

# ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE NEUROKININA TIPO 1 VERSUS ÁCIDO HIALURÓNICO/CARBOXIMETILCELULOSA EN LA PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES POSTOPERATORIAS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN MODELO ANIMAL.

CARLOS GONZÁLEZ-TORRES.\*  
ESTRELLA UZCÁTEGUI\*  
MELISSE MILANO\*\*  
JOSÉ PLATA-PATIÑO\*  
FABIANNE NOBOA\*

## RESUMEN

**Introducción:** La actividad fibrinolítica juega un papel fundamental en el desarrollo de las adherencias peritoneales (AP), y se conoce que la sustancia P al actuar sobre receptores de neurokinina tipo 1 a nivel peritoneal, disminuye la fibrinólisis, favoreciendo la formación de las mismas. La efectividad de antagonistas de estos receptores como tratamiento preventivo de AP, ha sido evaluada, obteniéndose resultados favorables.

**Objetivos:** Comparar la efectividad del tratamiento intraperitoneal con antagonista de receptores 1 de neurokinina (NK-R1A) versus gel de ácido hialurónico/carboximetilcelulosa (AH/CMC) en la prevención de AP en modelo animal.

**Materiales y método:** A 60 ratas Wistar se les practicó cirugía formadora de AP y fueron distribuidas de forma aleatoria en 3 grupos, un grupo que recibió aprepitant (NK-R1A), otro recibió gel de AH/CMC y un grupo control. Los animales fueron sacrificados a los 7 ó 14 días, y se evaluó el número, severidad e histopatología de las AP.

**Resultados:** Tanto el NK-R1A como el AC/CMC disminuyeron el número (40% y 38% respectivamente) y severidad de las AP ( $p=0,001$  y  $p=0,029$  respectivamente) en relación al grupo control, sin diferencias estadísticas entre ellos ( $p=0,806$ ). El grupo de NK-R1A presentó menos AP en órganos no manipulados durante la cirugía en relación a los otros 2 grupos. Ambos tratamientos presentaron menor grado de fibrosis que el control, sin embargo el grupo de NK-R1A tuvo menor inflamación ( $p=0,005$ ) y proliferación vascular ( $p=0,047$ ) que el AH/CMC.

**Conclusión:** El NK-R1A tiene alta eficacia previendo la formación de AP, equiparable a la del gel de AH/CMC.

## Palabras clave

Adherencias peritoneales, antagonista de Receptor 1 de neurokinina, ácido hialurónico/carboximetilcelulosa

\* Cirujano General. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de Los Andes.

\*\* Anatómo-patólogo. Laboratorio de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

Correspondencia: Dr. Carlos González T. - Unidad de Cirugía General, Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre. 5101. Mérida, Estado Mérida - Venezuela  
Correo Electrónico: cgg80@hotmail.com

## ABSTRACT

### NEUROKININ 1 RECEPTOR ANTAGONIST VERSUS HYALURONIC ACID-CARBOXYMETHYLCELLULOSE IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS. EXPERIMENTAL STUDY IN BIOMODELS

**Background:** The fibrinolytic activity plays an important role in the peritoneal adhesions (PA) development. It's well known that de substance P decreased the fibrinolysis by binding the neurokinin-1 receptor, improving the PA formation. Lot of investigations have evaluated the efficacy in PA prevention of antagonists of these receptors, with very good results.

**Objectives:** To compare the effectiveness of intraperitoneal treatment with a neurokinin-1 receptor antagonist (NK-R1A) versus hyaluronic acid/carboxymethylcellulose (HA/CMC) gel, in peritoneal adhesion prevention in animal model.

**Materials and method:** In 60 male Wistar rats, PA were induced, and then randomly assigned to 3 groups: A group treated with aprepitant (NK-R1A), a second group treated with HH/CMC and a control group. The animals were killed at 7 or 14 postoperative day, and the number, severity and histopathology of PA were evaluated.

**Results:** NK-R1A and HA/CMC decreased the number (40% and 38% respectively) and severity ( $p=0,001$  and  $p=0,029$  respectively) of PA when compare to control group. The NK-R1A group had less PA in no manipulated organs in surgery than the others 2 groups. Both treatments presented less fibrosis than control, however the NK-R1A group presented less inflammation ( $p=0,005$ ) and vascular proliferation ( $p=0,047$ ) than HA/CMC group.

**Conclusions:** The NK-R1A is as effective as HC/CMC in preventing PA.

## Key words

Peritoneal adhesions, neurokinin-1 receptor antagonist, hyaluronic acid/carboxymethylcellulose.

Las adherencias peritoneales (AP) pueden ser definidas como bandas fibrosas anormales entre órganos y/o tejidos en la cavidad abdominal, que normalmente están separados<sup>1,2,3</sup>. La gran mayoría de éstas son adquiridas como resultado de una injuria peritoneal (ya sea incisión, cauterización, sutura u otro tipo de trauma) siendo la causa más común la cirugía<sup>4</sup>. Independientemente de su origen, las AP van a ser resultado de una compleja interacción de procesos inflamatorios intraperitoneales en los que la cascada de coagulación y el proceso de fibrinólisis van a estar íntimamente relacionados<sup>4,5</sup>.

Se estima que del 93 al 100% de los pacientes que van a cirugía transperitoneal desarrollarán AP<sup>6</sup>. Uno de los factores quirúrgicos que han demostrado contribuir a la formación de AP es la presencia de cuerpos extraños intraperitoneales incluyendo mallas, talco de guantes, material de sutura y litos vesiculares residuales entre otros<sup>7</sup>. Afortunadamente, la gran mayoría de los pacientes con AP no experimentan ningún síntoma clínico, sin embargo, a corto o largo plazo afectan de forma severa la calidad de vida de millones de personas alrededor del mundo, al condicionar diversos problemas como obstrucción intestinal, dificultad técnica en reintervenciones, dolor crónico e infertilidad femenina, entre otros, por lo tanto son causa de una morbilidad y mortalidad significativa<sup>5,6,7</sup>.

Las AP han sido objeto de investigación desde hace muchos años, siendo reportado el primer caso fatal de obstrucción intestinal por AP en 1872<sup>8</sup>. En la actualidad, los estudios sugieren que las AP son la causa principal de obstrucción intestinal en el mundo occidental, ocasionando entre el 60 al 70% de las obstrucciones de intestino delgado<sup>9,10</sup>.

La terapéutica de mayor utilización ha sido la aplicación de métodos de barreras. Estas barreras, que existen en la forma de membranas o gel, actúan separando las superficies peritoneales lesionadas que puedan estar en riesgo de formar AP. Ejercen su efecto de forma local, justo en el sitio donde han sido aplicados y no tienen efecto en áreas distantes de la cavidad peritoneal. El más utilizado es una membrana de ácido hialurónico (AH) y carboximetilcelulosa (CMC). Esta membrana, introducida en 1996, ha demostrado una significativa reducción en la formación de adherencias<sup>3,11,12</sup>. Su utilidad es algo limitada en los casos de anastomosis intestinales y procesos infecciosos intraperitoneales ya que se ha evidenciado un aumento en la filtración de líneas anastomóticas y en la formación de abscesos intrabdominales<sup>12</sup>. Sin embargo, este método es el aplicado con mayor frecuencia en la práctica clínica y actualmente es el tratamiento de referencia más utilizado en los diferentes estudios comparativos de terapéuticas preventivas de AP<sup>5,13,14</sup>.

Un enfoque alternativo en la prevención de las AP es la utilización de terapias farmacológicas que inhiben o retardan la formación de las AP, sin proveer una barrera física. Estas intervenciones farmacológicas incluyen el uso de antiinflamatorios (esteroides y no esteroides), anticoagulantes y fibrinolíticos, inhibidores y moduladores de factores de crecimiento, así como una gran gama de sustancias dirigidas a atenuar la formación de AP<sup>5</sup>.

Estudios previos han identificado la presencia de SP en fluido peritoneal así como en tejido proveniente de AP. La SP pertenece a las tacicininas, 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 col.16 en 2002, demostraron que los niveles de ARNm de SP y NK-R1 están aumentados en el tejido de AP, 3 días posteriores a la cirugía. La SP al actuar sobre el NK-R1 aumenta la expresión del factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 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 AP<sup>5</sup>. Dado estos hallazgos, es evidente que la SP y el NK-R1, juegan un papel de suma importancia en la patogénesis de la formación de AP.

En la última década se han realizado estudios utilizando antagonistas de los NK-R1 (NK-R1A) en los cuales se ha evidenciado, mediante la aplicación peritoneal de NK-R1A, disminución en la formación de AP y aumento en la actividad fibrinolítica<sup>17, 18, 19, 20, 21,22</sup>. Basándose en estos estudios, se plantea el objetivo de comparar la efectividad del tratamiento intraperitoneal con un antagonista de los NK-R1 vs. gel de ácido hialurónico/carboximetilcelulosa en la prevención de adherencias peritoneales en un modelo animal, teniendo como referencia un grupo control.

## MATERIALES Y MÉTODO

### *Diseño del estudio:*

Se realizó un estudio experimental en modelo animal, con diseño aleatorizado de 2 tratamientos y un grupo control.

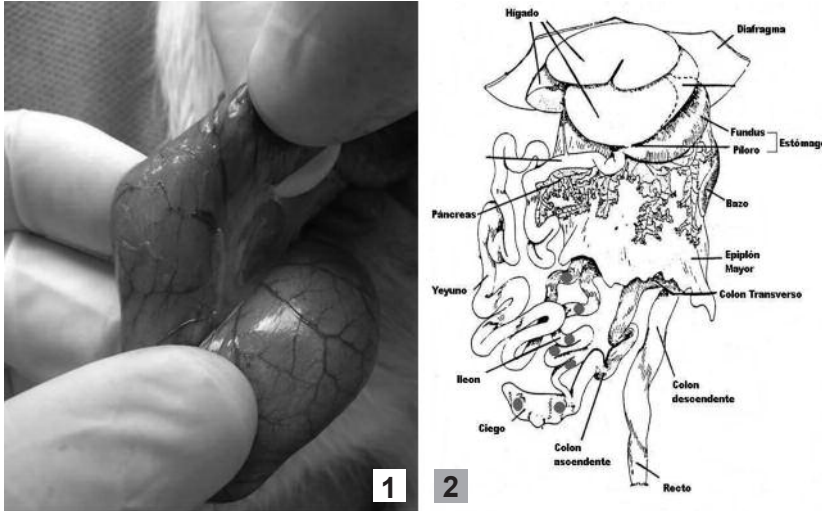
### *Unidad experimental:*

Se utilizaron 60 ratas Wistar machos con peso comprendido entre 250 y 300gr, distribuidas en 3 grupos de estudio de 20 animales cada uno. Todos los animales se mantuvieron bajo condiciones de humedad y temperatura adecuadas, ciclos de 12 horas de luz y oscuridad, y provistos de alimento y agua ad libitum.

### *Procedimiento de inducción de AP, aplicación de tratamiento intraperitoneal y evaluación:*

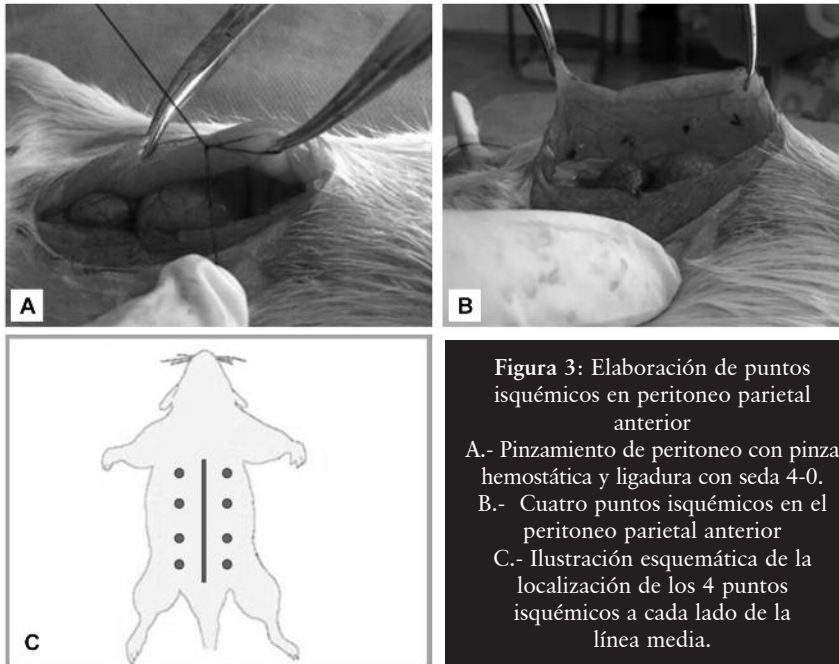
Los animales fueron anestesiados mediante el uso de ketamina intramuscular a dosis de 60mg/Kg. Se realizó una cirugía

con efectividad comprobada en la formación de AP<sup>23,24</sup>, mediante abrasión de la serosa, por frotamiento energético con gasa hasta la aparición de puntos hemorrágicos (Figura 1), a nivel de 2 áreas de ciego y en 5 segmentos de 1 cm de longitud en el intestino delgado. (Figura 2).



**Figura 1:** Abrasión de serosa con áreas de hemorragia punteada en intestino delgado.  
**Figura 2:** Áreas de intestino donde se realizó abrasión de serosa.

Adicionalmente se realizaron 4 puntos isquémicos en el peritoneo parietal anterior a cada lado de la línea media, mediante el pinzamiento de aprox. 5mm de peritoneo con una pinza hemostática y posterior ligadura con seda 4-0 (Figura 3).



**Figura 3:** Elaboración de puntos isquémicos en peritoneo parietal anterior

A.- Pinzamiento de peritoneo con pinza hemostática y ligadura con seda 4-0.

B.- Cuatro puntos isquémicos en el peritoneo parietal anterior

C.- Ilustración esquemática de la localización de los 4 puntos isquémicos a cada lado de la línea media.

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 C: Grupo control, al cual no se aplicó ninguna terapéutica.
- Grupo A: Grupo de estudio, al cual se aplicó un NK-R1A, mediante irrigación en

la cavidad peritoneal. Se utilizó el aprepitant, antagonista altamente selectivo de los NK-R1, droga aprobada para uso clínico por la FDA para el tratamiento de emesis postoperatoria y postquimioterapia. La dosis administrada fue de 25mg/Kg diluido en 1ml de solución dimetilsulfóxido (DMSO) al 100%.

- Grupo H: Grupo de estudio, al cual se aplicó como método de barrera, un gel constituido por AH/CMC al 2%, formando una delgada capa entre las vísceras abdominales y el peritoneo parietal anterior.

Durante los 3 primeros días de postoperatorio, los animales se mantuvieron en jaulas individuales y recibieron tratamiento antibiótico con ampicilina/sulbactam a dosis de 100mg/Kg/día y analgésico con ketoprofeno a dosis de 5m/Kg/día, ambos administrados por vía intramuscular cada 12 horas. Luego fueron agrupados en jaulas comunes de 6 animales.

Los animales fueron sacrificados mediante inhalación de CO<sub>2</sub> o éter y se realizó necropsia para evaluar la cavidad peritoneal y determinar la presencia de AP. Se evaluó la severidad de las mismas, mediante la escala pre-establecida de Mazuji<sup>25</sup> (Tabla 1) y según el número de puntos isquémicos peritoneales involucrados. Se identificaron las áreas anatómicas involucradas en las AP y se categorizaron en 2 grupos: órganos viscerales manipulados durante la cirugía (Intestino delgado y ciego) y órganos viscerales no manipulados en el transoperatorio. Dicho procedimiento fue realizado por un cirujano que desconocía el grupo al cual pertenecía el animal en estudio.

Además, se tomaron muestras de las AP encontradas, para estudio histopatológico. Las mismas fueron fijadas en formaldehído al 10% e incluidas en parafina.

Se determinaron los siguientes parámetros histopatológicos: fibrosis (proliferación fibroblástica), inflamación y proliferación

**Tabla 1 Escala de Mazuji para evaluar severidad de las adherencias peritoneales**

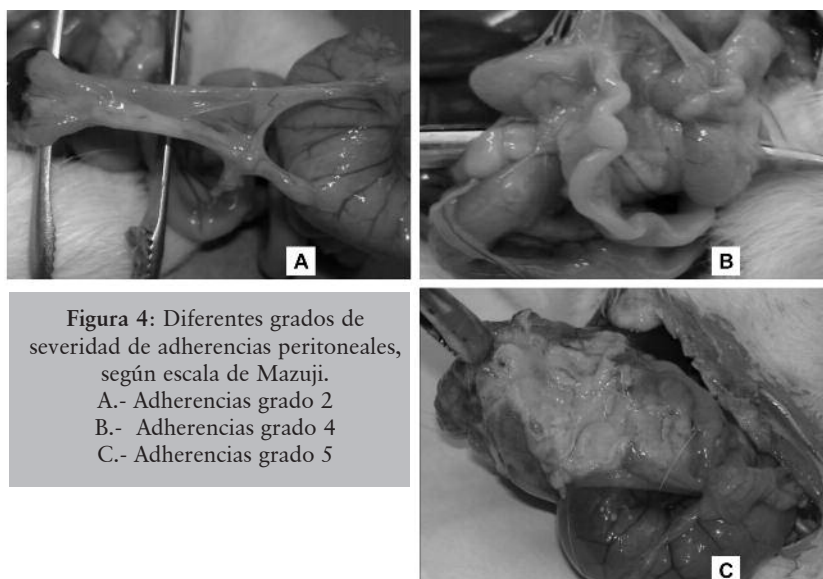
Grado	Características de las adherencias
0	Sin adherencias
1	Adherencias leves que pueden ser separadas mediante disección roma
2	Adherencias moderadas en las cuales la mayoría puede ser separada mediante disección roma, pero se requiere disección cortante en menos del 50% de los segmentos adheridos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

Fuente: Mazuji et al.25

**Tabla 2 Clasificación de parámetros histológicos en adherencias peritoneales**

	Fibrosis	Inflamación	Proliferación Vascular
<b>Grado 0</b>	Ausencia de proliferación fibroblástica	Ausencia de componente inflamatorio	Ausencia de proliferación vascular
<b>Grado 1</b>	Escasa	Leve: Células gigantes, ocasionales linfocitos y plasmocitos	Leve
<b>Grado 2</b>	Moderada	Moderada: Células gigantes, plasmocitos, eosinófilos y neutrófilos	Moderada
<b>Grado 3</b>	Densa	Severa: Abundantes células inflamatorias y microabscesos	Severa

Fuente: Kanbour-Shakir et al.26 modificada por González-Torres C. y Milano M.



**Figura 4:** Diferentes grados de severidad de adherencias peritoneales, según escala de Mazuji.  
 A.- Adherencias grado 2  
 B.- Adherencias grado 4  
 C.- Adherencias grado 5

vascular. Estos hallazgos se evaluaron cualitativamente y se clasificaron de acuerdo a su intensidad en cuatro grupos (grado 0: negativo, grado 1: leve, grado 2: moderado y grado 3: severo), según la clasificación Kanbour-Shakir et al.26 modificada (Tabla 2).

#### *Análisis de los datos*

Las variables cuantitativas fueron expresadas con medidas de tendencia central y dispersión, y las cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y/o porcentuales. Los estudios entre los grupos para comparar la efectividad de los diferentes tratamientos, mediante pruebas de chi-cuadrado de Pearson o test de Fisher, según el caso, y se consideró que había significancia estadística en las mismas, cuando el valor de *p* fue menor de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0; SSPS Inc, Chicago, IL).

## RESULTADOS

Durante el estudio ocurrieron 12 muertes no planificadas (20% de la muestra total), 5 en el grupo control, 4 en el grupo AH/CMC y 3 en el grupo NK-R1A, sin diferencia estadística entre los mismos ( $p=0,919$ ). Las principales causas de muerte fueron peritonitis secundaria a perforación intestinal desapercibida durante el acto operatorio y obstrucción intestinal secundaria a AP, distribuidas de forma uniforme entre los grupos de tratamiento ( $p=0,980$ ).

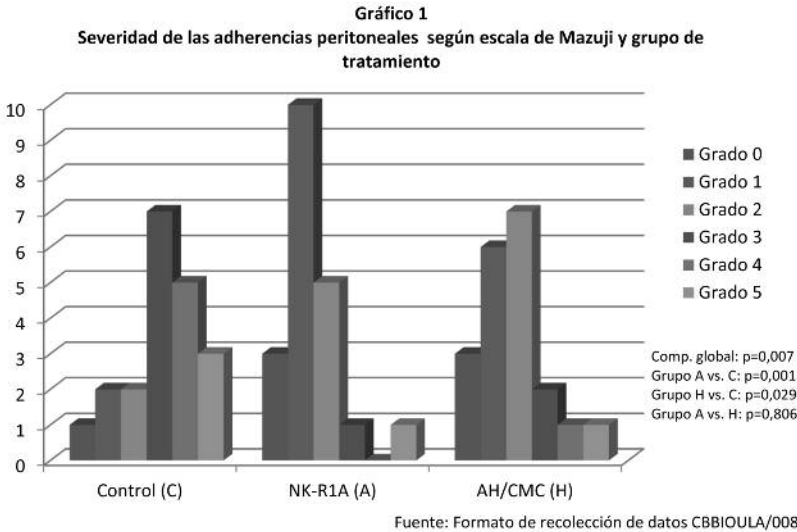
#### *Evaluación de adherencias peritoneales:*

Se evaluó la severidad de las AP viscerales mediante la escala de Mazuji (Figura 4), evidenciándose disminución de la misma, tanto en el grupo tratado con NK-R1A como el grupo tratado con AH/CMC, dicha disminución fue estadísticamente significativa ( $p=0,001$  y  $p=0,029$  respectivamente). Al comparar estos 2 últimos grupos, hubo mayor disminución de AP en el grupo NK-R1A, sin embargo esta diferencia no tuvo significancia estadística ( $p=0,806$ ; gráfico 1).

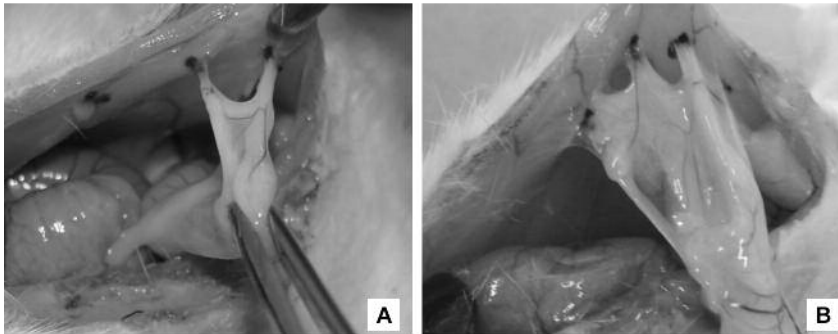
Se determinó el número de puntos isquémicos comprometidos en las AP (Figura 5),

evidenciándose que los animales que recibieron tratamiento con NK-R1A tuvieron una formación de AP promedio de  $20,63\% \pm 15,85$ , los que fueron tratados con AH/CMC un promedio de formación de AP de  $22,5\% \pm 15,5$ , mientras que en los del grupo control el promedio de formación de AP

fue de  $60,63 \pm 26,67$ . Esto representa una efectividad en la disminución de la formación de AP del 40% y 38,12% en los animales de los grupos A y H respectivamente, siendo la misma estadísticamente significativa, con  $p < 0,001$  para ambos grupos. No se encontraron diferencias relevantes entre los 2 grupos de tratamiento ( $p = 0,817$ ; Gráfico 2).



Se evidenció que el grupo tratado con NK-R1A presentó de manera significativa menor número de AP en los órganos viscerales no manipulados durante la cirugía, que el grupo control ( $p = 0,001$ ) o el grupo tratado con AH/CMC ( $0,047$ ); sin diferencia estadística entre estos 2 últimos grupos ( $p=0,20$ ). En relación al compromiso de aquellos órganos manipulados en el transoperatorio, los dos grupos de tratamiento presentaron menor AP que el grupo control ( $p < 0,01$  para ambos), sin diferencias significativas entre ellos ( $p=0,819$ ; Gráfico 3).

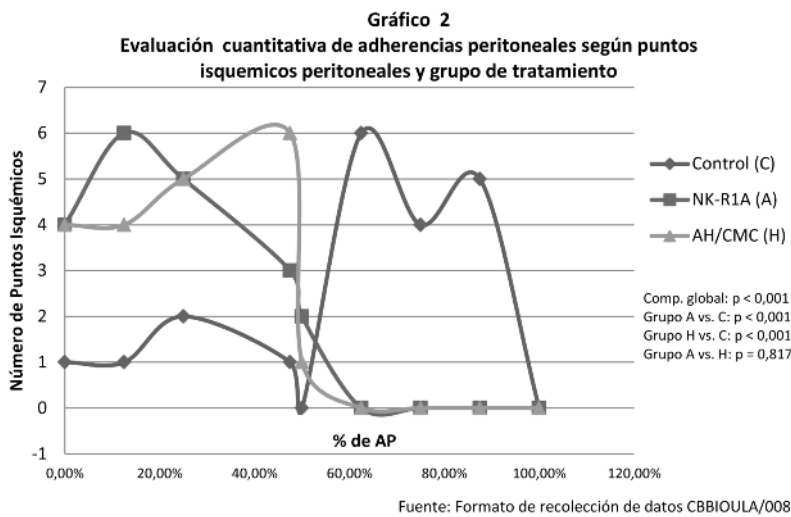


**Figura 5:** Compromiso de puntos isquémicos en peritoneo parietal anterior.  
A.- Adherencias a 2 puntos parietales (25%)  
B.- Gruesas adherencias a 4 puntos isquémicos de la pared (50%).

*Estudios histológicos:*

Se evidenció el desarrollo de diferentes grados de fibrosis, dependiendo del grupo de tratamiento. Los animales tratados con NK-R1A tuvieron menor grado de fibrosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, al compararlo con el grupo control ( $p=0,001$ ), mas no con el grupo tratado con AH/CMC ( $p=0,488$ ; Gráfico 4).

En cuanto al desarrollo de inflamación en las muestras tomadas, éste fue variable, encontrándose que el grupo que recibió NK-R1A presentó de manera significativa, menor grado de inflamación que el grupo tratado con AH/CMC o el grupo control ( $p=0,005$  y  $p < 0,001$  respectivamente), sin diferencia entre estos dos últimos grupos ( $p=806$ ).

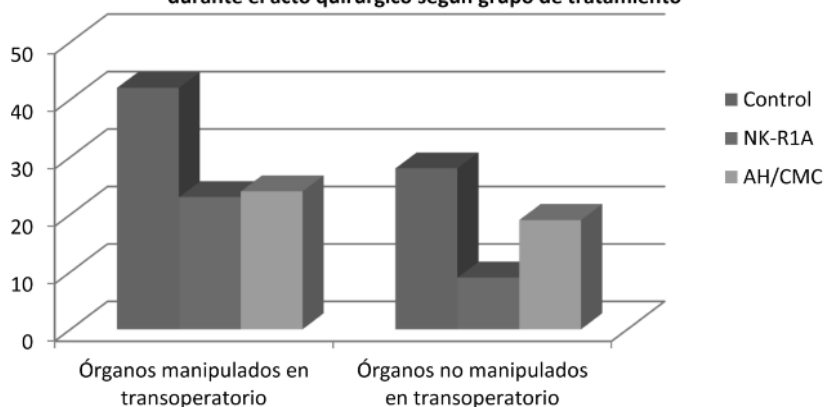


Con respecto a la proliferación vascular en las adherencias peritoneales, el grupo de tratamiento con NK-R1A tuvo la mejor respuesta, presentando el menor grado de neovascularización, estadísticamente significativo frente al grupo control ( $p < 0,001$ ) como frente al grupo tratado con AH/CMC ( $p=0,047$ ; Gráfico 5).

**DISCUSIÓN**

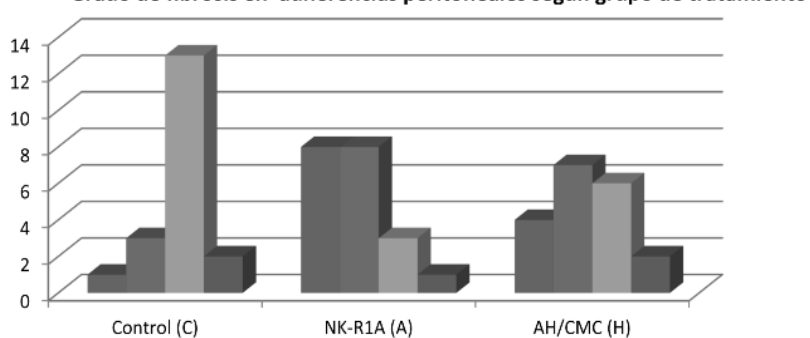
Las AP se consideran como una complicación mayor de la cirugía abdomino-pélvica, con

**Gráfico 3**  
**Desarrollo de adherencias peritoneales en órganos manipulados o no durante el acto quirúrgico según grupo de tratamiento**



Fuente: Formato de recolección de datos CBBIOLUA/008

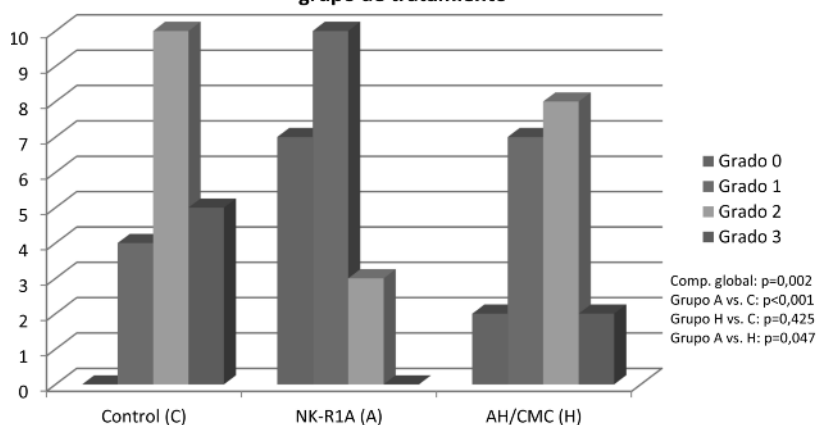
**Gráfico 4**  
**Grado de fibrosis en adherencias peritoneales según grupo de tratamiento**



Fuente: Formato de recolección de datos CBBIOLUA/008

Comp. global: p=0,014  
 Grupo A vs. C: p=0,001  
 Grupo H vs. C: p=0,177  
 Grupo A vs. H: p=0,488

**Gráfico 5**  
**Grado de proliferación vascular en adherencias peritoneales según grupo de tratamiento**



Fuente: Formato de recolección de datos CBBIOLUA/008

Comp. global: p=0,002  
 Grupo A vs. C: p<0,001  
 Grupo H vs. C: p=0,425  
 Grupo A vs. H: p=0,047

una morbi-mortalidad creciente que ha originado esfuerzos de investigación múltiples, en la búsqueda de un tratamiento preventivo ideal. Varios agentes han sido estudiados, incluyendo el uso de antiinflamatorios, antioxidantes, anti-coagulantes y fibrinolíticos <sup>27</sup>. En la actualidad, los materiales físicos biorreabsorbibles de barrera, en especial las membranas y el gel de AH/CMC, son los métodos preventivos más utilizados en la práctica clínica. Sin embargo, el uso de estos métodos está limitado únicamente al sitio de aplicación, permitiendo la formación de AP distales al sitio de colocación <sup>28</sup>. Como se evidenció en el presente estudio, donde las AP en sitios no tratados, fueron similares entre el grupo con AH/CMC y el grupo control. Adicionalmente, los métodos de barrera, pueden estar relacionadas con la aparición de fistulas y sepsis, por lo que están contraindicadas en casos de anastomosis intestinales; y son productos de alto costo, razones por las que su uso no está del todo estandarizado <sup>14</sup>.

En años recientes, se han realizado múltiples investigaciones determinando el proceso fisiopatológico responsable de la formación de las AP, y se ha evidenciando que el sistema fibrinolítico desempeña un rol fundamental en el desarrollo de las AP. En especial, se ha estudiado la SP, una taquicina, cuya acción sobre los NK-R1 está directamente relacionada con múltiples efectos adhesiogénicos <sup>15, 29</sup>. Basándose en este conocimiento, en años recientes, se han realizado diversos estudios de prevención de AP mediante la utilización de NK-R1A <sup>17, 18, 19, 20, 21</sup>, evidenciándose resultados similares a los obtenidos en el presente estudio, una disminución significativa de la formación de AP al compararla con un grupo control sin tratamiento. Además, dichos estudios han determinado que este efecto preventivo, está relacionado con un aumento de la actividad fibrinolítica peritoneal, demostrado mediante un aumento de los niveles ARNm de tPA, así como de la actividad del tPA, y disminución de los niveles de PAI-1 en el fluido peritoneal. Sin embargo, en ninguno de estos estudios, a diferencia del presente, se evalúan la severidad de las AP, solo el número de las mismas; en este estudio se demostró disminución tanto del número como la severidad de las AP. Además, se evalúan los cambios histopa-

tológicos posteriores al uso de NK-R1A, tratamiento que demostró presentar menores grados de fibrosis, inflamación y proliferación vascular que el grupo control.

Tampoco existen en la literatura, estudios que comparen la efectividad en la prevención de las AP de los NK-R1A, con un método de prevención clínicamente aprobado, como el AH/CMC. Los resultados obtenidos en esta investigación, demuestran que la utilización intraperitoneal del aprepitant, un NK-R1A, tiene una efectividad comparable al gel de AH/CMC en la prevención de adherencias. Sin embargo demostró ser superior al prevenir AP en órganos no manipulados durante el acto operatorio, y por lo tanto no tratados, concordando con resultados obtenidos en otros estudios, en donde se evidencia que el efecto de los métodos de barreras se limita al sitio de aplicación, manteniéndose el potencial adhesiogénico en las superficies no tratadas<sup>28</sup>. Con estos resultados, se podría afirmar que el uso de este método farmacológico, a diferencia del AH/CMC, tiene una mejor distribución en la cavidad peritoneal, y por tanto, previene la formación de AP, tanto en superficies peritoneales manipuladas como en aquellas que no. Adicionalmente el uso de NK-R1A, presenta menor grado de proliferación vascular e inflamación que el tratamiento con gel de AH/CMC.

En conclusión, hasta que no exista un método preventivo de AP, totalmente efectivo, es fundamental la realización de estudios que permitan entender a cabalidad los eventos fisiopatológicos involucrados en la formación de AP, que sin duda conducirán al desarrollo de métodos preventivos eficaces. A este respecto, el presente estudio determinó que la administración intraperitoneal de un agente farmacológico, que actúa como antagonista de los NK-R1, constituye una opción promisoriosa, ya que se basa en el conocimiento fisiopatológico del sistema fibrinolítico peritoneal y tiene alta eficacia previendo la formación de AP, equiparable a la de un método de barrera clínicamente aprobado, como es el gel de AH/CMC al 2%. Además, presenta ventajas sobre éste, ya que tuvo menor desarrollo de AP en órganos no manipulados durante el acto quirúrgico, así como menor grado de inflamación y proliferación vascular. En vista de esto, es necesario mantener líneas de investigación que evalúen, tanto los mecanismos de acción como los posibles efectos adversos de esta droga en la prevención de AP.

## REFERENCIAS

- 1.- Vrijland WW, Jeekel J, van Geldorp HJ, Swank DJ, Bonjer HJ. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc* 2003; 17:1017-1022.
- 2.- Sulaiman H, Dawson L, Laurent GJ, Belligan GJ, Herrick SE. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem Soc Trans* 2002; 30:126-131.
- 3.- Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, Hop WC, Jakimowicz JJ, Leguit P et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002 ;235:193-199.
- 4.- Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232:52-59.
- 5.- Attard J, MacLean A. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg* 2007; 50: 291-300.
- 6.- Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72:60-63.
- 7.- Johnston S, O'Malley K, McEntee G, Grace P, Smyth E, Bouchier-Hayes D. The need to retrieve the dropped stone during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 167:608-10.
- 8.- Bryant T. Clinical lectures on intestinal obstruction. *Med Tim Gaz* 1872; 1:363-365
- 9.- Soybel DI. Ileus and bowel obstruction. In: Greenfield LJ, editor. *Surgery: scientific principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 817e31.
- 10.- Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg* 2008. 6, 253-260
- 11.- Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306.
- 12.- Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1310-1319.
- 13.- Bahadir I, Oncel M, Kement M, Sahip Y. Intra-abdominal use of taurididine or heparin as alternative products to an antiadhesive barrier (seprafilm) in adhesion prevention: An experimental study on mice. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2209-2214
- 14.- Zeng Q, Yu Z, You J, Zhang Q. Efficacy and safety of seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2007 31:2125-2131.
- 15.- Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/ reformation. *Hum Reprod Update* 2001; 7:556-566.
- 16.- Reed K, Fruin A, Bishop-Bartolomei K, Gower A, Nicolaou M, Stucchi A et al. Neurokinin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intraabdominal adhesions formation. *J Surg Res* 2002; 108: 165-172
- 17.- Reed K, Fruin A, Gower A, Stucchi A, Leeman S, Becker J. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increase peritoneal fibrinolytic activity PNAS, June 15 - 2004. Vol 101, 24 9115-9120
- 18.- Cohen PA, Aarons CB, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM et al. The effectiveness of a single intraperitoneal infusion of a neurokinin-1 receptor antagonist in reducing postoperative adhesion formation is time dependent. *Surgery* 2007; 141:368-375.
- 19.- Prushik SG, Aarons CB, Matteotti R, Reed KL, Gower AC, Leeman SE et al. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases adhesion reformation.

- mation after laparoscopic lysis of adhesions in a rat model of adhesion formation. *Surg Endosc* 2007; 21: 1790-1795.
- 20.- Lim R, Morrill JM, Prushik SG, Reed KL, Gower AC, Leeman SE et al. An FDA approved neurokinin-1 receptor antagonist is effective in reducing intraabdominal adhesions when administered intraperitoneally, but not orally. *J Gastrointest Surg* 2008 12:1754-1761.
- 21.- Reed KL, Heydrick SJ, Aarons CB, Prushik S, Gower AC, Stucchi AF et al. A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intra-abdominal adhesions decreases oxidative stress in the peritoneum. *Am J Physiol astrointest Liver Physiol* 2007; 293: 544-551.
- 22.- Cohen PA, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM, Reed KL. A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intraabdominal adhesion formation increases peritoneal matrix metalloproteinase activity. *Wound Repair Regen.* 2007; 15:800-808.
- 23.- Gaertner W, Hagerman H, Felemovicus I, Bonsack M, Delaney J. Two experimental models for generating abdominal adhesions. *J Sur Res* 2008; 146:241-245.
- 24.- Oncel M, Remzi F, Connor J, Fazio V. Comparison of cecal abrasión and multiple-abrasion models generating intra-abdominal adhesions for animal studies. *Tech Coloproctol* 2005; 9: 29-33.
- 25.- Mazuji MK, Calazmbaheti K, Pover B. Prevention of adhesions with polivinil pyrrolidone. *Arch Surg* 1964; 89:1011-1015.
- 26.- Kaya U, Oktem M, Zeynelaglu H, Ozen O, Kuscü E. Impact of aromatase on adhesion formation in a rat model. *Fertil Steril* 2007; 87:934-939.
- 27.- Boland G, Weigel R. Formation and prevention of postoperative adhesions. *J Surg Res* 2006; 132:3-12
- 28.- Rizal L, Morrill J, Lynch R, Reed K, Gower A, Leeman S. et al. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions *J Gastrointest Surg* 2009 13:35-42.
- 29.- Sulaiman, H., Gabella, G., Davis, M. C., Mutsaers, S. E., Boulos, P., Laurent, G. J. Herrick, S. E. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001, 234:256-261.

## Noticias breves



### Dr. Elio Tulio Álvarez

Presidente y demás miembros de la Junta Directiva de la SVC  
Presente.-

Me siento muy honrado por haber sido designado Presidente Honorario de este XXX Congreso de nuestra Sociedad.

Quiero felicitar a la Directiva por el gran esfuerzo efectuado, para llevar a nuestros asociados los últimos adelantos de la especialidad quirúrgica, que serán presentados por nuestros más aventajados cirujanos, así como a un conjunto de invitados extranjeros, que representan lo mejor de sus respectivos países.

He sido partícipe de estos eventos, desde el II Congreso realizado en Maracaibo, siendo yo entonces estudiante del 4º año de Medicina en La Universidad del Zulia, por cierre temporal de la UCV y que se nos permitió asistir como oyentes.

Desde entonces la Sociedad Venezolana de Cirugía, ha tratado año tras año de superar sus presentaciones y esto es algo encomiable.

Estoy seguro que este XXX Congreso, será un eslabón más en la carrera de éxitos repetidos ininterrumpidamente cada dos años.

### Dr. Miguel Zerpa-Zafrané

Presidente Honorario  
XXX Congreso Venezolano de Cirugía  
Valencia, marzo de 2010.

### La Sociedad Venezolana de Cirugía

felicita a los **Doctores Nassim Tastá**  
y **Jesús Velázquez G.** quienes

en el reciente Congreso Internacional de Cirugía del Colegio Dominicano de Cirugía realizado en Punta Cana fueron designados como Miembro Honorario y Miembro Extranjero correspondiente, respectivamente, del Colegio Dominicano de Cirujanos.

### La Sociedad Venezolana de Cirugía

felicita al **Dr. Pablo Briceño Pimentel** a quien le ha sido otorgado el Premio a la Excelencia de la Red de Sociedades Científicas de Venezuela por su trayectoria profesional y méritos docentes.