista del receptor de neuroquinina-1 (Ezlopitant, Pfizer 5.0 o 10.0 mg kg por día), y 21 con solución salina estéril. El séptimo día después, tanto las dosis bajas y altas de NK-1RA significativamente ($P < 0,05$) reducen la formación de adherencias en un 45% y 53%, respectivamente, en comparación con los controles. Así mismo Se recogieron muestras de tejido y líquido peritoneal 24 h postoperatorias que se les administró o bien NK-1RA o solución salina. Se evaluó en el tejido peritoneal y líquido por RT-PCR y bioensayo, respectivamente. la administración de NK-1RA condujo a un marcado aumento ($P < 0,05$) en los niveles de mRNA de activador del plasminógeno tisular tPA en el tejido peritoneal en comparación con los animales no operados y administrados con solución salina. Del mismo modo, la administración de NK-1RA significativamente ($P < 0,05$) aumentó tPA en el líquido peritoneal. Estos datos sugieren que la activación de la NK-1R promueve la formación de adherencias peritoneal mediante la limitación de la actividad fibrinolítica en el postoperatorio. (6)

Philip A; Adam C, y cols (Boston, 2007). Desarrollaron un estudio experimental donde utilizaron 15 ratas Wistar macho que pesaban entre 200 y 250 gramos, donde 8 ratas tenían antagonista del receptor de neuroquinina-1 (Ezlopitant, Pfizer 25 mg / kg) y 7 vehículo (agua estéril). La formación de adherencias se evaluó 7 días más tarde. El fluido y el tejido peritoneal se recogieron a las 24 horas para evaluar la actividad total de MMP. La administración de antagonistas de NK-1R reduce la formación de adherencias en un 47% ($p < 0,05$) a los 7 días y aumenta significativamente la actividad total de MMP en el líquido peritoneal a las 24 horas. Hubo un aumento de acompañamiento ($p < 0,05$) en la MMP-8 y MMP-9 expresión y actividad de ARNm en el tejido peritoneal y líquido, respectivamente. Estos datos apoyan el papel de MMPs, en la formación de adherencias intraperitoneales. Los cuales sugieren que el antagonista de NK-1R puede reducir las adherencias, en parte, mediante el aumento de la actividad de MMP en el peritoneo por 24 horas después de cirugía. (7)

González C., Uzcátegui E. y cols (Venezuela, 2010). A 40 ratas wistar se les practicó laparotomía formadora de adherencias peritoneales y fueron distribuidas de forma

aleatoria en 2 grupos, un grupo (20 ratas) que recibió Aprepitant (NK-R1A), y el otro como grupo control recibió agua destilada estéril (20 ratas). Los animales fueron sacrificados a los 7 o 14 días, y se evaluó el número, severidad e histopatología de las adherencias peritoneales. El NK-R1A disminuyó el número (40% menos) y severidad de las adherencias peritoneales ($p = 0,001$) en relación al grupo control y presentó menos Adherencias peritoneales en órganos manipulados y no manipulados durante la cirugía. Además presentó menor grado de fibrosis ($p = 0,001$), menor inflamación ($p = 0,005$) y menor proliferación vascular ($p = 0,047$) que el grupo control. (4)

Wang H., Min L., y cols (Beijing, china, 2013). Realizaron estudio experimental con Un total de 70 ratas adultas Sprague-Dawley (240-260 g) se utilizaron como receptores de una membrana de bicapa formada por Carbazochrome sodium sulfonate (CA) y tinidazole (TI), El ciego fue pulida y cubierta por Electrospun membranas con una superficie de $2 \times 3 \text{ cm}^2$. Las ratas del grupo de control (grupo en blanco) no se cubrieron con membranas electrospun, pero sólo empapados solución salina gasa para simular un entorno abdominal normal. El efecto hemostático de las membranas se evaluó mediante la observación directa. La membrana se retiró suavemente a 5 min, el ciego se enjuagó con solución salina normal, y el coágulo de sangre y microbleeding del ciego fueron grabados. La capa interna de las membranas fibrosas de dos capas cargadas de carbazocromo sulfonato de sodio (CA) mostró una excelente eficacia hemostática vascular y formó poco coágulo durante el experimento in vivo. La capa exterior cargada de tinidazol (TI) tenía efecto antibacteriano sobresaliente en contra de los anaerobios. Creemos que este enfoque podría servir como una técnica de modelo para guiar el diseño de los implantes con las funciones de administración de fármacos. (8)

Cassidy M, Holly K. y cols (Boston 2014). Realizaron un estudio experimental con el objetivo de determinar si el antagonista del receptor de neuroquinina-1 juega un papel esencial en los efectos de adherencias peritoneales, o si el antagonista del receptor de neuroquinina-1 está actuando de forma independiente del receptor. Para ello usaron ratones knockout Homocigótica NK-1R y ratones salvajes emparejados por edad, un total de 43 ratones, fueron sometidos a laparotomía con cauterio cecal para inducir adherencias. En el momento de la cirugía, los ratones recibieron una sola dosis intraperitoneal de cualquiera de NK-1RA (25 mg / kg) o solución salina sola. En los ratones de tipo salvaje, la administración de NK-1RA disminuyeron significativamente la formación de adherencias en comparación con los controles salinos. Entre los ratones knockout NK-1R, no hubo una reducción significativa en la formación de adherencias por la NK-1RA. La actividad fibrinolítica se incrementó un 244% en los ratones de tipo

salvaje administrada NK-1RA en comparación con los controles salinos; sin embargo, el NK-1RA no elevó por encima de la actividad fibrinolítica controles de solución salina ratones NK-1R. (9)

2.2. BASES TEÓRICO- CIENTÍFICAS:

ADHERENCIAS PERITONEALES:

Las adherencias son responsables del 75% de las causas de obstrucción intestinal, así como de dolor pélvico crónico e infertilidad en mujeres con cirugía abdominal previa, de acuerdo con las estimaciones, en Estados Unidos se operan todos los años más de 300,000 pacientes para tratar la obstrucción del intestino delgado, inducida por adherencias; esta crea incapacidad laboral y aumento en el número de hospitalizaciones por este problema, en los pacientes que reciben tratamiento médico como primera medida. (10)

Las adherencias intraperitoneales son formaciones fibrosas de orígenes congénitos o adquiridos, siendo las postoperatorias las más frecuentes. Las adherencias se establecen entre vísceras, omentos y la pared abdominal, revistiendo distintas formas. Una de las formas es la denominada brida. Se entiende como brida a una formación fibrosa en banda o cuerda que forma un puente entre dos estructuras. Las bridas son frecuentes pero el término de adherencias abarca a todas las formas que puedan encontrarse. (11) (12) (13)

EL PERITONEO Y LA FORMACIÓN DE ADHERENCIAS

El peritoneo disminuye la fricción entre las vísceras abdominales, además de delimitar las infecciones y actúa como reservorio de grasa, en especial el epiplón. Existen dos características del peritoneo que son clave en el proceso de la formación de las adherencias:

- Fácilmente dañado, ya que las células mesoteliales que lo forman están pobremente conectadas, con pocos desmosomas o puentes intercelulares.
- Su uniformidad y rapidez en el proceso de reepitelización, el cual es independientemente del tamaño del daño, completándose, en un adulto, en cinco o siete días. (14)

La formación de adherencias es un evento de superficies que requiere generalmente la oposición de dos áreas dañadas de la membrana.

Estos defectos en la superficie peritoneal son desarrollados por trauma o isquemia que llevan a un proceso inflamatorio secundario. Las causas son:

- Cirugía.
- Abrasiones y despulimientos por la disección.
- Infecciones.
- Hemorragia.
- Patologías inflamatorias locales.
- Irritación química por diferentes materiales como sutura, partículas de grasa y polvo de los guantes.
- Calentamiento por las lámparas.
- En la diálisis peritoneal.
- Endometriosis y otras. (15) (14) (16) (17)

FISIOPATOLOGÍA

La formación de adhesión consiste en una interacción compleja de componentes bioquímicos involucrados en la inflamación, fibrinolíticos, y la curación de la herida; sin embargo, la interrelación e identidad de todos los factores implicados en la formación de adhesión siguen siendo en gran parte desconocidos. (18)

El peritoneo quirúrgicamente traumatizado estimula mediadores proinflamatorios, incluyendo la interleuquina (IL) -1, molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), factor de crecimiento transformante (TGF) -b1, y el factor de necrosis tumoral (TNF) -a. los polimorfonucleares, monocitos, mastocitos y macrófagos se dirigen al sitio de la lesión donde se agregan al medio, mediadores proinflamatorios, es decir, el crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento fibroblástico [FGF], TGF-b1). En respuesta a los múltiples estímulos, se segrega una matriz rica en fibrina en el sitio de la lesión. Aunque parte de la curación normal, esta matriz de fibrina es capaz de formar adherencias entre superficies adyacentes dentro de la cavidad peritoneal. Las vías proteolíticas son capaces de degradar la matriz de fibrina después de la cirugía. En una desregulación de la vía fibrinolítica, estas adhesiones inducidas por cirugía recién formadas persisten a través de un proceso que implica la regulación, varias quimiocinas como el TGF-b., la fibrina matriz sirve como un andamio para la deposición de colágeno por la invasión de fibroblastos. A los 7 días después de la cirugía, adherencia se componen principalmente

de colágeno denso y fibroblastos. Estas adherencias permanentes son altamente estructuras celulares organizadas que eventualmente están inervado y vascularizado. (19) (20) (21)

EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO PERITONEAL

Degradación de la matriz de fibrina por las moléculas fibrinolíticas es necesario para la resolución de la adhesión después de la cirugía. La fibrina es la primera en ser degradada por la enzima proteolítica regulada por plasminógeno, en un proceso conocido como fibrinólisis. Plasminógeno es convertido de plasminógeno inactivo por dos plasminógenos activadores (PAs): tipo de tejido PA (tPA) y urokinase de tipo PA (UPA). (22)

La PA principal en la formación de adhesión comienza con un traumatismo en el peritoneo, que provoca una respuesta celular inflamatoria y resultado en la deposición de un exudado rico en fibrina. La regeneración peritoneal ocurre si las adherencias fibrinosas recién formadas sufren Fibrinólisis. Sin embargo, después de la cirugía, la actividad fibrinolítica se suprime. Las células inflamatorias activadas secretan un potente crecimiento y factores quimiotácticos que atraen a los fibroblastos al área inflamada. Los fibroblastos posteriormente proliferan y secretan matriz extracelular (ECM) que conduce a la formación permanente de adherencias fibrosas 7 días después de la cirugía. (12) (15) (22) (19)

Durante el reparo mesotelial la acción del Activador del Plasminógeno es inhibida por la producción de citoquinas en la superficie peritoneal, lo que determina la formación de adherencias fibrinosas iniciales. Si la inhibición de la actividad fibrinolítica es prolongada, se pueden formar adherencias fibrosas permanentes. La disminución de la actividad del Activador del Plasminógeno comienza en las primeras 6 a 12 horas posteriores a la injuria y su recuperación toma 3 o 4 días, llevando luego a la lisis de la fibrina y a una cicatrización libre de bridas. Cuando se reactiva dicha enzima, la actividad fibrinolítica del peritoneo regenerado aumenta. Es así como el control del sistema fibrinolítico de las superficies mesoteliales es un factor importante en la prevención fisiológica de la formación de adherencias. (4) (18)

La pérdida de la capa superficial de fosfolípidos del peritoneo puede hacer parte de la patogénesis de las adherencias, ya que actúa como lubricante entre las superficies previniendo su formación, además, el uso de fosfatidilcolina ha demostrado experimentalmente disminuir la aparición de ellas. (15) (19)

Un enfoque alternativo en la prevención de las adherencias peritoneales es la utilización de terapias farmacológicas que inhiben o retardan la formación de las adherencias, sin proveer una barrera física. Estas intervenciones farmacológicas incluyen el uso de antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos), anticoagulantes y fibrinolíticos, inhibidores y moduladores de factores de crecimiento, así como una gran gama de sustancias dirigidas a atenuar la formación de adherencias peritoneales. (19)

La actividad fibrinolítica peritoneal y la formación de adherencias postoperatorias pueden estar reguladas, en parte, por la sustancia proinflamatoria peptídica P (SP). Esta SP es un neuropéptido, neurotransmisor, neuromodulador y posee funciones endocrinas; además se le ha implicado en reacciones inflamatorias. (16)

CUADRO 01: En el Diagrama de flujo 1, se esquematizan los diversos eventos en la histogénesis de las adherencias.

Diagrama de flujo 1. Histogénesis de las adherencias peritoneales.

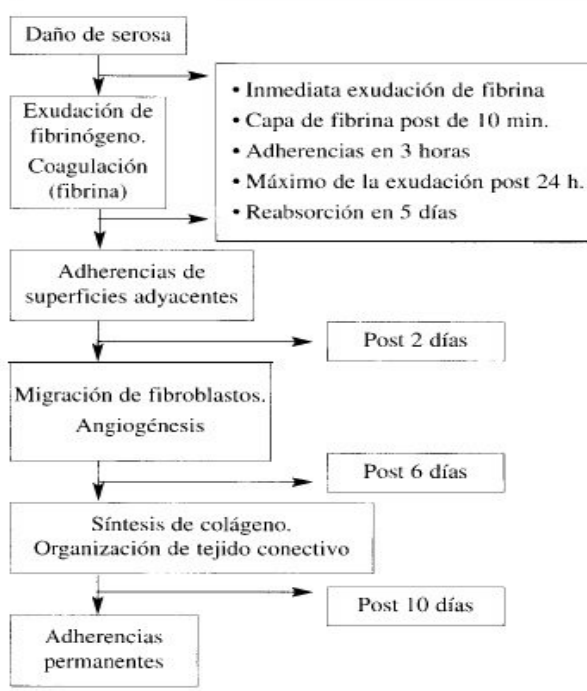


Imagen obtenida de: revista colombiana de cirugía Dr. Moreno (15)

Estudios anteriores han revelado que la sustancia P se encuentra en líquido peritoneal y neuronas sensitivas que contienen SP han sido encontradas en adherencias peritoneales. Lo cual un significativo rol en la formación de adherencias. (6) (23)

El hecho de que las adherencias se encuentren inervadas con neuronas sensitivas que contienen SP sugiere que son capaces de generar estímulos dolorosos y con esto favorecer el dolor visceral asociado a las adherencias. (24)

Por tanto, la SP pertenece a las takicininas, y sus efectos son mediados por la unión a receptores conocidos como Receptores de Neurokinina 1, 2, y 3, con mayor selectividad por el NK-R115. Reed y col16, en 2002, demostraron que los niveles de ARNm de SP y NK-R1 están aumentados en el tejido adherencial, 3 días posteriores a la cirugía. La SP al actuar sobre el NK-R1 aumenta la expresión del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β), el cual es una potente citoquina que contribuye a la disminución de la capacidad fibrinolítica peritoneal, mediante la disminución de la actividad de tPA, evitando con esto la disolución temprana de las Adherencias. (6) (23) (24) (25)

2.3. MARCO LOGICO

2.3.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el efecto del antagonista del receptor de neurokinina-1 vs carbazocromo sulfonato sódico en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas?

2.3.2. HIPÓTESIS

H1: El antagonista del receptor de neurokinina tipo-1 es más eficaz en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias que el carbazocromo sulfonato sódico.

H0: El antagonista del receptor de neurokinina tipo -1 no es más eficaz en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias que el carbazocromo sulfonato sódico.

2.3.3. OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto del antagonista del receptor de neurokinina-1 vs carbazocromo sulfonato sódico en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas

2.3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A) Clasificar el efecto del antagonista del receptor de neurokinina-1 en la prevencion de las adherencias peritoneales en ratas
- B) Clasificar el efecto del carbazocromo sulfonato sódico en la prevencion de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas
- C) Comparar el efecto del carbazocromo sulfonato sodico vs el antagonista de neurokinina tipo-1 entre el sexo de las ratas. (macho vs hembra)
- D) Observar, evaluar y clasificar los cambios macroscópicos y microscópicos de las adherencias postoperatorias.

2.3.5. DEFINICION DE TERMINO Y COMCEPTOS

Adherencias peritoneales postoperatorias: Las adherencias son definidas como uniones patológicas entre superficies peritoneales formadas durante defectos en su superficie. A causa de una cirugía.

Carbazocromo sulfonato sódico: Hemostático, ejerce una potente acción hemostática parietal, selectiva en los vasos dañados y de forma rápida, suprimiendo la resistencia capilar disminuida.

Antagonista del receptor de neuroquinina tipo 1: es un antiemético que pertenece a la familia de los antagonistas de la substancia P. Sus efectos se deben al bloqueo del receptor de neurokinina tipo 1 (NK1). Se utiliza para prevenir las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y para la prevención de náuseas y vómitos relacionados con el postoperatorio.

III. MATERIAL Y METODOS

3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

El presente estudio es de tipo experimental prospectivo y de corte longitudinal.

3.2. POBLACIÓN, TAMAÑO Y DISEÑO DE LA MUESTRA:

La población de estudio fue de 32 ratas de la cepa Holston, mayores de ocho semanas de vida, con un peso entre 200 – 300 gr, obtenidas del Bioterio del Hospital Regional Lambayeque, el cual se encuentra certificado por el Instituto Nacional de Salud.

Tamaño muestral: Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 9 sujetos en el primer grupo y 9 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a las 2 unidades. Se asume que la desviación estándar común es de 1.4. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. (26) Como deseamos tocar la seguridad y al mismo tiempo incrementar la precisión, entonces aumentamos el tamaño muestral a 16 ratas en cada grupo. La cantidad aumentada fue por conveniencia.

GRUPO A: constituido por 16 ratas cepas Holston, a las que se administró carbazocromo sulfonato sódico por vía intraperitoneal en dosis única de 10mg/kg diluido en 1ml de agua para inyectable, en el acto operatorio.

GRUPO B: constituido por 16 ratas cepa Holston que se les administró inhibidor del receptor de Neurokinina tipo 1 por vía intraperitoneal en dosis única de 25mg/Kg diluido en 1mL de agua para inyectable, en el acto operatorio.

3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

CUADRO 02: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES	INDICADORES
Medicamento	Cualitativa	Nominal	1 2	1: antagonista del receptor de Neurokinina tipo 1 2: carbazocromo sulfonato sódico.
Sexo de la rata	Cualitativa	Nominal	1 2	1: macho 2: hembra
Características de las adherencias	Cualitativa	Nominal	Grado	0: sin adherencias. 1: Adherencias leves que pueden separarse mediante disección roma. 2: Adherencias moderadas, la mayoría pueden ser separadas mediante disección roma, pero requieren disección cortante < 50% de segmentos adheridos.

				3: Adherencias severas que requieren disección cortante > 50% de segmentos. 4: Adherencias severas asociadas a lesiones de serosa. 5: Adherencias severas asociadas a lesiones de espesor total de pared intestinal o parénquima del órgano.
Parámetros histológicos en adherencias peritoneales	Cualitativa	Nominal	Fibrosis	Grado 0: Ausencia de proliferación fibroblástica. Grado 1: escasa Grado 2: moderada Grado 3: densa
			Inflamación	Grado 0: ausencia de componente inflamatorio. Grado 1: leve Grado 2: moderada Grado 3: severa
			Proliferación vascular	Grado 0: ausencia de proliferación vascular. Grado 1: leve Grado 2: moderada Grado 3: severa.

3.4. ASPECTOS METODOLÓGICOS

El proyecto se llevó a cabo en el laboratorio de cirugía experimental del Hospital Regional Lambayeque, estuvo a cargo del personal investigador, quien se encargó del acto operatorio y cuidado postoperatorio de los animales en todo el trayecto del desarrollo del proyecto.

Media hora antes del acto operatorio las ratas fueron inyectadas con Cefalotina 25mg/kg en dosis única.

Los animales fueron anestesiados mediante el uso de Ket- A-Xil (Ketamina – Xilasina y Atropina) intramuscular a dosis de 60 mg/kg.

Se realizó una cirugía con efectividad comprobada en la formación de adherencias peritoneales, mediante abrasión de la serosa, por frotamiento enérgico con gasa hasta la aparición de puntos hemorrágicos, a nivel de 2 áreas de ciego y en 5 segmentos de 1cm de longitud en el intestino delgado. Adicionalmente se realizó 4 puntos isquémicos en el peritoneo parietal anterior, 2 en cada lado de la línea media, mediante el pinzamiento de aproximadamente 5 mm de peritoneo con una pinza hemostática y posterior ligadura con ácido poliglicólico 4-0.

FIGURA 01: AREAS DONDE SE REALIZO LA ABRASION DE LA SEROSA

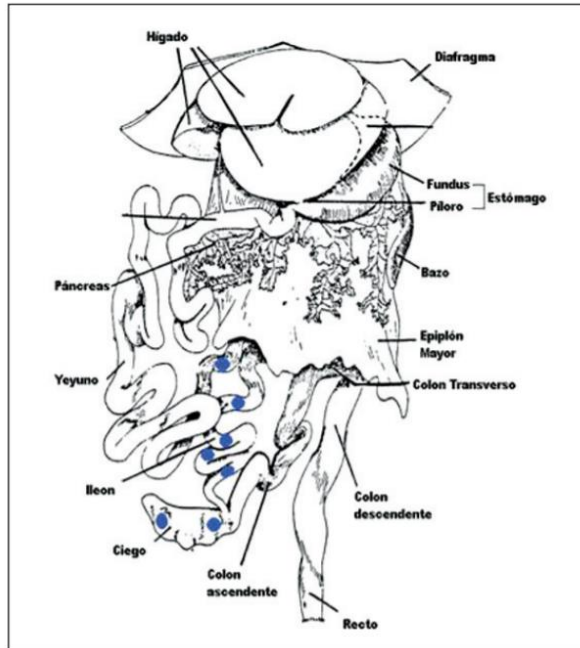


IMAGEN OBTENIDA DE: REV. VENEZOLANA DE CIRUGIA.DR. CARLOS TORREZ (4)

Luego se asignó de forma aleatoria el animal a cada uno de los grupos de estudio y se procedió a la aplicación del tratamiento intraperitoneal correspondiente: Grupo A: se aplicó carbazocromo sulfonato sódico. Grupo B: se le aplicó un NK-R1, mediante irrigación en la cavidad peritoneal.

Se procedió al cierre quirúrgico con seda 4-0 además de la aplicación de Tramadol subcutáneo a dosis de 1mg/kg.

En el postoperatorio, se continuó con Tramadol subcutáneo a 1mg/kg cada 24 horas hasta el tercer día postoperatorio.

El décimo día se procedió al retiro los puntos previa anestesia.

El día 21 postoperatorio, las ratas fueron sacrificadas mediante inhalación con cloroformo. Luego se procedió a la necropsia para evaluar la cavidad peritoneal y determinar la presencia de adherencias postoperatorias.

Se clasificó de manera macroscópica mediante la escala de Mazuji. Además, se tomaron muestras de las adherencias peritoneales, las mismas que fueron fijadas en formaldehído al 10% e incluidas en parafina para el posterior estudio histopatológico, el cual se realizó en un laboratorio anatomopatológico particular.

3.5. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS. (ver anexo 1)

3.6. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS:

Para el procesamiento de datos se empleó el software SPSS versión 25 y para la comparación de grupos se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrado.

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA INVESTIGACIÓN.

El proyecto se realizó en base a las leyes protectoras de animales teniendo en cuenta su reglamento de experimentación, investigación y la docencia expresada en la ley N° 27265.Titulo IV. (27)

Además la GUÍA DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO: RATÓN elaborada por el Centro Nacional de Productos Biológicos Instituto Nacional de Salud, nos indica las especificaciones sobre el manejo y cuidado de los ratones en: alimentación y manejo del alimento, provisión de agua, manejo de lecho o cama, limpieza y sanitización, manejo de poblaciones y sistema de control, técnicas de manejo para ratones jóvenes y adultos, captura y traslado de jaulas, vías de administración, técnica de eutanasia y atención médico-veterinaria. (28)

Además, fue sometida a evaluación por el comité de bioética del Hospital Regional Lambayeque.

IV. RESULTADOS

Durante el estudio ocurrió 1 muerte no planificada correspondiendo al 3.1% del total de la muestra, sin diferencia estadística; la causa de muerte fue peritonitis secundaria a perforación intestinal, atribuyéndose también síndrome adherencial ya que se encontró bridas durante la necropsia; teniendo en cuenta que no se tomó muestra para la revisión histológica.

4.1. MACROSCOPIA

CUADRO 01: COMPARATIVO ENTRE TIPO DE MEDICAMENTO Y EL GRADO DE ADHERENCIAS

		CARACTERISTICA DE LA ADHERENCIA					Total
			SIN ADHERENCIAS	ADHERENCIAS LEVES QUE PUEDEN SEPARARSE MEDIANTE DISECCION ROMA	ADHERENCIAS MODERADAS, LA MAYORIA PUEDE SER SEPARADA POR DISECCION CORTANTE < 50% DE SEGMENTOS ADHERIDOS	Adherencias severas que requieren disección cortante > 50% de segmentos	
TIPO DE MEDICAMENTO	CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	Recuento	3	8	3	2	16
		Recuento esperado	4,0	8,5	2,5	1,0	16,0
		% del total	9,4%	25,0%	9,4%	6,3%	50,0%
	INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA TIPO 1	Recuento	5	9	2	0	16
		Recuento esperado	4,0	8,5	2,5	1,0	16,0
		% del total	15,6%	28,1%	6,3%	0,0%	50,0%
	Total	Recuento	8	17	5	2	32
		Recuento esperado	8,0	17,0	5,0	2,0	32,0
		% del total	25,0%	53,1%	15,6%	6,3%	100,0%

CUADRO 04: COMPARACION ENTRE SEXO DE LA RATA Y CARACTERISTICA DE LA ADHERENCIA

		CARACTERISTICA DE LA ADHERENCIA					Total
			SIN ADHERENCIAS	ADHERENCIAS LEVES QUE PUEDEN SEPARARSE MEDIANTE DISECCION ROMA	ADHERENCIAS MODERADAS, LA MAYORIA PUEDE SER SEPARADA POR DISECCION CORTANTE < 50% DE SEGMENTOS ADHERIDOS	Adherencias severas que requieren disección cortante > 50% de segmentos	
SEXO DE LA RATA	MACHO	Recuento	2	9	3	2	16
		Recuento esperado	4,0	8,5	2,5	1,0	16,0
		% del total	6,3%	28,1%	9,4%	6,3%	50,0%
	HEMBRA	Recuento	6	8	2	0	16
		Recuento esperado	4,0	8,5	2,5	1,0	16,0
		% del total	18,8%	25,0%	6,3%	0,0%	50,0%
	Total	Recuento	8	17	5	2	32
		Recuento esperado	8,0	17,0	5,0	2,0	32,0
		% del total	25,0%	53,1%	15,6%	6,3%	100,0%

CUADRO 05: COMPARACION DE CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS DE ADHERENCIAS CON TIPO DE MEDICAMENTO Y SEXO DE LAS RATAS

			TIPO DE MEDICAMENTO	CARACTERISTICAS DE LA ADHERENCIA			TOTAL	
				SIN ADHERENCIA	ADHERENCIAS LEVES QUE PUEDEN SEPARARSE MEDIANTE DISECCION ROMA	ADHERENCIAS MODERADAS, LA MAYORIA PUEDE SER SEPARADA POR DISECCION CORTANTE<50% DE SEGMENTOS ADHERIDOS		Adherencias severas que requieren disección cortante > 50% de segmentos
SEXO	MACHO		CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	0	4 (12.5%)	2	2	8
			INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE NEUROKININA TIPO 1	2 (6.2%)	5(15.6%)	1	0	8
	HEMBRA		CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	3 (9.4%)	4(12.5%)	1	0	8
			INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE NEUROKININA TIPO 1	3 (9.4%)	4(12.5%)	1	0	8
TOTAL				8 (25%)	17 (53.1%)	5(15.6%)	2(6.3%)	32(100%)

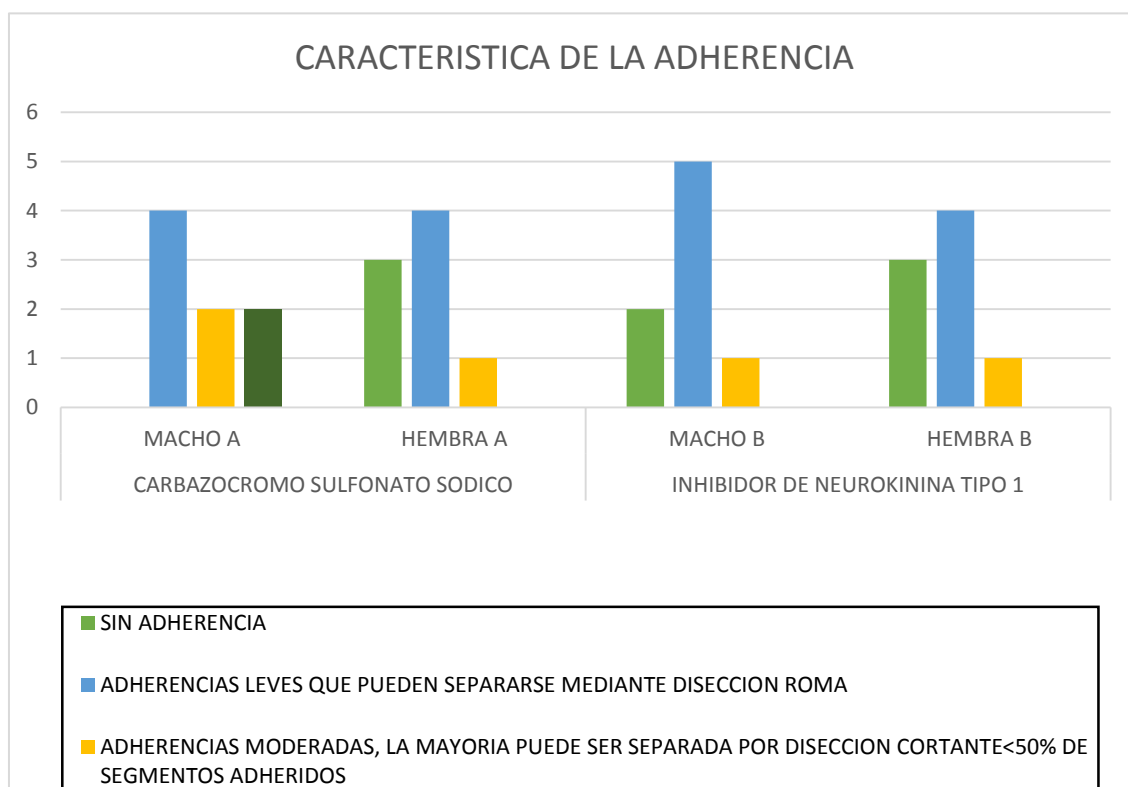


GRAFICO 01: CARACTERISTICA DE ADHERENCIA VS TIPO DE MEDICAMENTO VS SEXO DE RATA

- El inhibidor del receptor de Neurokinina tipo 1, presentó mayor porcentaje 15.6% en la distribución de ratas sin adherencias frente a un 9.4% de ratas con carbazocromo sulfonato sódico; además, el carbazocromo sulfonato sódico presenta 6.3% de adherencias severas frente a un 0% de inhibidor de neurokinina tipo1; por tanto macroscópicamente el inhibidor de neurokinina tipo uno es más eficaz en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias que el carbazocromo sulfonato sódico con un nivel de significancia mayor a 0.05 ($0.43 > 0.05$) y un coeficiente de contingencia 0.28.
- Encontramos que las adherencias leves presentaron la frecuencia más alta de 17%. Las ratas macho presentaron el mayor grado de adherencias con un 6.3%; y las ratas hembra presentaron mayor porcentaje en el grado 0 (sin adherencias) con un 18.8%, además obtuvieron mayor severidad de adherencias frente a las hembras; con un índice de significancia mayor a 0.05 ($0.235 > 0.05$) y un coeficiente de contingencia de 0.34.

4.2. MICROSCOPIA

CUADRO 06: Comparación de medicamento frente al componente fibroblástico

			PARAMETRO HISTOLOGICO			
			Ausencia de proliferación fibroblástica	escasa proliferacion de fibrosis	moderada proliferacion de fibrosis	Total
TIPO DE MEDICAMENTO	CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	Recuento	2	10	3	15
		Recuento esperado	3,4	9,7	1,9	15,0
		% del total	6,5%	32,3%	9,7%	48,4%
	INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA TIPO 1	Recuento	5	10	1	16
		Recuento esperado	3,6	10,3	2,1	16,0
		% del total	16,1%	32,3%	3,2%	51,6%
Total	Recuento	7	20	4	31	
	Recuento esperado	7,0	20,0	4,0	31,0	
	% del total	22,6%	64,5%	12,9%	100,0%	

CUADRO 07: Comparación de medicamento frente al componente inflamatorio

			PARAMETRO HISTOLOGICO				Total
			ausencia	leve componente inflamatorio	moderado componente inflamatorio	severo componente inflamatorio	
TIPO DE MEDICAMENTO	CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	Recuento	1	1	7	6	15
		Recuento esperado	1,5	2,9	7,3	3,4	15,0
		% del total	3,2%	3,2%	22,6%	19,4%	48,4%
	INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA TIPO 1	Recuento	2	5	8	1	16
		Recuento esperado	1,5	3,1	7,7	3,6	16,0
		% del total	6,5%	16,1%	25,8%	3,2%	51,6%
	Total	Recuento	3	6	15	7	31
		Recuento esperado	3,0	6,0	15,0	7,0	31,0
		% del total	9,7%	19,4%	48,4%	22,6%	100,0%

CUADRO 08: Comparación de medicamento frente al componente de proliferación vascular

			PARAMETRO HISTOLOGICO				Total
			ausencia de proliferacion vascular	leve proliferacion vascular	moderado proliferacion vascular	severa proliferacion vascular	
TIPO DE MEDICAMENTO	CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	Recuento	1	5	6	3	15
		Recuento esperado	1,9	6,8	4,8	1,5	15,0
		% del total	3,2%	16,1%	19,4%	9,7%	48,4%
	INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA TIPO 1	Recuento	3	9	4	0	16
		Recuento esperado	2,1	7,2	5,2	1,5	16,0
		% del total	9,7%	29,0%	12,9%	0,0%	51,6%
	Total	Recuento	4	14	10	3	31
		Recuento esperado	4,0	14,0	10,0	3,0	31,0
		% del total	12,9%	45,2%	32,3%	9,7%	100,0%

CUADRO 10: Comparación entre el parámetro histológico de fibrosis frente al sexo de la rata

			PARAMETRO HISTOLOGICO			Total
			Ausencia de proliferación fibroblástica	escasa proliferacion de fibrosis	moderada proliferacion de fibrosis	
SEXO DE LA RATA	MACHO	Recuento	3	11	1	15
		Recuento esperado	3,4	9,7	1,9	15,0
		% del total	9,7%	35,5%	3,2%	48,4%
	HEMBRA	Recuento	4	9	3	16
		Recuento esperado	3,6	10,3	2,1	16,0
		% del total	12,9%	29,0%	9,7%	51,6%
	Total	Recuento	7	20	4	31
		Recuento esperado	7,0	20,0	4,0	31,0
		% del total	22,6%	64,5%	12,9%	100,0%

CUADRO 11: Comparación entre el parámetro histológico inflamatorio frente sexo de la rata

				PARAMETRO HISTOLOGICO				
				ausencia	leve componente inflamatorio	moderado componente inflamatorio	severo componente inflamatorio	Total
SEXO DE LA RATA	MACHO	Recuento	0	5	6	4	15	
		Recuento esperado	1,5	2,9	7,3	3,4	15,0	
		% del total	0,0%	16,1%	19,4%	12,9%	48,4%	
	HEMBRA	Recuento	3	1	9	3	16	
		Recuento esperado	1,5	3,1	7,7	3,6	16,0	
		% del total	9,7%	3,2%	29,0%	9,7%	51,6%	
	Total	Recuento	3	6	15	7	31	
		Recuento esperado	3,0	6,0	15,0	7,0	31,0	
		% del total	9,7%	19,4%	48,4%	22,6%	100,0%	

CUADRO 12: Comparación entre el parámetro proliferación vascular frente al sexo de la rata

			PARAMETRO HISTOLOGICO				
			ausencia de proliferacion vascular	leve proliferacion vascular	moderado proliferacion vascular	severa proliferacion vascular	Total
SEXO DE LA RATA	MACHO	Recuento	2	5	5	3	15
		Recuento esperado	1,9	6,8	4,8	1,5	15,0
		% del total	6,5%	16,1%	16,1%	9,7%	48,4%
	HEMBRA	Recuento	2	9	5	0	16
		Recuento esperado	2,1	7,2	5,2	1,5	16,0
		% del total	6,5%	29,0%	16,1%	0,0%	51,6%
Total	Recuento	4	14	10	3	31	
	Recuento esperado	4,0	14,0	10,0	3,0	31,0	
	% del total	12,9%	45,2%	32,3%	9,7%	100,0%	

CUADRO 13: COMPARACION DEL PARAMETRO HISTOLOGICO (FIBROSIS, INFLAMACION Y PROLIFERACION VASCULAR) CON TIPO DE MEDICAMENTO Y EL SEX DE CADA RATA

		SEXO	PARAMETRO HISTOLOGICO											
			FIBROSIS				INFLAMACION				PROLIFERACION VASCULAR			
			GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
TIPO DE MEDICAMENT	CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO	MACHO A	1	5	1	0	0	1	3	3	0	1	3	3
		HEMBRA A	1	5	2	0	1	0	4	3	1	4	3	0
	INHIBIDOR DE NEUROQUININA TIPO 1	MACHO B	2	6	0	0	0	4	3	1	2	4	2	0
		HEMBRA B	3	4	1	0	2	2	5	0	1	5	2	0
	TOTAL			7	20	4	0	3	6	15	7	4	14	10

GRAFICO 02: GRADO DE FIBROSIS VS TIPO DE MEDICAMENTO

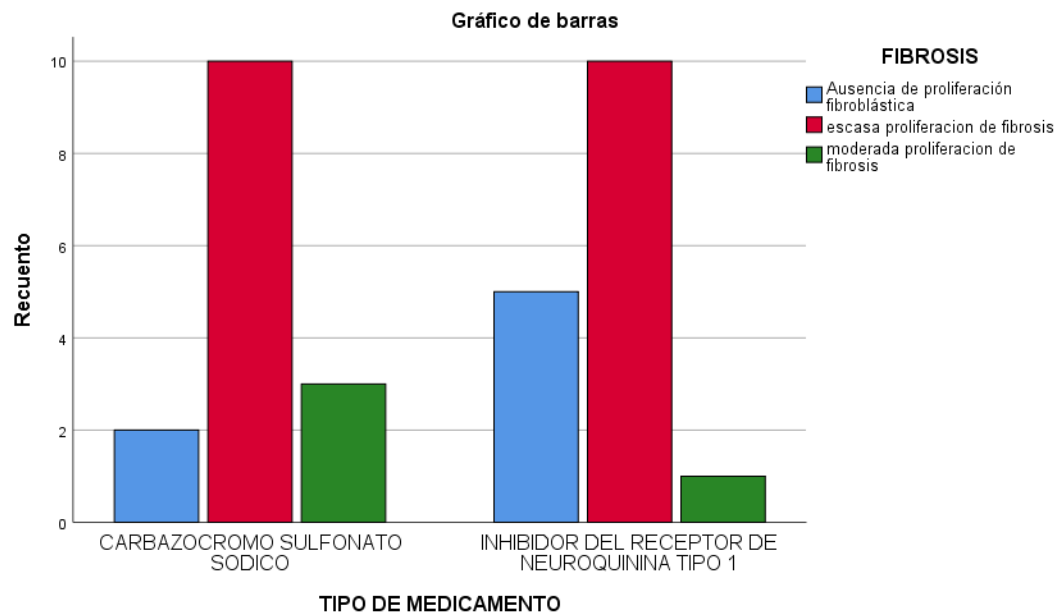


GRAFICO 03: GRADO DE INFLAMACION VS TIPO DE MEDICAMENTO

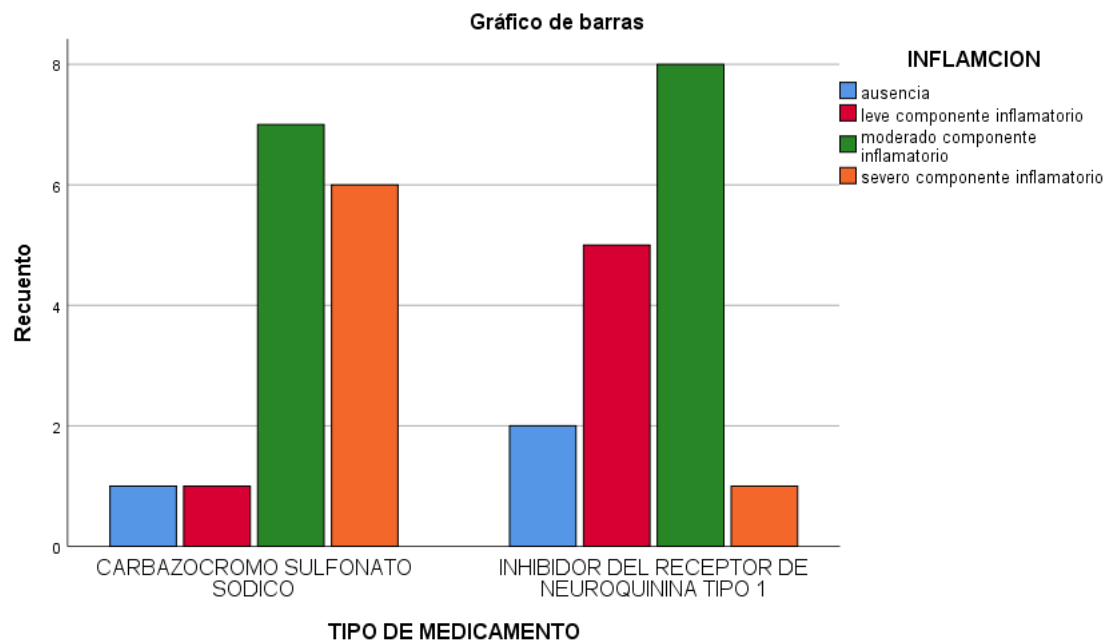
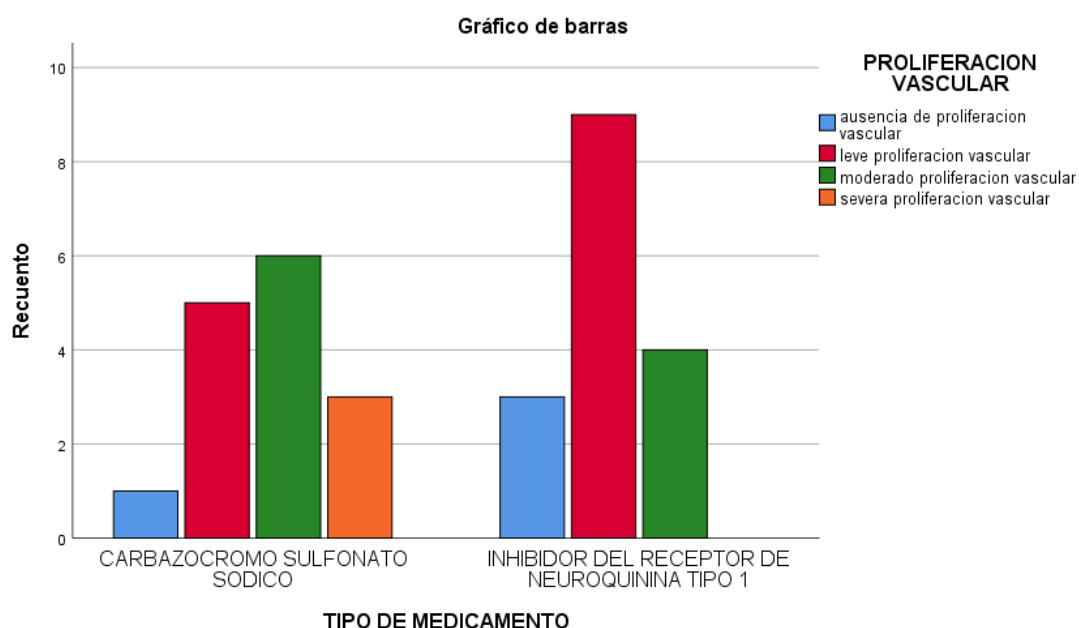


GRAFICO 04: GRADO DE PROLIFERACION VASCULAR VS A TIPO DE MEDICAMENTO



EN COMPONENTE FIBROTICO:

La ausencia de fibrosis tuvo mayor proporción en ratas a quienes se aplicó inhibidor de neurokinina tipo 1 con un 16.1% versus un 2% del carbazocromo sulfonato sódico. Además, el mayor grado de fibrosis lo obtuvo el carbazocromo sulfonato sódico con un 9.7% frente a un 3.2% del inhibidor de neurokinina tipo 1. El grado característico fue el grado uno, donde los dos fármacos obtuvieron igual frecuencia de 32.2%.; por lo tanto, el antagonista del receptor de neurokinina tipo 1 tiene mayor efecto protector frente a las adherencias postoperatorias frente al carbazocromo sulfonato sódico con un índice de significancia mayor a 0.05 ($0.32 > 0.05$), y un índice de contingencia de 0.26

EN EL COMPONENTE INFLAMATORIO:

Encontramos que el carbazocromo sulfonato sódico obtuvo mayor grado de inflamación con un 19.4% frente a un 0% del inhibidor de neurokinina tipo 1, además también se observa que el inhibidor de neurokinina tipo 1 obtuvo mayor numero en la ausencia del componente inflamatorio con un 6.5% frente a 3.2% del carbazocromo sulfonato sódico, con un índice de significancia mayor a 0.05 ($0.085 > 0.05$) y un índice de contingencia de 0.41.

EN EL COMPONENTE DE PROLIFERACION VASCULAR:

El carbazocromo sulfonato sódico obtuvo mayor grado de proliferación vascular con un 9.7% frente a un 0% del inhibidor de neurokinina tipo 1, además, que neurokinina tipo 1 obtuvo mayor cantidad de casos en ausencia de proliferación vascular con un 9.7% frente a un 3.2% del carbazocromo sulfonato sódico con un índice de significancia mayor de 0.05 ($0.13 > 0.05$) con un índice de contingencia de 0.38.

GRAFICO 05: COMPARACION DEL COMPONENTE FIBROTICO FRENTE AL SEXO DE LAS RATAS

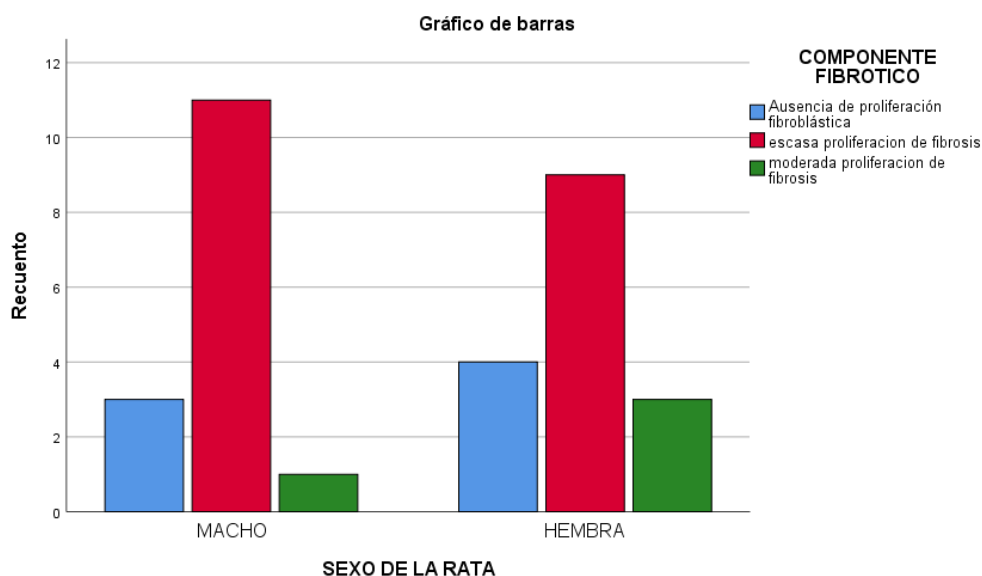


GRAFICO 06: COMPARACION DEL COMPONENTE INFLAMATORIO FRENTE AL SEXO DE LAS RATAS

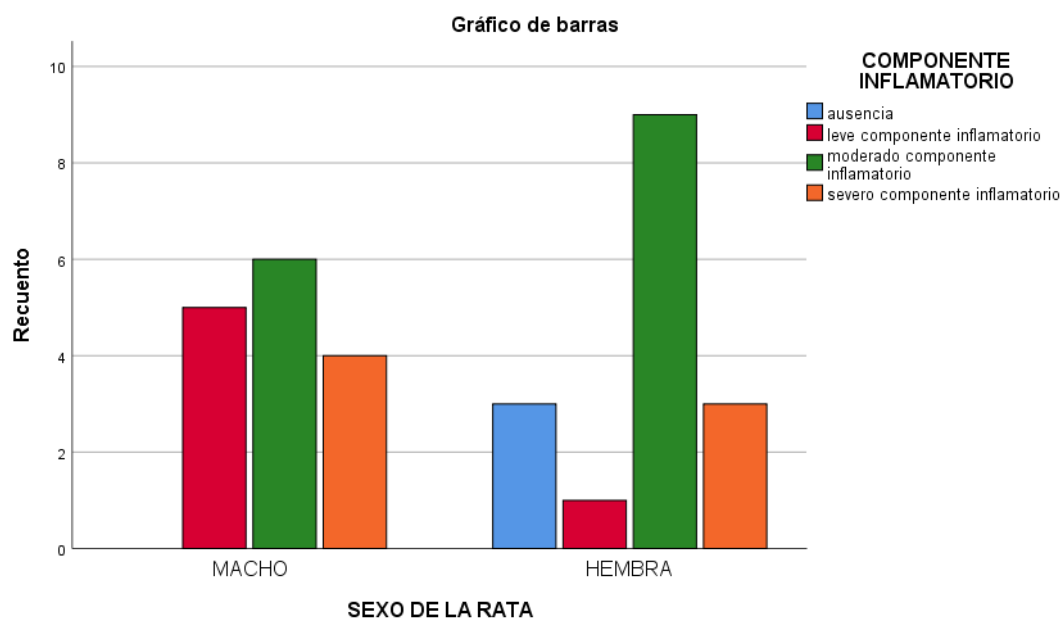
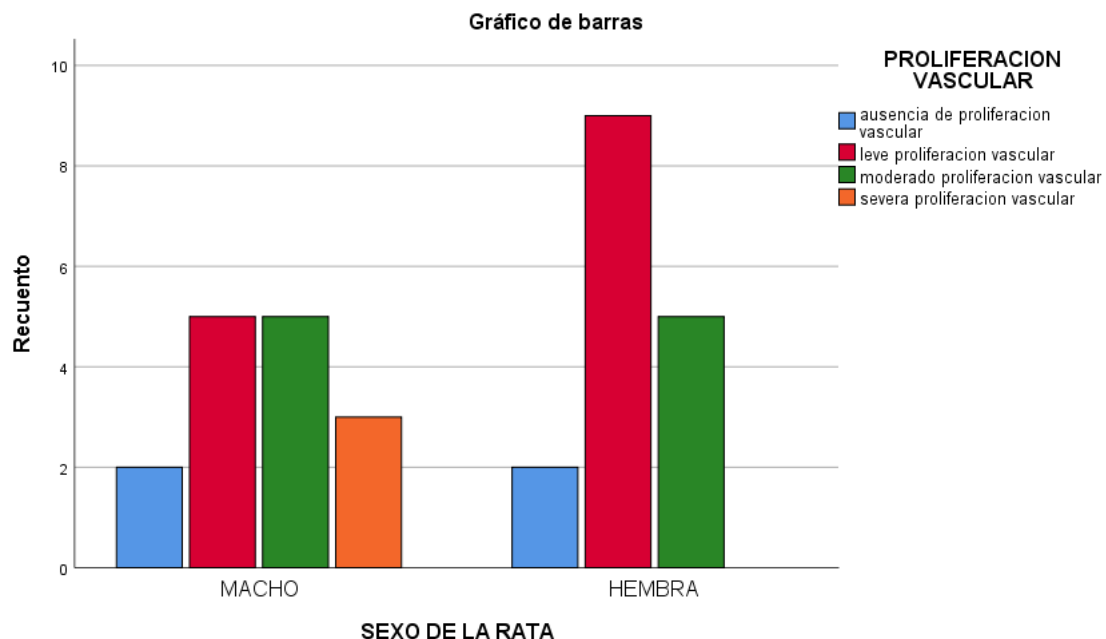


GRAFICO 07: COMPARACION DE LA PROLIFERACION VASCULAR FRENTE AL SEXO DE LA RATA



EN COMPONENTE FIBROTICO:

Las ratas hembras tienen mayor frecuencia en el grado 0 de fibrosis, (ausencia de proliferación fibroblástica), con un 12.9% frente a 9.7% de las ratas macho; obteniendo que el grado 1 (escasa proliferación de fibrosis) las ratas macho presentaron un 35.5% frente a 29% de las ratas hembra, por tal, se considera que las ratas macho obtuvieron mayor grado de fibrosis, con un índice de significancia mayor de 0.05 ($0.5 > 0.05$) con un coeficiente de contingencia de 0.2.

EN EL COMPONENTE INFLAMATORIO:

Encontramos que las ratas hembra presentan mayor número de casos de ausencia de inflamación con un 9.7% frente a un 0% de las ratas macho, además, las ratas macho presentaron mayor grado de inflamación con un severo componente inflamatorio con un 12.9% frente a 9.7% de las ratas hembra. Por tal, las ratas hembras tienen menor número de adherencias postoperatorias frente a los machos, con un índice de significancia mayor a 0.05 ($0.09 > 0.05$) con un coeficiente de contingencia de 0.4.

EN EL COMPONENTE PROLIFERACION VASCULAR:

Tanto las rata macho como las ratas hembra obtuvieron igual resultado en la ausencia de proliferación vascular con 6.5%; además, las rata macho presentaron mayor número de grado 3 de proliferación vascular (severa proliferación vascular) con un 9.7% frente a un 0% de las ratas hembra; por tal se dice que las ratas hembra tienen menor grado de proliferación vascular frente a las ratas macho, con un índice de significancia mayor de 0.05($0.24 > 0.05$) con un coeficiente de contingencia de 0.34.

V. DISCUSIÓN

Sabiendo que las adherencias peritoneales post operatorias son consideradas una de las complicaciones mayores de las cirugías abdomino pélvicas, se han generado diversos estudios para la obtención de un tratamiento efectivo en su prevención; iniciando por la investigación fisiopatológica de la generación del desarrollo de la adherencia. (1) (15) (19)

En el proceso fisiopatológico, anteriormente se detallaba que la respuesta inflamatoria local aguda libera factores de crecimiento, macrófagos, células mesoteliales y mastocitos; liberando así histamina y serotonina, lo que causa alteración microcirculatoria local con aumento de permeabilidad capilar y produciendo fibrinógeno que migra a la cavidad abdominal para generar posteriormente fibrina. (18) (19) (23)

Actualmente se sabe que el sistema fibrinolítico es fundamental para el desarrollo de las adherencias peritoneales. Encontrando que la sustancia P; una taquicina, cuya acción sobre los receptores de neuroquinina tipo 1; está directamente relacionado con múltiples efectos adhesiogénicos. (4) (6) (21)

Teniendo en cuenta estos conceptos, se decidió emplear una comparación entre el carbazocromo, un fármaco con acción vasotópica derivado del adenocromo, producto de oxidación de la epinefrina (5) y otro fármaco que actúa inhibiendo el receptor de neurokinina tipo 1; el cual describe una disminución significativa en la formación de adherencias. (25)

Calisaya en su trabajo estudió el efecto del carbazocromo sulfonato sódico en la prevención de formación de adherencias peritoneales post quirúrgicas, obteniendo

como resultados que el 80% de las ratas en las cuales se usó el carbazocromo sulfonato sódico, no presentaron adherencias peritoneales; estos resultados fueron observados al día 7 del postoperatorio. En nuestra investigación encontramos que las ratas que usaron carbazocromo sulfonato sódico, solo el 9.4% no presentaron adherencias; y un 25% presentaron adherencias leves, pero a diferencia de Calisaya, nuestros resultados fueron evaluados a los 21 días post operatorio; si bien las diferencias son significativas en cuanto a resultados, esto se debe principalmente al número de días usado como punto de corte para la evaluación de resultados (7 y 21 días respectivamente); pues como se mencionó previamente a los 21 días la presencia de adherencias peritoneales en animales es del 97%; por lo que se infiere que a mayor número de días mayor generación de adherencias peritoneales.

En lo que respecta al inhibidor de neuroquinina tipo 1 en el 2004 en una investigación Red encuentra que disminuyó en un 53% la formación de adherencias peritoneales a una dosis de 10mg/ kg, a los 7 días del postoperatorio; así también en el 2007 Philip, muestra que a dosis de 25mg/kg y a los 7 días postoperatorios reduce en un 47% la formación de adherencias peritoneales; por su parte, Gonzales 2010, concluye que a una dosis de 10mg/kg a los 14 días postoperatorio, encuentra que el inhibidor de neurokinina tipo 1 disminuye el 40% de formación de adherencias. Esto contrasta con nuestra investigación que demostró que el inhibidor de neurokinina tipo 1 a una dosis de 25mg/kg en el día 21 del post operatorio, se obtiene un 15.6% de ratas sin adherencias, 28.1% con adherencias leves y un 0% de adherencias severas, como en el caso del fármaco anterior, el tiempo de evaluación de resultados fue menor al que consideramos en nuestro estudio (7 - 14 vs 21 días)

A pesar de que lo grafico muestran que el antagonista neurokinina tipo1 tiene mejor evidencia en resultado en la prevención de adherencias peritoneales; obtenemos estadísticamente resultado no significativos; esto se debe al mayor número de días que se observó con un 21 días frente a estudios anteriores que solo observaron el efecto a los 7 días.

De esto se deduce que la dosis usada del fármaco y sobre todo que el número de días transcurridos para la evaluación final, son factores importantes que influyen en la formación de adherencias peritoneales, las cuales se deben tener en cuenta en estudios posteriores con la finalidad de estandarizar dosis administradas y considerar puntos de corte homogéneos en lo que respecta al tiempo de evaluación de los resultados finales postquirúrgicos.

VI. CONCLUSIONES

- A nivel macroscópico el inhibidor de neurokinina tipo 1 demostró ser más eficaz en la prevención de las adherencias post operatorias con un 15.6% frente a 9.4% del carbazocromo sulfonato sódico, con un índice de significancia mayor de 0.05, y con una contingencia de 0.28.
- A nivel macroscópico en general se observa que las ratas hembras generaron menos adherencias con un 18.8% frente a un 6.3% de ratas macho; además, se observó que las ratas hembras que usaron carbazocromo tuvieron el mismo resultado a las ratas hembras que usaron el inhibidor de neurokinina tipo 1.
- A nivel microscópico observamos que el inhibidor de neurokinina tipo 1 es más eficaz tanto en el componente fibrótico obteniendo 16,1% de ratas con ausencia de proliferación fibroblástica, en el componente inflamatorio con un 6.5% en ausencia de componente inflamatorio y en el componente de proliferación vascular con un 9.7% en ausencia de proliferación vascular; contribuyendo a la disminución de la formación de dichos componentes con un índice de significancia >0.05 ; y con una contingencia de 0.38.
- A nivel microscópico también se observa que las ratas hembra obtuvieron un menor grado de adherencias peritoneales frente a la rata macho; teniendo en cuenta que se redujo mucho más en ratas hembra que usaron el inhibidor de neurokinina tipo 1.

VII. RECOMENDACIONES

En vista de estos resultados, tanto macroscópicos, como histológicos es necesario mantener esta línea de investigación y contribuir con un método efectivo a largo plazo en la prevención adherencial, por ello se tiene que continuar con estudios experimentales teniendo en cuenta la dosificación del medicamento y el tiempo de días observados con el fin de proporcionar un medicamento ideal para la prevención de adherencia postoperatorias y contribuir a la realización de un segundo paso para el uso de ese medicamento en humanos.

También se tiene que considerar que anteriormente se usó carbazocromo sulfonato sódico, del cual podemos obtener datos estadísticos de estos pacientes y hallar el cuadro de reingresos a cirugía y la sintomatología más frecuente, esto sería un hito para un segundo estudio de investigación.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón-Pérez Agustín, Yanowsky-Reyes Guillermo, Manuel-Jacobo Asbel. Oclusión intestinal postquirúrgica adherencial en pacientes pediaticos. REVISTA MÉDICA MD. 2018 febrero; 9(3).
2. López Lorenzo Re. Características clínico epidemiológicas de pacientes intervenidos por obstruccion intestinal por bridas y adherencias en el hospital regional docente clinico quirurgico daniel alcidez carrion. TESIS. HUANCAYO: HOSPITAL DOCENTE CLINICO DANIEL ALCIDEZ CARRION , HUANCAYO; 2016.
3. Paredes Aguilar J. Obstruccion Intestinal Por Bridas: Analisis De Pacientes Adultos Intervenidos EN EL HOSPITAL BELEN. TESIS. TRUJILLO: HOSPITAL BELEN , LA LIBERTAD ; 2010.
4. CARLOS GONZÁLEZ TORRES, ESTRELLA UZCÁTEGUI P., MELISSE MILANO M.. Prevención de adherencias peritoneales postoperatorias mediante uso de antagonista de receptores de neurokinina tipo 1. Revista Venezolana de Cirugía. 2010 Agosto; 62(4).
5. Calisaya J. , Deza H. Efecto del carbazocromo sulfanato sódico en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. Tesis. Arequipa: Universidad Nacional San Agustín, Facultad de Medicina; 2002 Diciembre. Report No.: ISBN.
6. Karen L. Reed ABFKKBBACG. Neurokinin-1 Receptor and Substance P Messenger RNA Levels Increase during Intraabdominal Adhesion Formation. Journal of Surgical Research. 2002 june; 108(1).
7. Philip A. Cohen, Adam C. Gower, Arthur F. Stucchi. A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intraabdominal adhesion formation increases peritoneal matrix metalloproteinase activity. Wound Healing Society. 2007 4 july;(15).
8. Heran Wang, Min Li, Jianming Hu. Multiple Targeted Drugs Carrying Biodegradable Membrane Barrier: Anti-Adhesion, Hemostasis, and Anti-Infection. Biomacromolecules. 2013 Febrero; 14.
9. Michael R. Cassidy, Holly K. Sheldon, Melanie L. Gainsbury,. The neurokinin 1 receptor regulates peritoneal fibrinolytic activity and postoperative adhesion formation. journal of surgical. 2014 April; 191(7).

10. José Manuel Correa-Rovelo, Guadalupe Cleve Villanueva-López, Roberto Medina-Santillan, Raúl Carrillo-Esper y Alejandro Díaz-Girón-Gidi. Obstrucción intestinal secundaria a formación de adherencias postoperatorias en cirugía abdominal. Revisión de la literatura. CIRUGÍA y CIRUJANOS. 2015 junio; 4(83).
11. González EJD. Factores predictivos de mortalidad en la oclusión intestinal por bridas. Repertorio de Medicina y Cirugía. 2016 noviembre; 25(3).
12. Galindo F. Adherencias Peritoneales. In Galindo F. Cirugía Digestiva. Argentina: Sociedad Argentina De Cirugia Digestiva; 2009. p. 1-8.
13. López Lorenzo RE. Características Clínico Epidemiológicas De Pacientes Intervenido Por Obstrucción Intestinal Por Bridas Y Adherencias. tesis. Huancayo: Universidad Nacional Del Centro Del Perú, Facultad de Medicina; 2017. Report No.: ISSN.
14. José Luis Elizondo-Hinojosa, Javier López-Gutiérrez, Manuel Poblano-Morales, Juan Yañes-López, Roberto Pérez-García. Adherencias peritoneales posquirúrgicas: fisiopatología y prevención. Rev Hosp Jua Mex. 2004 noviembre; 1(71).
15. A. M. Adherencias Intraperitoneales Posquirúrgicas. Revista Colombiana De Cirugia. 2000 noviembre; 14(3).
16. Bart W. J. Hellebrekers, Trudy C. M. Trimbos-Kemper, J. Baptist M. Z. Trimbos, Jef J. Emeis, and Teake Kooistra. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. FERTILITY AND STERILITY. 2000 August; 74(2).
17. David E. Beck MAFFGO. Effect of Previous Surgery on Abdominal Opening Time. Dis Colon Rectum. 2000 December; 43(12).
18. Arikan S. AGBGTAK. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. The American Journal of Surgery. 2005 april; 189(1).
19. Duron JJ HJMSGDDJGA. Prevalence and mechanisms of small intestinal obstruction following laparoscopic abdominal surgery. French Association Surgcal. 2000 february; 135(1).

20. Mustafa Oncel, Feza H. Remzi, Anthony J. Senagore,. Comparison of a Novel Liquid (Adcon-P®) and a Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose Membrane (Seprafilm™) in Postsurgical Adhesion Formation in a Murine Model. the american society of colon y rectal surgeons. 2003 february; 46(2).
21. M. Oncel, F.H. Remzi, J. Connor, V.W. Fazio. Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies. Tech Coloproctol. 2004 November; 9(29).
22. Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. Colorectal Dis. 2007 june; 2(1).
23. H. Sulaiman LDGJLGJBaSEH. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. Biochemical Society. 2002 November; 30(2).
24. James M. Becker aAFS. Intra-abdominal Adhesion Prevention: Are We Getting Any Closer? Annals of Surgery. 2004 August; 240(2).
25. Karen L. Reed, A. Brent Fruin, Adam C. Gower. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. The National Academy of Sciences of the USA. 2004 15 june; 101(24).
26. GRANMO. Calculadora de Tamaño muestral GRANMO. [Online].; 2012 [cited 2018 OCTUBRE 10. Available from: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>.
27. Presidencia de la Republia, Congreso de la Republica. LEY DE PROTECCION A LOS ANIMALES DOMESTICOS Y A LOS ANIMALES SILVESTRES MANTENIDOS EN CAUTIVERIO. [Online].; 2000 [cited 2018 MARZO 20. Available from: <http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/cia/Peru%20Ley%20protecc%20animales%20cautiverio%2027265%20del%202000.pdf>.
28. VICTOR SUEREZ MORENO. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD: MANUAL PARA EL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [Online].; 2012 [cited 2018 MARZO 10. Available from: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/normatividad_01/MANUAL%20PROCEDIMIENTOS%20CIEA.pdf.

31. Kaya U OMZHOO,KE. Impact of aromatase on adhesion formation in rat model. Fertil Steril. 2007 april ; 87(4).
32. Victor Rodriguez Sosa MSP. Manual De Cirugia Experimetal. 4th ed. Cuba: centro de cirugia experimental ; 2009.

ANEXO 01 FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº DE RATA: _____ PESO: _____

GRUPO AL QUE PERTENECE: A B

ADMINISTRACION DE: - CARBAZOCROMO SULFONATO SODICO
 - INHIBIDOR RECEPTOR DE NEUROKININA 1

SEXO: 1. MACHO

 2. HEMBRA

 DOSIS: _____

 VIA: _____

FECHA DE LAPAROTOMIA: _____

EVOLUCION POSTOPERATORIA:

 POSTOPERATORIO INMEDIATO: _____

 POSTOPERATORIO TARDIO: _____

FECHA DE LA NECROPSIA:

DESCRIPCION DE LA NECROPSIA:

OBSERVACIONES ANATOPATOLOGICAS:

Escala de Mazuji Características de las adherencias	
0: sin adherencias.	
1: Adherencias leves que pueden separarse mediante disección roma	
2: Adherencias moderadas, la mayoría pueden ser separadas mediante disección roma, pero requieren disección cortante < 50% de segmentos adheridos	
3: Adherencias severas que requieren disección cortante > 50% de segmentos.	
4: Adherencias severas asociadas a lesiones de serosa.	
5: Adherencias severas asociadas a lesiones de espesor total de pared intestinal o parénquima del órgano.	

PARÁMETROS HISTOLÓGICOS EN ADHERENCIAS PERITONEALES

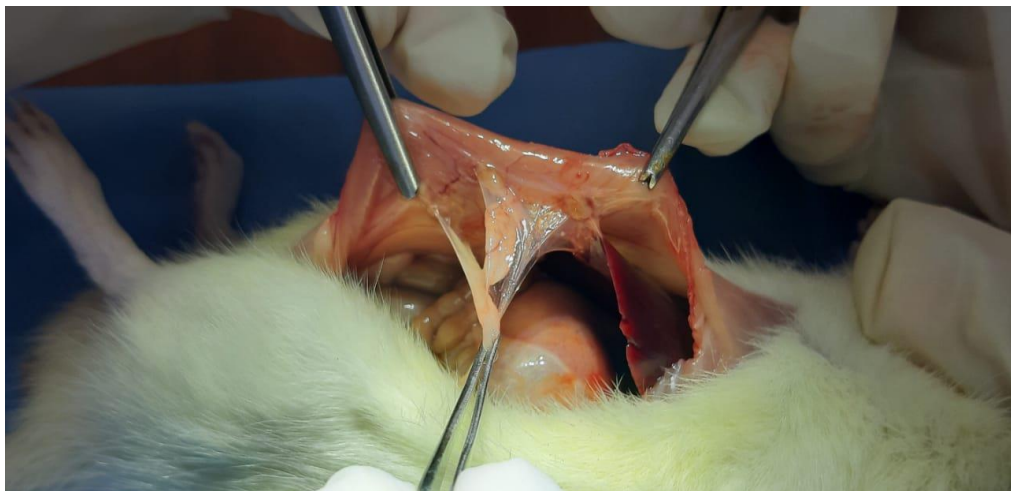
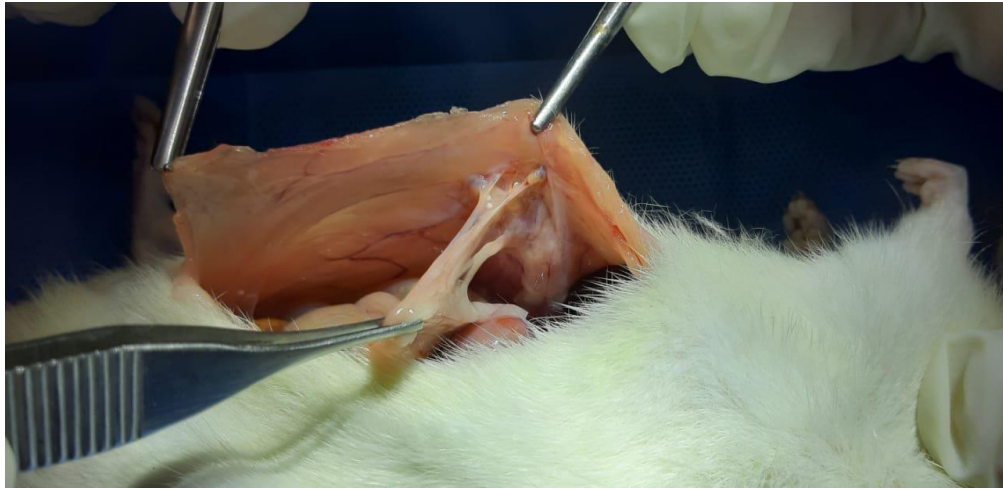
Escala de Kanbour-Sharkir modificada

FIBROSIS	Grado 0: Ausencia de proliferación fibroblástica.	
	Grado 1: escasa	
	Grado 2: moderada	
	Grado 3: densa	
INFLAMACION	Grado 0: ausencia de componente inflamatorio.	
	Grado 1: leve	
	Grado 2: moderada	
	Grado 3: severa	
PROLIFERACION VASCULAR	Grado 0: ausencia de proliferación vascular	
	Grado 1: leve	
	Grado 2: moderada	
	Grado 3: severa.	

ANEXO 02: GENERACIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES



ANEXO 03: REVISIÓN MACROSCÓPICA



ANEXO 04: REVISIÓN HISTOLÓGICA DE LÁMINAS

