

VÍCTOR GAITÁN GALARZA*
JOSÉ R. CORTÉS CARRANZA*
ELIGIO VARGAS AHUMADA*
EDITH VÁZQUEZ V.*
MIGUEL SCHULZ CONTRERAS*

**PERITONITIS
EXPERIMENTAL.**
Acción de las
Enzimas Proteolíticas
Sobre la Formación
de Adherencias**

LAS ADHERENCIAS del peritoneo siguen siendo un problema en el diagnóstico y tratamiento de una gran cantidad de pacientes. Existen numerosos trabajos en la literatura médica sobre los diferentes métodos de profilaxis y tratamiento sin que hasta la fecha se haya llegado a obtener resultados satisfactorios.

Las adherencias son un mecanismo de defensa del organismo para localizar una peritonitis producida por un agente mecánico, químico o bacteriano y con mucha frecuencia las secuelas resultantes son graves, con formación de bandas fibrosas, anillos estenosantes y fijación de asas que pueden provocar obstrucción intestinal.

Muchas veces la respuesta fibrosa es de gran intensidad dando lugar a la formación de adherencias (diátesis queloide), lo que ocurre no solamente en el peritoneo¹. Esta respuesta, está constituida por reacción inflamatoria, en la cual el exudado de fibrina es muy importante. La aparición de esta substancia, sigue inmediatamente al estímulo mecánico o químico sobre las vísceras abdominales.

Pay, señala que se observan cambios histológicos en la serosa con la simple laparotomía, la manipulación y exposición de las vísceras, el contacto de las gasas e instrumental o la aplicación de antisépticos. El estímulo de unas horas con dichos agentes agresivos, durante la parálisis intestinal anestésica, es suficiente para favorecer la aglutinación de las

* Unidad de Patología Sanatorio Huipulco. Facultad de Medicina, U.N.A.M.

** Las enzimas proteolíticas utilizadas en este trabajo fueron proporcionadas por los Laboratorios Gedeon Richter (América), S. A.

asas tan firmemente, que en ocasiones no desaparece al reiniciarse el peristaltismo.

El traumatismo mecánico, químico o infeccioso va seguido de la formación de adherencias en mayor o menor grado, dependiendo de la intensidad de la agresión. Cuando ésta no es muy severa, la reacción del endotelio y las adherencias, desaparecen; sin embargo, en muchos casos, por el contrario, aumentan considerablemente dando lugar a peritonitis plástica adhesiva, peritonitis crónica adhesiva o perivisceritis crónica, según la llaman diferentes autores².

Muchos métodos han sido ideados para evitar esta secuela: la indicación de una buena técnica en el manejo de las vísceras abdominales, el empleo de sustancias locales como oxígeno, nitrógeno, soluciones salinas, de dextrosa, de citrato de sodio, de oxalato, de amonio, aceite de oliva, lanolina, gelatina, parafinas, aceite mineral, grasa animal, heparina, dicumarol, líquido amniótico, suero de caballo, pus estéril, alfatocoferol, hialorunidasa, cortisona, balneoterapia, diatermia y roentgenoterapia, sin resultados favorables^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

Norgreen, García e Iglesias, comunicaron algunos casos tratados por el método de Noble⁶, o sea la fijación de los intestinos, suturando el mesenterio en tramos de 20 a 25 cm., en forma de acordeón, solamente para evitar la oclusión intestinal, ya que este procedimiento no evita la formación de adherencias.

Valdez y Pichardo⁷ en un estudio experimental en seis perros, utilizaron la prednisolona para inhibir las adherencias peritoneales producidas por el talco. El número de animales fue reducido por lo que sus conclusiones no pueden ser definitivas.

Hubal⁸, realizó otros estudios con corticosteroides, en perros a los que producían adherencias desnudando los intestinos. En los animales tratados con cortisona a dosis muy elevadas no observó inhibición de las adherencias en comparación con el grupo testigo.

Conociéndose que las enzimas proteolíticas tienen una acción sobre el coágulo fibrinoso y que éste, desde el punto de vista anatómopatológico, es uno de los primeros elementos de la respuesta adherencial, se han hecho estudios experimentales para comprobar su acción en la peritonitis.

Vinci⁵, utilizó la asociación de tripsina y quimotripsina en perros a los que produjo adherencias mediante la introducción de una suspensión acuosa al 10% de talco estéril y en los cuales se pudo compro-

bar una disminución notable de las adherencias en el grupo tratado con enzimas, en comparación con el grupo testigo.

Stephen, Redfers y Balcos hicieron un estudio de la acción de la trombolisina humana sobre las adherencias peritoneales, a las tres o cuatro semanas de provocadas por método experimental, sin obtener datos concluyentes en favor de una acción útil de esta enzima⁹.

Nosotros hemos observado en estudios experimentales la utilidad de la tripsina y quimotripsina, para disminuir la reacción fibrosa en la pleura¹⁰ y en las heridas quirúrgicas¹¹ siempre que las utilizamos como profilácticas.

Aschheim, E., Tsuluca y Copley¹², han estudiado la acción de las fibrinolisinias sobre la inflamación, cuantificando la albúmina del suero humano con yodo radiactivo. Indican en sus trabajos que la actividad antiinflamatoria de estas enzimas es importante y que la proteólisis puede hacer disminuir la extensión de los coágulos extra e intravasculares que son responsables de la fijación de la substancia colágena en los sitios inflamados.

El objeto del presente trabajo es estudiar los resultados obtenidos al administrar por vía parenteral tripsina y quimotripsina profilácticamente, en animales a los que se produce una peritonitis experimental.

MATERIAL Y MÉTODO

Sesenta perros clínicamente sanos fueron divididos en dos grupos, el primero se consideró como testigo y el segundo como problema. Los animales tuvieron un peso medio de 15 kgs. y preoperatoriamente se practicó biometría hemática, dosificación de glucosa, urea y creatinina en la sangre.

Bajo anestesia general con pentobarbital a la dosis de 22 mg., por kg. de peso, se les practicó laparotomía media de siete centímetros aproximadamente, se exploró la cavidad abdominal para eliminar la posibilidad de adherencias previas a la operación. Se localizó el intestino grueso y a 15 cm. por arriba del ámpula rectal, se hizo una incisión transversal para extraer de 2 a 3 gm. de contenido intestinal. Este fue depositado en la cavidad abdominal siempre en la fosa ilíaca derecha. Se suturó el intestino en un primer plano de puntos perforantes e invaginantes con catgut atraumático No. 0 y otro plano seroseroso con hilo de algodón No. 40. La sutura de la pared abdominal se hizo por planos con hilo de algodón.

A todos los perros se les inyectó por vía intramuscular 150 mg. de tetraciclina cada 12 hrs., durante cinco días.

Al segundo grupo se les inyectó desde 24 horas antes de la operación una asociación de 2.5 mg. de tripsina, y 2.5 mg. de quimiotripsina que corresponden a 100,000 unidades proteolíticas por vía intramuscular, dos veces al día. Se continuó con esta misma dosis hasta el día de la muerte o del sacrificio. Este se efectuó en los perros que no murieron espontáneamente, a los cinco días de la operación.

Las adherencias se cuantificaron según su extensión sobre las serosas, para lo cual se dividió el abdomen en cuadrantes. Tomando en cuenta el peritoneo parietal y visceral, a cada cuadrante correspondió el 25% del total de la cavidad abdominal.

Se tomó en consideración el aspecto y la consistencia de dichas adherencias dividiéndolas en: *laxas*, las que eran fácilmente despegables, elásticas y deleznales y *fibrosas* las de consistencia dura, blanquecinas, fuertemente adheridas y que no era posible despegar sin lesionar la pared intestinal.

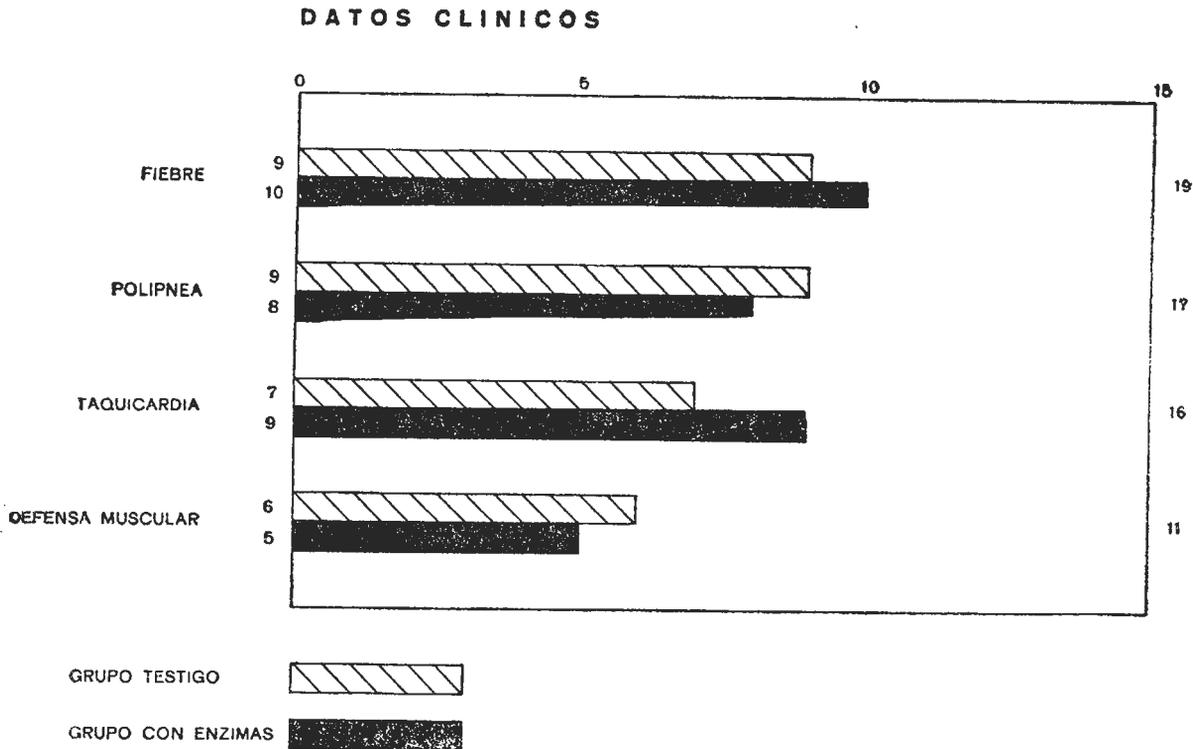
En todos los casos se hizo estudio histopatológico del peritoneo, de los ganglios mesentéricos, hígado, bazo, riñones y pulmones.

RESULTADOS

En ambos grupos la mortalidad antes de las 24 horas fue del 50%, por esta razón los datos clínicos se observaron solamente en los perros que sobrevivieron de dos a cinco días. Los signos que se presentaron con mayor frecuencia fueron, fiebre, polipnea, taquicardia y defensa muscular, sin encontrar diferencia importante entre los dos grupos (fig. 1).

A la necropsia, los datos más importantes fueron (fig. 2), congestión pulmonar que coincidió en todos los casos con aumento de consistencia, siendo mucho más frecuente esta lesión en los perros que murieron dentro de las primeras 24 horas.

En la cavidad abdominal, se encontró derrame peritoneal de líquido serosanguinolento en 18 perros de cada uno de los dos grupos. Esta reacción se acompañó de congestión generalizada de los intestinos en 14 casos del primer grupo y en 19 casos de segundo grupo. Se encontró además congestión hepática en seis casos del primer grupo y en 13 casos del segundo. Congestión renal en cinco casos y cuatro casos respectivamente. La congestión esplénica se presentó en tres casos de cada uno de los grupos.



EN ESTA GRAFICA NO APARECEN LOS DATOS DE LOS ANIMALES QUE MURIERON DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS

Fig 1

Para el estudio de las adherencias se consideraron por una parte los perros que murieron dentro de las primeras 24 horas y por otra los que murieron entre los dos y cinco días.

En los animales que murieron dentro de las primeras 24 horas se encontraron adherencias del epiplón mayor y de las asas intestinales de consistencia laxa y abarcando en los perros del grupo testigo un promedio de 15.3% de la superficie peritoneal. En éstos, la mayor extensión de las adherencias fue de 90% en un caso. En los perros del grupo con enzimas proteolíticas, el promedio de adherencias fue de un 4% con un máximo de 30% en un caso (fig. 3).

La respuesta a la acción de las enzimas proteolíticas fue más demostrativa en los animales que murieron entre los dos y cinco días, (figs. 4 y 5) en los que se encontró, en el grupo testigo un promedio de 55.3% de la superficie peritoneal adherida. En estos, las adherencias eran fuertes en consistencia y formando grandes plastrones de epiplón y asas intestinales con engrosamiento peritoneal a expensas de tejido

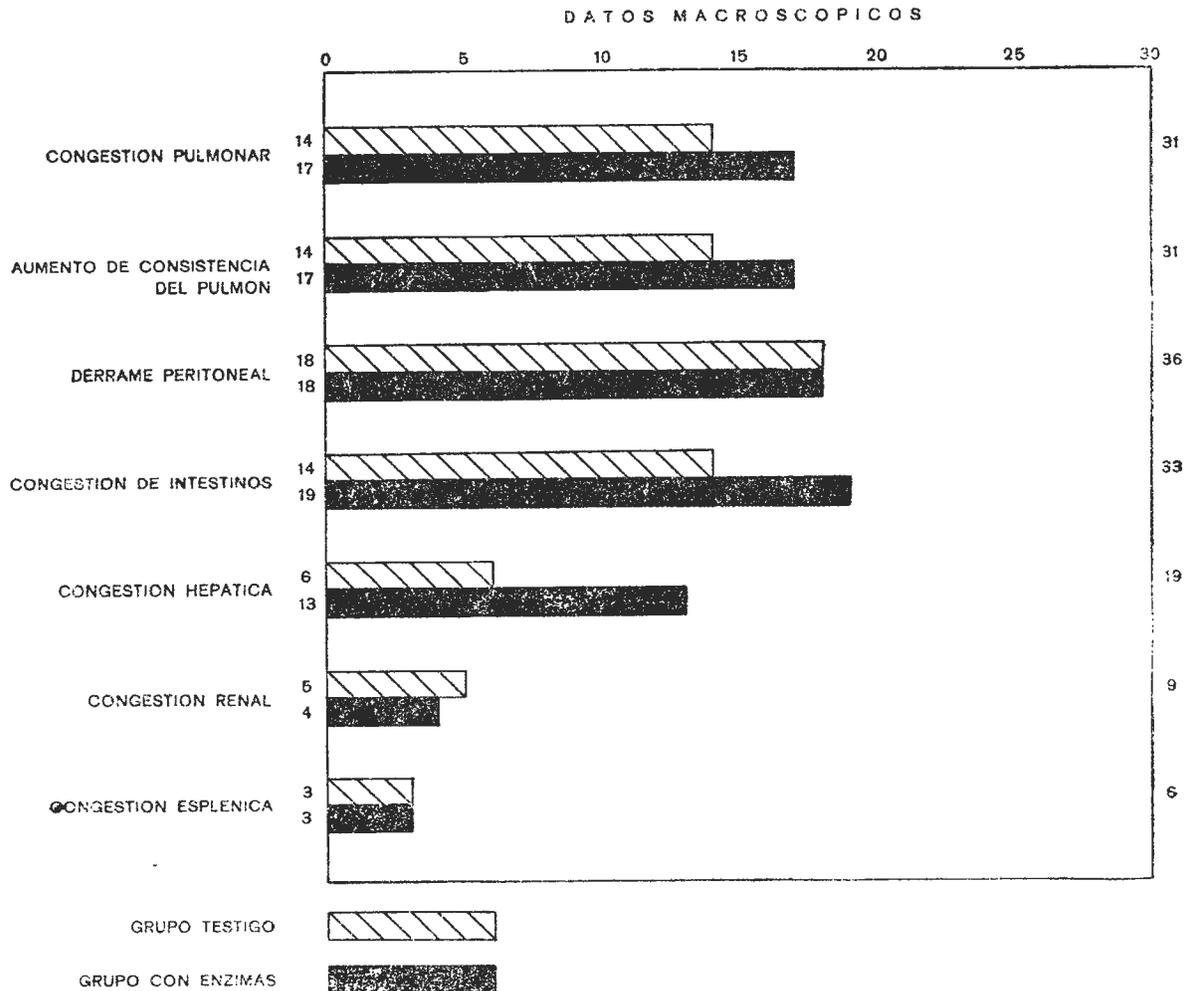


Fig 2

conjuntivo y con frecuentes abscesos entre los intestinos. (Figs. 6, 7, 8 y 9).

Al tratar de deshacer estas adherencias, se despegaba la serosa con la consiguiente destrucción de la pared intestinal. La mayor extensión correspondió al 90% en un caso y la menor a un 15% en dos casos.

En el grupo tratado con enzimas proteolíticas se encontró un promedio de 12% de adherencias de consistencia laxa y deleznable, el aspecto de la cavidad abdominal era casi normal con una localización muy reducida de dichas adherencias. En este grupo el máximo fue de 30% en dos perros y el mínimo de 2% en tres (figs. 10, 11, 12 y 13), en ningún caso encontramos dehiscencia de la sutura intestinal y en los perros que se sacrificaron a los cinco días la cicatriz estaba bien consolidada.

En el estudio histológico los datos de lesión pulmonar se correlacionaron con un aumento de vascularización, congestión, edema mode-

PORCIENTO DE ADHERENCIAS EN LOS ANIMALES QUE MURIERON DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS

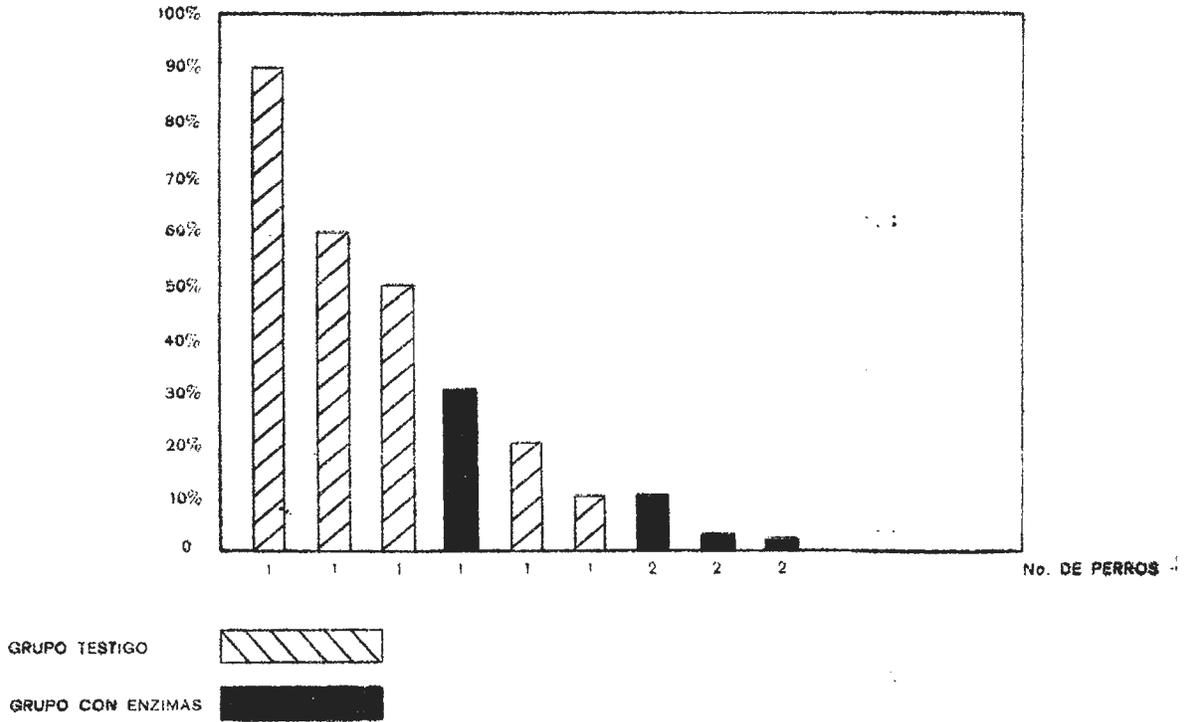


Fig 3

PORCIENTO DE ADHERENCIAS EN LOS ANIMALES QUE MURIERON ENTRE 2 Y 5 DIAS

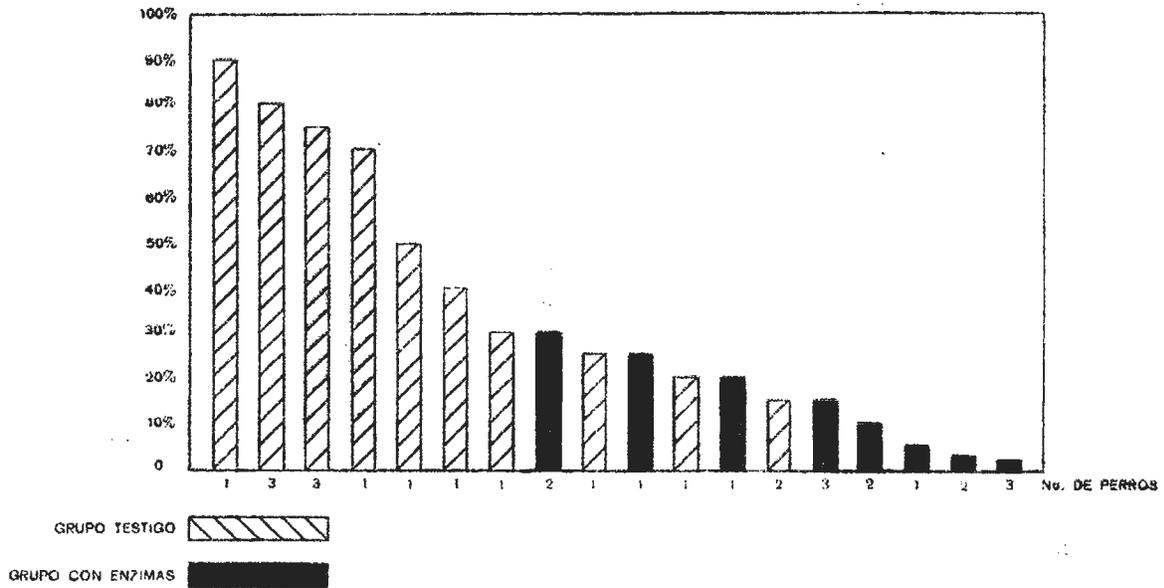


Fig. 4

PROMEDIO DEL PORCIENTO DE ADHERENCIAS

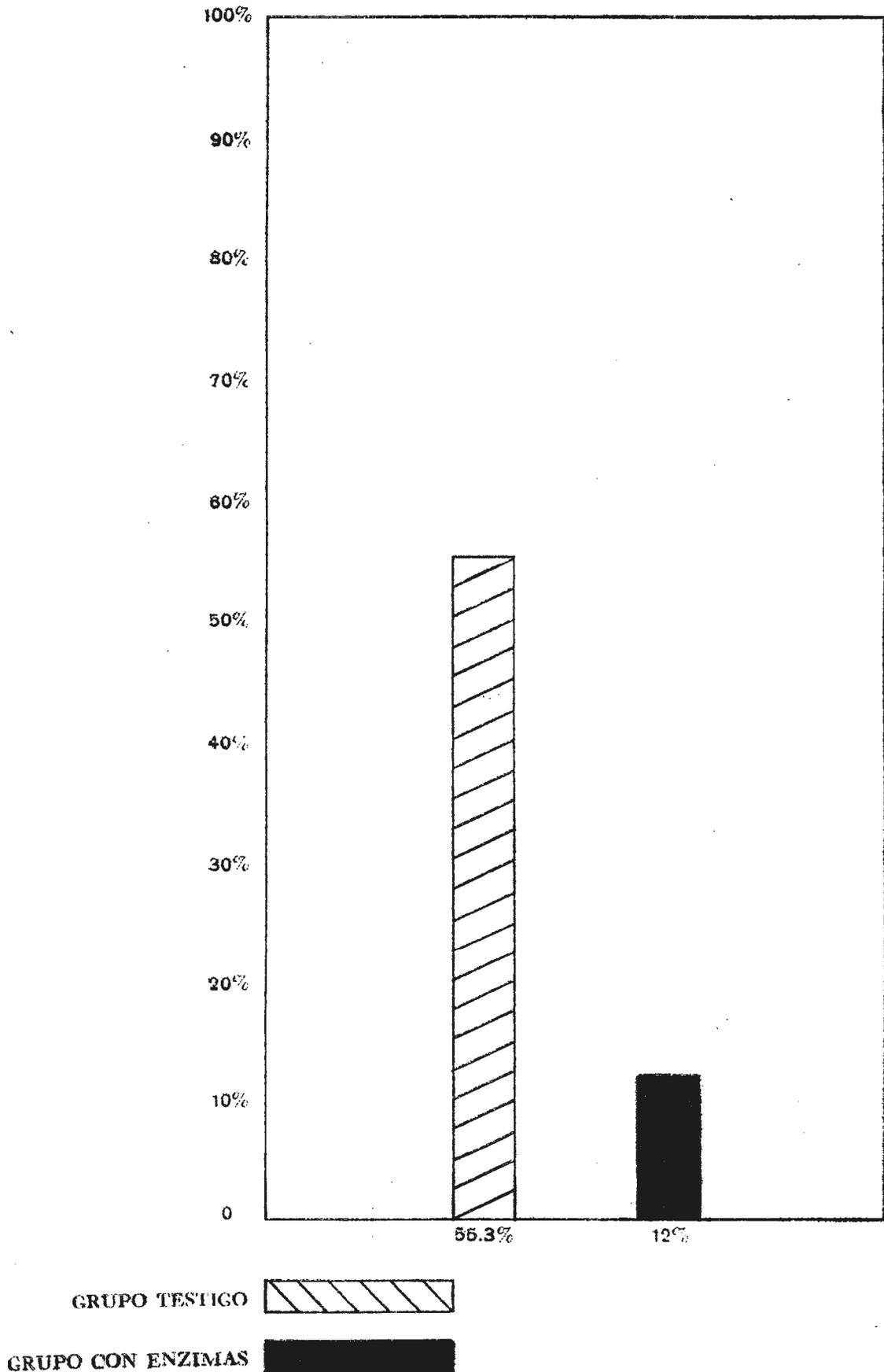


Fig. 5

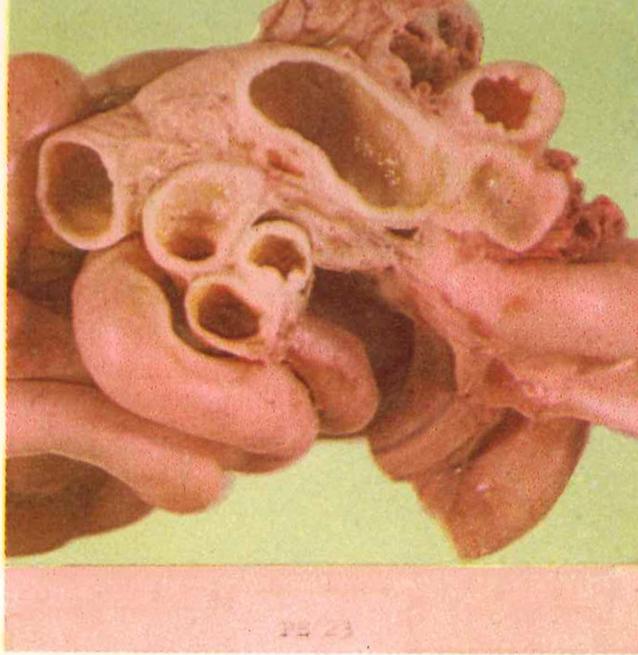


Fig. 6.

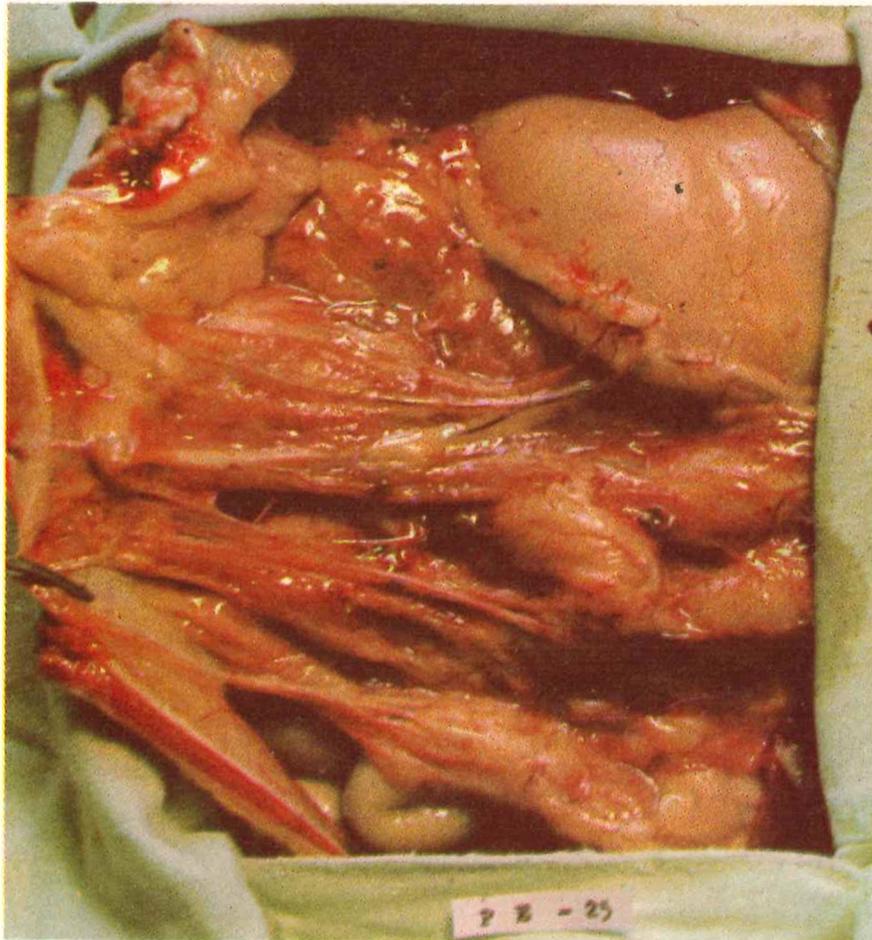


Fig. 7.

GRUPO TESTIGO.

Fig. 6. Corte de un plastrón peritoneal después de fijado, en el que se aprecia el engrosamiento de la serosa y las adherencias formadas a expensas de tejido fibroso.

Fig. 7. Adherencias del epiplón mayor a la pared abdominal y a las asas intestinales que cubren casi toda la superficie.

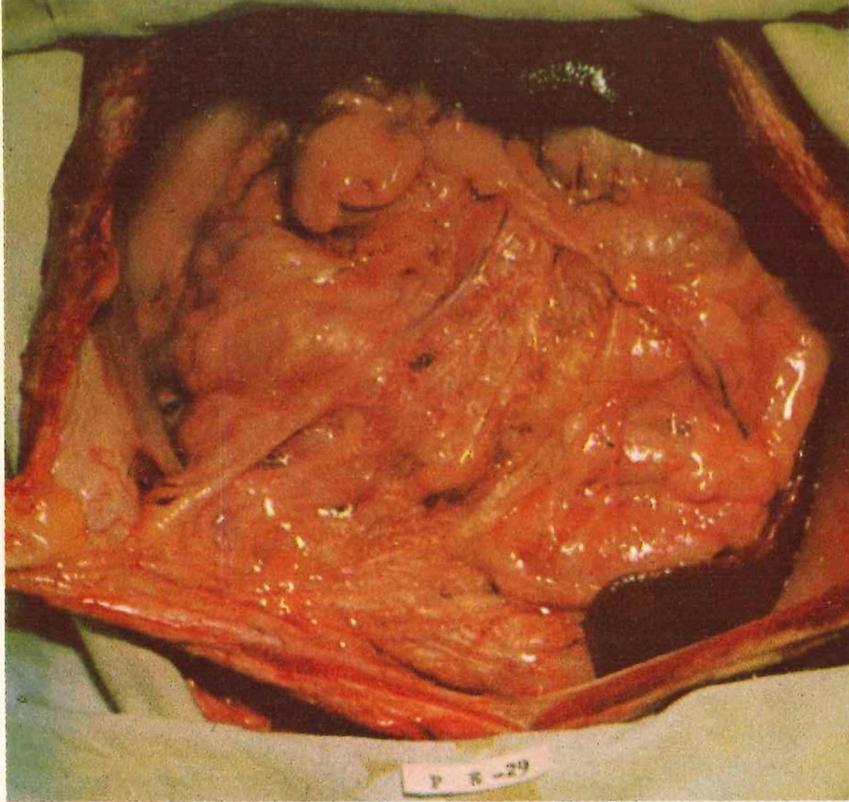


Fig. 8.



Fig. 9.

GRUPO TESTIGO.

- Fig. 8. Adherencias que se encuentran al abrir la pared abdominal.
- Fig. 9. Liberada la pared abdominal de las adherencias y levantando el epiplón mayor, se descubre un plastrón que invade casi todas las asas intestinales.

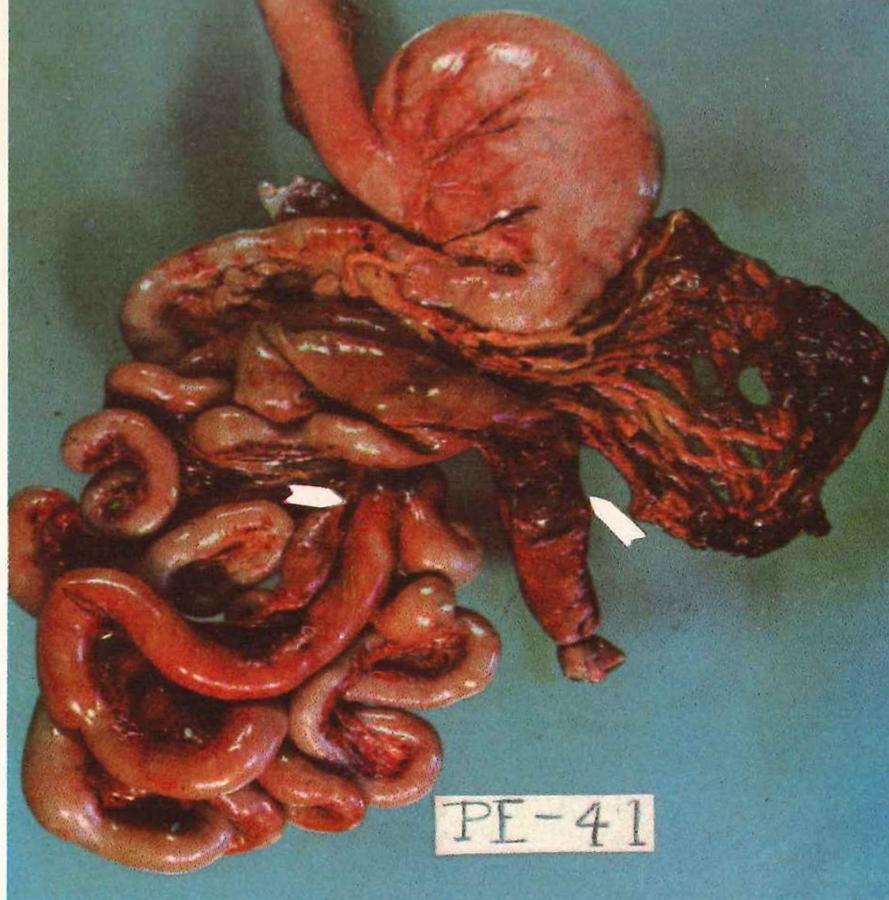


Fig. 10.

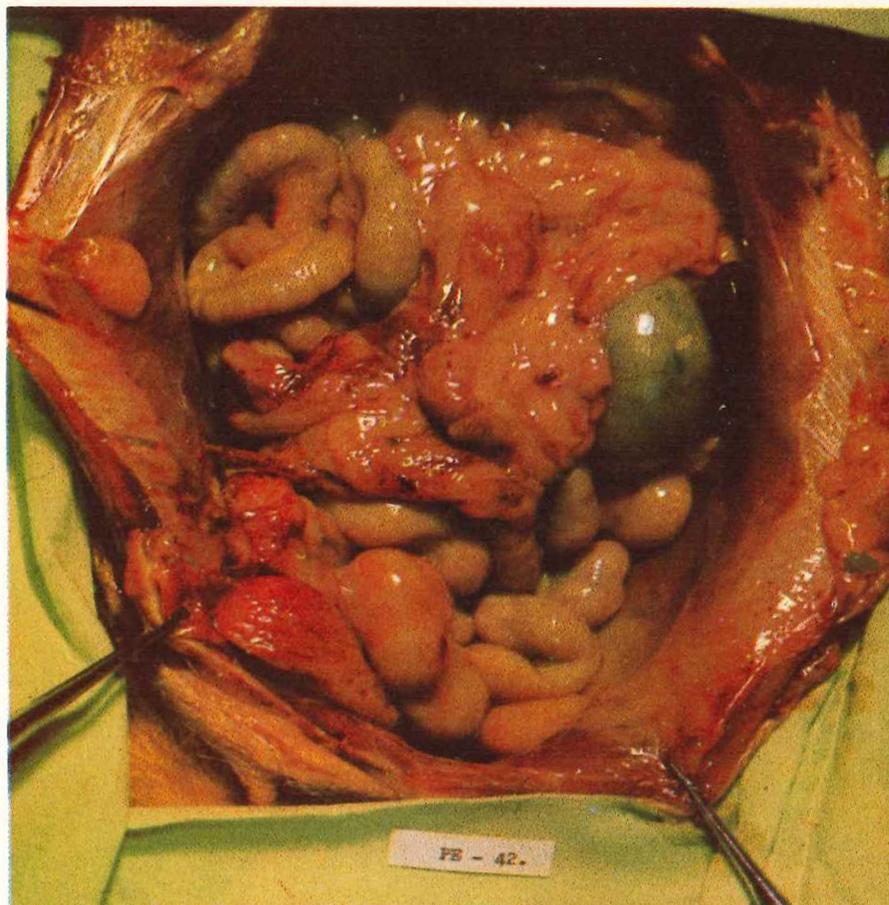


Fig. 11.

GRUPO TRATADO CON ENZIMAS PROTEOLÍTICAS.

Fig. 10. Visceras de aspecto congestivo. La flecha del centro señala el único sitio adherido, la de la derecha señala el sitio de sutura intestinal sin adherencias.

Fig. 11. Se observa el epiploon mayor y los intestinos de aspecto normal, abajo y a la izquierda hay algunas adherencias.

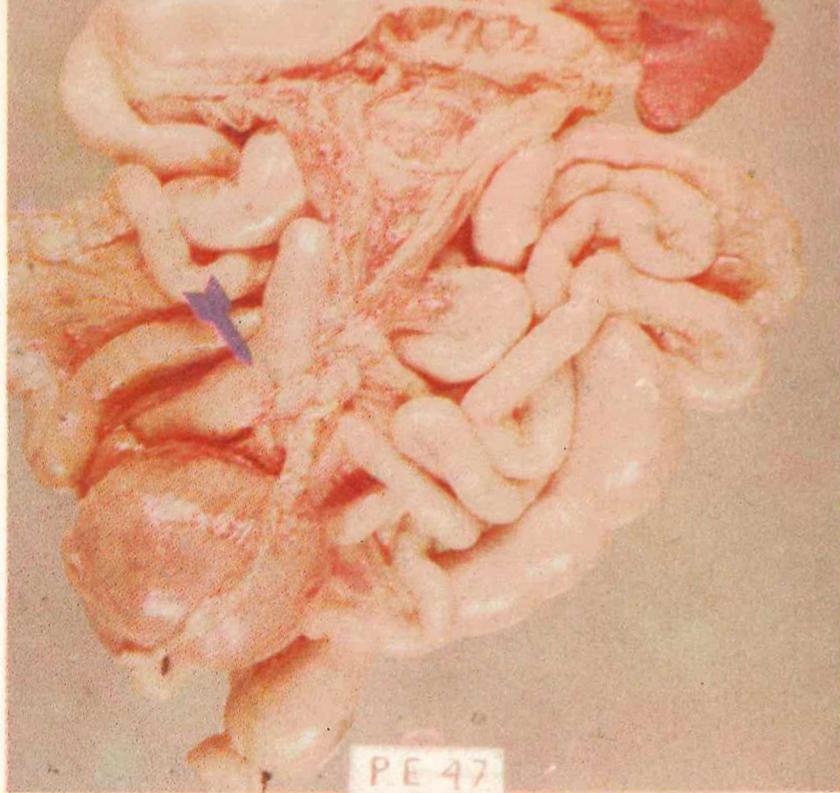


Fig. 12.

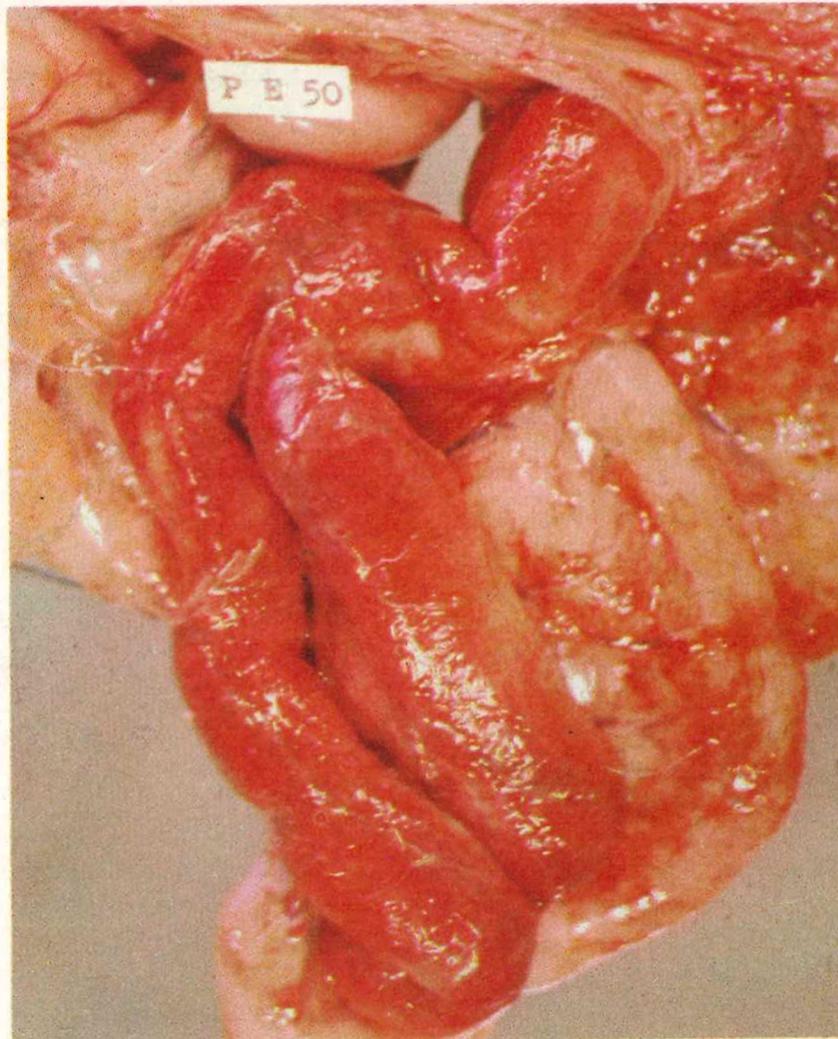
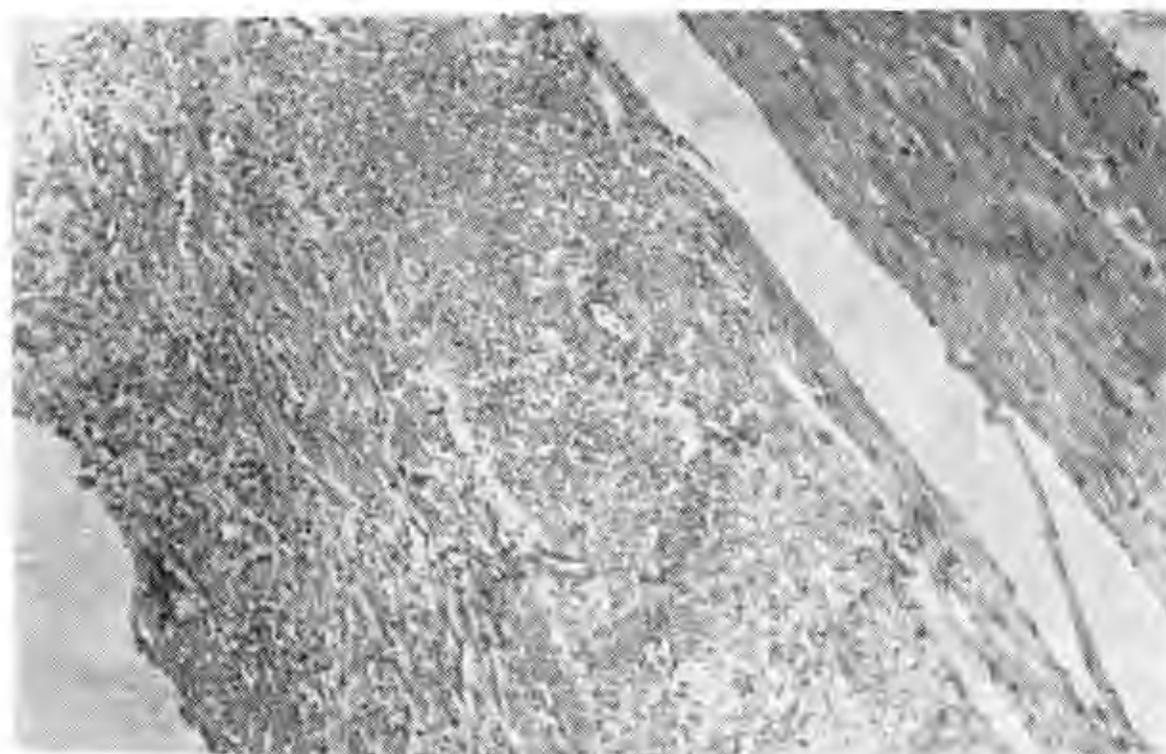
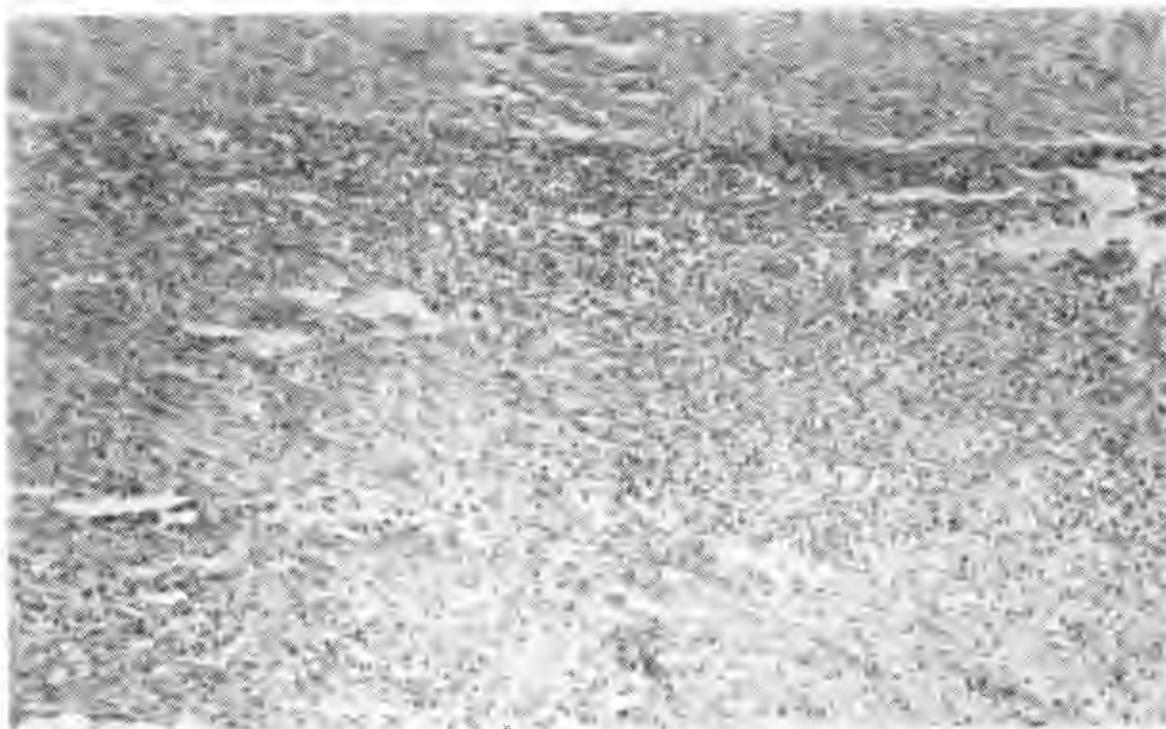


Fig. 13.

GRUPO TRATADO CON ENZIMAS PROTEOLITICAS.

Fig. 12. La flecha señala la reducida cantidad de adherencias.

Fig. 13. Acercamiento que muestra las características laxas y deleznales de las adherencias en dos asas intestinales.



Figs. 14 y 15. En la primera que corresponde al grupo testigo, se observa arriba la capa muscular externa del intestino, en el centro el peritoneo muy engrosado con gran cantidad de fibrina, polimorfonucleares, neutrófilos y tejido conjuntivo. En la segunda figura que corresponde al grupo tratado con enzimas proteolíticas, se observa a la derecha la capa muscular del intestino y en el resto del campo, el peritoneo con natas de fibrina y exudado inflamatorio en menor cantidad.

rado y aumento en el número de anastomosis venosa e infiltrado inflamatorio leucolinfoplasmocitario y algunos mecrófagos, en los animales que murieron en las primeras 24 horas. En los que murieron entre los dos y cinco días, la reacción inflamatoria y la congestión fueron menos intensas. Estos cambios también fueron menos intensos en el segundo grupo.

En el hígado se encontró en algunos casos congestión moderada, en el bazo hubo además reticulohiperplasia poco marcada y congestión renal en ambos grupos.

En la pared de los intestinos se encontró en el primer grupo un infiltrado inflamatorio con neutrofilia, abundante fibrina y engrosamiento del peritoneo a expensas de tejido conjuntivo. En el segundo grupo se encontró un moderado infiltrado inflamatorio en la mucosa y capas musculares intestinales, además presencia de tejido conjuntivo con fibroblastos jóvenes y adultos. (Figs. 14 y 15).

COMENTARIO

Los perros que murieron dentro de las primeras 24 horas presentaron fenómenos de inflamación aguda, posiblemente la causa de muerte fue la septicemia, sin embargo es de hacer notar que en un número considerable de animales hubo respuesta peritoneal a pesar de la brevedad de la evolución, la formación de adherencias fue en cantidad apreciable en el grupo testigo y en número menor en el grupo tratado con enzimas proteolíticas.

Todos los autores están de acuerdo en que no existe actualmente un tratamiento satisfactorio para resolver el problema de las adherencias peritoneales cuando ya están establecidas. Los trabajos realizados, se han encaminado también a prevenirlas, para lo cual se ha tratado de evitar las causas que las producen como son la manipulación inadecuada de las vísceras, los irritantes químicos, etc. y sin embargo en muchas ocasiones ésto no es posible, por lo cual se ha recurrido a los peristálticos y otros medicamentos cuyos resultados no han sido favorables.

Los trabajos consultados sobre la acción de los corticoides para prevenir la formación de adherencias no han sido concluyentes y su uso no se ha generalizado por tratarse de una droga cuyo manejo no es fácil.

Basados en la acción que tienen las enzimas proteolíticas sobre la fibrina y en que esta es la base de la formación de tejido conjuntivo, pensamos que si son utilizadas antes de la formación de adherencias el tratamiento puede ser útil.

En los resultados encontrados en este expediente, desde el punto de vista clínico, no hubo diferencia importante entre los dos grupos.

En relación con los hallazgos durante la necropsia fueron considerados: El estado de los pulmones, las vísceras abdominales y la reacción peritoneal. En esto es de hacer notar que la congestión y el aumento de consistencia de los pulmones coincidió siempre en los mismos animales y que estos cambios estuvieron presentes con mucho mayor frecuencia en los perros que murieron por septicemia durante las primeras 24 horas.

En los dos grupos de perros estudiados, la congestión hepática, renal y esplénica fue muy parecida, en cambio en relación con la formación de adherencias si podemos decir que las diferencias entre el grupo testigo y el inyectado con enzimas proteolíticas, fue notable. Por ejemplo, es los perros que murieron dentro de las primeras 24 horas y que alcanzaron a formar adherencias pudimos comprobar que la extensión de las mismas fue mucho mayor en el grupo testigo que en el segundo grupo.

En todos los animales que sobrevivieron de dos a cinco días, hubo adherencias y es de hacer notar que en los perros del grupo testigo éstas fueron muy extensas formando grandes plastrones de asas intestinales y peritoneo, además de la consistencia fuerte de las mismas a expensas de tejido conjuntivo fibroso. Al tratar de liberar los intestinos, éstos quedaban despulidos y sin serosa. Como pudimos apreciar en la gráfica correspondiente, en los perros tratados con enzimas proteolíticas, la extensión de las adherencias fue mucho menor en seis casos clasificados con menos del 5%, la cavidad abdominal era casi normal y solamente se encontraron pegadas una o dos asas de intestinos; por otra parte es de suponerse que con mayor tiempo de tratamiento estas acabarían por desaparecer debido a la consistencia laxa y muy deleznable de las mismas.

En vista de los resultados experimentales tan demostrativos creemos que las enzimas proteolíticas son útiles para evitar la formación de adherencias en un alto porcentaje si son aplicadas previamente.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

I. Se hace una revisión del problema de las adherencias peritoneales en lo referente a etiología, profilaxis y tratamiento.

II. Se presentan los resultados obtenidos en 60 perros, divididos en dos grupos a los que se provocó peritonitis experimental. Al primer

grupo testigo, se le inyectó tetraciclina diariamente y al segundo se administró además por vía parenteral, enzimas proteolíticas.

III. Los datos macroscópicos de la necropsia en el pulmón, hígado bazo y riñones fueron muy semejantes en los dos grupos.

IV. Las adherencias peritoneales fueron notablemente disminuídas por las enzimas proteolíticas tanto en los perros que murieron antes de las primeras 24 horas como en los que sobrevivieron de dos a cinco días.

SUMMARY

The problem of peritoneal adhesions, concerning its etiology, prophylaxis and treatment, is reviewed.

The results obtained in 60 dogs, in two groups, to whom experimental peritonitis was provoked, are presented. The first group (control) received daily injections of tetracycline. The second group received, in addition, proteolytic enzymes parenterally.

Macroscopic findings at autopsy, in the lungs, liver spleen and kidneys were similar in both groups.

Peritoneal adhesions were markedly diminished by the use of proteolytic enzymes both in the animals that died within 24 hours, as in the dogs that survived from two to five days.

REFERENCIAS

1. Quijano, M.: *La Prevención de las Adherencias Postoperatorias*. Rev. Prensa Med. Mex. 22: 282-31, 1957.
2. Citado por Swett, R. y C. Miller, C.: *The Peritoneum*. Lewis' Practice of Surgery. Waltman Walters VII: (8) 43, 1952.
3. Connolly, J. E.; Smith, W. J.: *The Prevention and Treatment of Intestinal Adhesions*. Surg. Gynec. and Obst. 110: (5) 417-431, 1960.
4. Jackson, B. B.: *Observations on Intraperitoneal Adhesions*. Study Surg. 44: (3), 507-514, 1958.
5. Vinci, G. G.: *Riserche Sull' azione di una Associazione di Tripsina e Chymotripsina Nella Reazione Aderenziale Peritoneale*. Rev. di Gastro Enterología Parma. XI: 272, 1959.
6. Norgreen, M.; García, G.; Iglesias, A.: *Treatment of Peritoneal Adhesions with Nobles Method (Application of the Intestinal Loops)* La Prensa Méd. Argentina. 37: 2819, 1950.
7. Valdez, M. M. y Pichardo, B. E.: *Acción de los Glucocorticoides en las Ad-*

- herencias Peritoneales Postoperatorias. Rev. Méd. del Hosp. Gral. Méx. XXV. 215-223, 1962.
8. Hubay, A. C.: *The Effect of Cortisone on the Prevention of Peritoneal Adhesions*, Surg. Gynec. and Obst. 96: 65, 1963.
 9. Stephen, C.; Redferni, T.; Polacek, M. y Balcos, G. E.: *Effect of Intraperitoneal Fibrinolysin on Reformation of Intestinal Adhesions*. J.A.M.A. 183: 543-4, 1963.
 10. Gaitán, G. V.; Carrada, B. T.; Olmedo, Z. R. M. y Schulz, C. M.: *Pleuritis Experimental*. Neumol. Cir. Tórax. 24: (1) 23-31, 1963.
 11. Vázquez, V. E.; García, Z. J. y Gaitán, G. V.: *Acción de las Enzimas Proteolíticas Sobre el Material de Sutura Absorbible*. Neumol. Cir. Tórax. 24: (4), 275-78, 1963.
 12. Aschheim, E. y Tsuluca, C.: *Quantitative Relation Between Certain Fibrinolysis Factors and Inflammation*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 434-6, 1963.