

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS



TESIS DOCTORAL

**"COMPORTAMIENTO REPARATIVO DE IMPLANTES DE BIOPRÓTESIS DE
COLÁGENO CROSSLINK vs NO CROSSLINK EN SITUACIÓN INTRA Y
EXTRAPERITONEAL"**

DIRECTORES:

Prof. Dr. D. Juan Manuel Bellón Caneiro

Profa. Dra. Gemma Pascual González

VLADIMIR ARTEAGA PERALTA

2013

D. Juan Manuel Bellón Caneiro, Catedrático de Cirugía en el Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales, y D^a Gemma Pascual González, Profesora Asociada de Histología en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Facultad de Medicina Y Ciencias de la Salud de la Universidad Alcalá,

Certifica que: el trabajo titulado, **“COMPORTAMIENTO REPARATIVO DE IMPLANTES DE BIOPRÓTESIS DE COLÁGENO CROSSLINK vs NO CROSSLINK EN SITUACIÓN INTRA Y EXTRAPERITONEAL”**, realizado por D. Vladimir Arteaga Peralta reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado, defendido y optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares a 19 de Septiembre de 2013.

Fdo. Juan Manuel Bellón Caneiro

Fdo. Gemma Pascual González

D. Fernando Noguerales Fraguas, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá,

Certifica, que el trabajo presentado por D. Vladimir Arteaga Peralta, titulado: **“COMPORTAMIENTO REPARATIVO DE IMPLANTES DE BIOPRÓTESIS DE COLÁGENO CROSSLINK vs NO CROSSLINK EN SITUACIÓN INTRA Y EXTRAPERITONEAL”**, ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para poder ser presentado como Tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares a 19 de Septiembre de 2013.

Fdo. F. Noguerales Fraguas
Director del Departamento de Cirugía
y Ciencias Médicas y Sociales

““Toda acción nuestra es transmitida a otros de acuerdo a su valor, de bien o mal, pasa de padre a hijo, de una generación a la siguiente, en un movimiento perpetuo”.

Antonio Gramsci

A ti, a quien espero

Es para mí un placer utilizar este espacio para reconocer y agradecer a las personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Profesor Juan Bellón Caneiro, Director de esta Tesis Doctoral, por aceptarme para trabajar bajo su dirección. Su dedicación, enseñanzas y aportes han sido invaluable en todo el transcurso de mis estudios de posgrado, así como en el desarrollo de esta Tesis. Siempre estaré agradecido con usted, Profesor Bellón.

A la Profesora Gemma Pascual González, Codirectora de esta Tesis, mi agradecimiento por su disponibilidad y consejos en la realización de este trabajo.

A las Doctoras Marta Rodríguez Mancheño y Sandra Sotomayor Núñez por su paciencia, esfuerzo y desinteresada colaboración durante la realización de este arduo trabajo. Gracias a ustedes el camino fue más corto y las dificultades, más llevaderas.

A Genaro Romero Tapia, por la ayuda en el diseño. Gracias, amigo.

Al Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá de Henares, por haberme acogido como alumno y por haberme facilitado la realización de esta Tesis Doctoral.

A mi familia, que a la distancia es mi más cercano apoyo.

Y finalmente a Luisa Tejada Segura, mi comprensiva, luchadora y amada compañera, que sin su apoyo nada hubiera sido posible y que me ha dado la mayor alegría y motivación de mi vida: nuestro hijo en camino.

ABREVIATURAS

BSA: Albúmina sérica bovina

CM: Células mesoteliales

Coll: CollaMend®

EDAC: 1-Ethyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

FGFb: Factor de crecimiento fibroblástico básico

HMDI: Hexametilendilsocianato

HW: Prótesis de alto peso

IL: Interleucina

LW: Prótesis de bajo peso

M1: Macrófago activado clásicamente

M2: Macrófago activado alternativamente

MDFG: Factor de crecimiento derivado del monocito-macrófago

MEB: Microscopia electrónica de barrido

MEM: Medio de cultivo mínimo esencial

MW: Prótesis de peso medio

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDS: Polidioxanona

Pe: Permacol®

PO: Poliéster

PP: Polipropileno

PTFEe: Politetrafluoroetileno expandido

SEM: Microscopía electrónica de barrido

SIS: Surgisis®

St: Strattice®

STP: Soft tissue patch®

TGFβ: Factor de crecimiento transformante beta

ÍNDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	8
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y EVOLUCIÓN DEL EMPLEO DE BIOMATERIALES EN REPARACIÓN HERNIARIA	16
1.1.1 Autoplastias y autoinjertos	18
1.1.2 Materiales protésicos	20
1.2. BIOMATERIALES ACTUALES DE TIPO POLIMÉRICO	28
1.2.1 Prótesis absorbibles	40
1.2.2 Prótesis compuestas	41
1.3. PRÓTESIS NATURALES O BIOLÓGICAS	46
1.3.1 Clasificación de las prótesis biológicas	47
1.3.2 Bioprótesis alogénicas	49
1.3.3 Bioprótesis xenogénicas	53
1.4. RESPUESTA TISULAR AL IMPLANTE DE BIOMATERIALES EN PARED ABDOMINAL	65
1.5. INTEGRACIÓN DE LOS DIFERENTES MATERIALES SEGÚN SU ESTRUCTURA	72
1.6. ESTRUCTURA DE LA PRÓTESIS Y LUGAR DE UBICACIÓN TISULAR	78
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y DISEÑO EXPERIMENTAL	79
3. MATERIAL Y MÉTODOS	84

3.1. MATERIAL PROTÉSICO	85
3.1.1 Collamend®	85
3.1.2 Permacol®	86
3.1.3 Surgisis®	87
3.1.4 Preclude®	88
3.2. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	89
3.3. ANALGESIA Y ANESTESIA	89
3.4. MODELOS QUIRÚRGICOS	90
3.4.1. Implantes intraperitoneales	90
3.4.2. Implantes extraperitoneales	95
3.5. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS	99
3.5.1. Microscopía óptica	99
3.5.2. Microscopía electrónica de barrido	102
3.5.3. Inmunohistoquímica	103
3.6. MORFOMETRÍA DEL NEOPERITONEO	105
3.7. ESTUDIO DE RESISTENCIA BIOMECÁNICA	106
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	108
4. RESULTADOS	109
4.1 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS	110
4.2. IMPLANTE INTRAPERITONEAL	112
4.2.1 Hallazgos por laparoscopia	112

4.2.2. Estudio histológico	119
4.3. IMPLANTE EXTRAPERITONEAL	134
4.3.1. Estudio histológico	134
4.3.2. Resistencia Biomecánica	150
5. DISCUSIÓN	164
6. CONCLUSIONES	178
7. BIBLIOGRAFÍA	180

RESUMEN

El empleo de biomateriales en los últimos años, tanto para la reparación como para la sustitución de tejidos, ha ido progresivamente en aumento. Su excelente biocompatibilidad de los mismos, ha ocasionado que su empleo para el tratamiento de algunas patologías se haya prácticamente generalizado.

En la búsqueda de la prótesis ideal, la industria de los biomateriales ha desarrollado prótesis derivadas de tejidos vivos, que supuestamente ofrecen las ventajas de las reparaciones con tejidos autólogos, sin sus inconvenientes (mayor tiempo quirúrgico y morbilidad de la zona donante).

Estas prótesis biológicas representan un importante avance ya que algunas poseen una característica fundamental como es su degradación y eliminación completa dentro del organismo receptor. Este fenómeno no será posible cuando se emplean prótesis sintéticas o inertes que van a permanecer de por vida en los tejidos receptores, dando lugar en algunos casos a reacciones inflamatorias y de cuerpo extraño y a diversas complicaciones postimplante. La degradación progresiva de las bioprótesis en el huésped va a condicionar la formación en su lugar, de un neot Tejido, que a largo plazo va a sustituir por completo al biomaterial. En condiciones ideales la misión es llegar a conseguir no solo la reparación de la zona sino la regeneración de un tejido adecuadamente organizado, que favorezca la angiogénesis y que presente características idénticas al tejido sano.

Para la fabricación de estos biomateriales, es necesario obtener el colágeno y tratarlo mediante un proceso de liofilización, suprimiendo el contingente celular y dejando solamente los componentes de la matriz. Tras el

proceso de purificación, es necesario que no se produzca respuesta inmunitaria alguna y que la reacción inflamatoria al implante sea mínima.

La resistencia mecánica de estas bioprótesis depende de su estructura y de las uniones de la triple hélice del colágeno. En condiciones *in vivo*, los colágenos son degradados por enzimas como las metaloproteinasas e incluso por gérmenes cuando hay contaminación bacteriana. Por ello, los implantes en los que las fibras de colágeno no posean buenos enlaces tienden a sufrir absorción rápida y, además, no proporcionan un óptimo soporte tisular por lo que fracasan en su función final. Lo ideal, es que estas bioprótesis no sufran una degradación excesivamente rápida y se mantengan estables hasta ir consiguiendo paulatinamente su incorporación total al tejido receptor. Para conseguir esto, es necesario que los enlaces de la triple hélice que constituye la molécula de colágeno sean eficaces, de lo contrario, la firmeza mecánica se verá comprometida. Estas bioprótesis actúan como soporte o andamiaje para guiar los procesos de reparación tisular. El éxito de la reparación, dependerá del balance entre sus procesos de reparación y los de su degradación. Algunos de estos biomateriales son sometidos a distintos procesos que promueven la formación de enlaces covalentes dentro de la molécula de colágeno ("crosslink"), haciéndolas más resistentes a la degradación de las colagenasas.

No existen en la actualidad trabajos experimentales completos que nos permitan conocer en profundidad los procesos de degradación protésica en diferentes interfaces, y su reemplazo por tejido nuevo bien organizado derivado del huésped.

Por todo ello en el presente trabajo de Tesis hemos llevado a cabo un diseño experimental en el que estudiamos la respuesta de los implantes biológicos (crosslink vs. no crosslink) en diferentes interfaces intra y extraperitoneal. Hemos elegido la interfaz peritoneal porque las bioprótesis están siendo utilizadas en la reconstrucción del peritoneo pélvico después de cirugía oncológica.

Las preguntas de hipótesis han sido las siguientes:

¿Existen diferencias en el comportamiento intraperitoneal y extraperitoneal de prótesis biológicas respecto al implante de prótesis laminares de tipo polimérico?

¿Es similar el proceso de biodegradación de estos materiales biológicos en las diferentes interfaces?

Para dar respuesta a estas preguntas se llevó a cabo el siguiente diseño experimental.

El animal utilizado fue el conejo blanco Nueva Zelanda, de un peso aproximado de 3,200 g. Los materiales empleados objeto de estudio son dos prótesis biológicas provistas de crosslink (Permacol®, Collamend®) y otra no crosslink (Surgisis®). Como control, hemos seleccionado un material de PTFE laminar (Preclude®).

El tamaño de todos los implantes ha sido siempre el mismo (3x3 cm.).

Los implantes intraperitoneales se han realizado colocando los materiales sobre el peritoneo parietal, fijándolos a este con cuatro puntos de polipropileno en los vértices del material. Los implantes extraperitoneales fueron fijados mediante una sutura continua de polipropileno, en un defecto parcial de la pared lateral del abdomen, en el cual se extirpa la fascia y los músculos más externos, conservando el músculo transverso y el peritoneo parietal sobre los cuales se apoya el material protésico.

El control del comportamiento intraperitoneal de los materiales protésicos se ha realizado llevando a cabo una laparoscopia secuencial a los 3, 7 y 14 días. Ello nos permitió realizar un seguimiento de la formación adherencial en un mismo animal en estos intervalos de tiempo, finalizando el estudio a los 90 días tras la colocación de los diferentes implantes.

Los implantes extraperitoneales los realizamos en intervalos de 14, 30 y 90 días.

Los estudios realizados fueron tanto para los implantes intraperitoneales como extraperitoneales de morfología (microscopia óptica y de barrido), e inmunohistoquímica. De forma complementaria se realizaron estudios de resistencia mecánica en los implantes extraperitoneales.

En los implantes en posición intraperitoneal, la formación adherencial fue similar entre las prótesis provistas de crosslink (Permacol® y Collamend®), respecto a la prótesis polimérica de PTFEe. La prótesis no crosslink (Surgisis®)

mostró un comportamiento adherencial óptimo debido a su rápida biodegradación.

En los implantes extraperitoneales hubo una incidencia importante de seroma. Este fue más importante en las prótesis crosslink que en las no crosslink y el control de PTFEe. La integración tisular fue similar para las prótesis crosslink. A partir de los 30 días mostraron celularidad y angiogénesis en el interior de las mismas. En los implantes de Surgisis®, la infiltración celular fue fácil debido a la estructura multilaminar de la prótesis. A los 90 días del implante esta bioprótesis estaba prácticamente biodegradada. La prótesis de PTFEe sufrió encapsulación, mostrando una reacción inflamatoria intensa en las dos primeras semanas postimplante.

La respuesta macrofágica fue más intensa tanto intra como extraperitonealmente para las prótesis crosslink y polimérica, respecto a Surgisis®. Este comportamiento obedeció a la biodegradación de esta última prótesis. Con relación a este parámetro, la biodegradación en situación intra y extraperitoneal fue la misma tanto para prótesis crosslink como para no crosslink. Las primeras no presentaron biodegradación y mientras que las segundas sí, pero de forma similar en las interfaces intra y extraperitoneal. La prótesis polimérica mostró un comportamiento similar en ambas interfaces.

Finalmente, el estudio mecánico realizado en los implantes extraperitoneales dio como resultado el aumento de la resistencia a la tracción en todos ellos de forma paulatina y progresiva entre los 14 y 90 días de estudio.

Del estudio realizado podemos concluir que:

A) Las prótesis biológicas provistas de enlaces covalentes (crosslink) implantadas de forma intraperitoneal mostraron un comportamiento similar a prótesis laminares poliméricas de PTFEe en cuanto a formación adherencial. La prótesis desprovista de enlaces covalentes (no crosslink) mostró un comportamiento diferente debido a su rápida y paulatina biodegradación, generando una menor formación adherencial.

B) En situación intraperitoneal, tanto las prótesis biológicas (*crosslink*) como las poliméricas (PTFEe *Preclude*®) podrían ser válidas para procesos que impliquen reparación tisular.

C) En los implantes extraperitoneales, la integración tisular fue similar para las prótesis biológicas provistas de enlaces covalentes. La prótesis polimérica control sufrió encapsulación debido a su falta de porosidad. *Surgisis*® dio lugar a la regeneración de un neot Tejido provisto de una buena estructura de colágeno. El estudio mecánico mostró una buena resistencia a la rotura en todos los implantes realizados.

D) La situación intra o extraperitoneal del implante no influyó en su biodegradación, siendo similar en todos los materiales protésicos.

SUMMARY

The use of biomaterials both for tissue repair and as tissue substitutes has been constantly growing. The excellent biocompatibility of the biomaterials available to date has meant their practically generalized use for the treatment of certain diseases.

In search for the ideal prosthetic device, the biomaterial industry has designed materials derived from live tissues that offer benefits over the use of autologous tissues and lack many of their disadvantages (longer surgery time and morbidity in the donor zone).

Such biological prosthetic materials represent an important advance since some show essential features such as their degradation and complete elimination in the host organism. Synthetic or inert prostheses lack this characteristic; they persist over the host's lifetime and sometimes give rise to inflammatory or foreign body reactions along with various postimplant complications. The gradual degradation of a bioprosthesis, or biomesh, will determine the formation in its place of a neotissue, which will in the long term completely replace the biomaterial. In ideal conditions, the goal is to achieve both the repair of the damaged site and the regeneration of an adequately organised tissue that favours angiogenesis and shows identical characteristics to those of the healthy tissue.

To manufacture these biomaterials, collagen is used and this collagen has to be treated by lyophilization to eliminate its cell component and leave behind only the cell matrix. Following purification, no immune response should be produced and the inflammatory reaction should be minimal.

The mechanical strength of a bioprosthesis will depend on the structure and the bonds of the collagen triple helix. In *in vivo* conditions, collagens are degraded by enzymes such as metalloproteases and even by microbes when there is bacterial contamination. Hence implants comprised of collagen fibres that are not strongly linked together tend to be rapidly absorbed and do not provide good tissue support. Ideally, bioprostheses should not undergo excessively rapid degradation and should remain stable until they gradually become incorporated in the host tissue. To achieve this, the bonds of the triple helix of collagen need to be effective. If this is not the case, the mechanical strength of the material will be compromised. A bioprosthesis thus acts as a support or scaffold to guide the tissue repair process. The success of repair will, in turn, depend on the balance between the processes of host tissue repair and implant degradation. For this purpose, some biomaterials are subjected to different processes that induce the formation of covalent bonds, or crosslinks, in the collagen molecule. This makes them more resistant to degradation by collagenases.

To date no experimental study has been designed to examine in detail the degradation of an implanted bioprosthesis at the different interfaces and its replacement with new well-organized host tissue.

The present thesis was designed to examine the response to the implant of a biomesh (crosslinked versus non crosslinked) at the intra- or extraperitoneal interface. The peritoneal interface was selected since biomeshes are being used

in current clinical practice to reconstruct the pelvic peritoneum following cancer surgery.

The working hypothesis for this thesis was:

Do biomeshes show different intraperitoneal and extraperitoneal behaviour to the laminar polymer meshes?

Does the biodegradation process experienced by these biological materials differ at the different interfaces?

These questions were experimentally addressed as described below.

The animal used was the New Zealand White rabbit weighing around 3,200 g. The biomaterials tested were crosslinked (Permacol[®], Collamend[®]) and non crosslinked (Surgisis[®]). As the control, we used a laminar ePTFE mesh (Preclude[®]).

All implants were the same size (3x3 cm).

For the intraperitoneal implants, the prosthetic materials were placed on the parietal peritoneum and fixed by placing four polypropylene sutures at the four corners. The extraperitoneal implants were fixed by running polypropylene suture over a partial defect created in the lateral wall of the abdomen. The fascia and outermost muscles were removed, leaving only the parietal peritoneal plane, over which the prosthetic material is placed.

Intraperitoneal implant behaviour was followed by sequential laparoscopy performed at 3, 7 and 14 days postimplant. This enabled us to monitor adhesion formation in a single animal at these time points. The study ended 90 days after the implant of the different biomaterials.

Extraperitoneal implants were examined at 14, 30 and 90 days.

Both the intra- and extraperitoneal implants were subjected to morphological (light microscopy and scanning electron microscopy) and immunohistochemical analysis. Mechanical resistance measurements were made in the extraperitoneal implants.

Adhesions to the intraperitoneal implants were similar for the crosslinked (Permacol® and Collamend®) and ePTFE meshes. The non crosslinked biomesh (Surgisis®) showed optimal behaviour in terms of avoiding adhesions due to its rapid biodegradation.

The rate of seroma in the extraperitoneal implants was significant. This variable was greater for the crosslinked than the non crosslinked and control ePTFE implants. Tissue integration was similar in the crosslink prostheses. After 30 days, these implants showed the presence of cells and angiogenesis in their interior. In the Surgisis® meshes, cell ingrowth was easy due to their multilaminar structure. At 90 days postimplant, this biomesh had been practically absorbed. The ePTFE implant became encapsulated and showed an intense inflammatory reaction in the first two weeks after implant.

The macrophage response was more intense for both the intra- and extraperitoneal crosslinked and polymer implants compared to Surgisis®. This behaviour was attributable to the biodegradation of the latter prosthesis. Hence, biodegradation was similar for the intra- and extraperitoneal crosslinked and non crosslinked biomeshes. The crosslinked biomeshes were not biodegraded whereas the non crosslinked meshes were reabsorbed but to a similar extent at the intraperitoneal and extraperitoneal interface.

Finally, our mechanical strength tests indicated a gradual increase in resistance to traction from 14 to 90 days in all the extraperitoneal implants.

In conclusion, the findings of this study indicate that:

A) Crosslinked biological meshes implanted in an intraperitoneal position showed similar behaviour in terms of adhesion formation to laminar polymer ePTFE meshes. Adhesion formation to the non crosslinked biomesh was reduced due to the rapid and steady biodegradation of this mesh.

B) When placed in an intraperitoneal position, both the biological (crosslinked) and polymer (PTFEe Preclude®) meshes were useful for tissue repair.

C) In the extraperitoneal implants, host tissue incorporation was similar for the crosslinked biomeshes. The polymer prosthesis became encapsulated

given its lack of pores. Surgisis® induced the generation of a neotissue including well-structured collagen. Good mechanical strength at the repair site was observed in all the implants.

D) The intra- or extraperitoneal location of the implant did not affect its biodegradation.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y EVOLUCIÓN DEL EMPLEO DE BIOMATERIALES EN REPARACIÓN HERNIARIA

El tratamiento de ciertas patologías de pared abdominal de gran prevalencia en clínica, como es el caso de la patología herniaria, requiere hoy en día del empleo de biomateriales. Estos implantes deben adaptarse e integrarse en el tejido circundante, actuando no solamente como un elemento de reparación sino también de refuerzo. En los últimos años la evolución en el empleo de estos materiales ha pasado de ser un tratamiento específicamente reparativo a ser un tratamiento preventivo (Bellón y cols. 2006; Bhangu y cols. 2013).

Los materiales artificiales y biológicos empleados en cirugía se engloban dentro del amplio campo de los *biomateriales*. Se considera que los mismos, son los materiales de origen natural o sintético, que tienen como finalidad conseguir una función específica en el organismo humano, reemplazando o reforzando parcial o totalmente los tejidos dañados (Williams 1990).

El incremento espectacular de la utilización de los biomateriales en la práctica médica de hoy en día, sobre todo en el ámbito de la Cirugía, ha ocasionado que hayan adquirido una importancia capital, en el desarrollo y evolución de las distintas técnicas quirúrgicas a nivel de todas sus especialidades. Se calcula que una de cada veinte personas en EE.UU. es portadora de un implante protésico.

La investigación acerca de los biomateriales exige equipos multidisciplinarios por la gran responsabilidad que conlleva su utilización. Es necesaria la colaboración de biólogos, químicos, ingenieros, histopatólogos y cirujanos para llevar a buen fin su empleo y los grandes beneficios que pueden aportar los mismos a la sociedad.

Los biomateriales proceden del ámbito de los polímeros sintéticos, metales, cerámicas y macromoléculas o polímeros naturales (biopolímeros), que se modifican, procesan o manufacturan para ser utilizados como dispositivos biomédicos en contacto con proteínas, células y tejidos (Smith 1991, Hench 1991).

El campo de aplicación de los biomateriales es quizá el más dinámico de todo el desarrollo tecnológico avanzado. Una de las múltiples aplicaciones en los que son empleados es para sustituir o reforzar defectos a nivel de la pared abdominal.

El auge tan importante que han adquirido en los últimos años para su empleo en la cirugía de la pared se ha debido a los trabajos del grupo de Lichstentein, y la teoría de la reparación "sin tensión" (Lichtenstein y cols. 1989). Esta teoría ya había sido referida por Usher y cols. en un trabajo publicado en 1960, en el que señalaba el beneficio de la utilización de prótesis en grandes defectos herniarios con la finalidad de evitar tensión a nivel de los tejidos.

Desde un punto de vista histórico las referencias más antiguas del tratamiento quirúrgico de las eventraciones datan de la época de Guy de

Chauliac en el siglo XIV recogidas en su obra *Chirurgica Magna*. Siguieron a estas, las primeras nociones fisiopatológicas de Ambrosie Paré a mediados del siglo XVII. El siglo XIX se caracteriza por una importante evolución de los conocimientos, que alcanza su apogeo a finales del mismo, con los múltiples procedimientos descritos entre los años 1880 y 1900, utilizando las autoplastias, los autoinjertos y las prótesis que permitían el tratamiento de pérdidas de sustancias mayores.

1.1.1 Autoplastias y autoinjertos

Las autoplastias o reparaciones autólogas se utilizaron durante muchos años como técnica ideal en la reparación de las eventraciones. Entre este tipo de técnicas destacan las descritas por Mayo en 1901, Judd en 1912, Welti y Eudel en 1941, Quenu y Perrotin en 1960, y Albanese en 1966, en las que se utilizaban tejidos musculares o aponeuróticos circundantes al defecto para repararlo. Los autoinjertos también se utilizaron en el tratamiento de las eventraciones para la reparación de la pérdida de sustancia parietal, utilizando injertos libres cutáneos, aponeuróticos e incluso osteomusculares.

Loewe en 1913 publicó un artículo donde describía el implante de piel a modo de aponeurosis. En 1914 Rehn demostró la utilidad de los injertos de piel desprovista de epidermis en la reparación de las eventraciones. Stengel en 1956

utilizó la piel sin epitelio como material plástico en la reparación de las eventraciones, utilizándola a modo de prótesis por encima de la aponeurosis.

Finalmente, Seror y cols. en 1965 publicaron una técnica en la que empleaban colgajos cutáneos de espesor parcial para la reparación de las eventraciones.

Dentro de los injertos aponeuróticos, los más empleados han sido los de fascia lata. Su empleo fue propuesto por McArthur en 1901. Gallie y Le Mesurier presentan los resultados de sus investigaciones experimentales en 1930, en las que utilizaron un procedimiento que más adelante fue conocido como la técnica de Burton (1959), reforzando la pared abdominal con autoinjertos intraperitoneales de esta fascia. Todos estos procedimientos fueron utilizados en su época con mucho entusiasmo, quedando posteriormente desplazados con la adquisición de otras técnicas nuevas de reconstrucción de la pared abdominal. Hamilton en 1968 describe su experiencia de 21 años con autoplastias empleando fascia, inclinándose por el uso de esta solo en determinados casos poco favorables para el cierre por solapado aponeurótico o el uso de prótesis.

Debido a los inconvenientes de algunas técnicas de autoinjerto mencionadas anteriormente, surge la necesidad de restituir las pérdidas de sustancia de la pared con algún material protésico.

1.1.2 Materiales protésicos

La necesidad de encontrar materiales que pueda sustituir tejidos del cuerpo humano se planteó desde la antigüedad. En este sentido se cree que fueron los griegos los primeros en utilizar algún material en la reparación de los defectos herniarios. Probablemente Heliodoro utilizaba celulosa procedente del algodón o del lino para favorecer la formación de la cicatriz. Las primeras publicaciones que hacen referencia a la utilización de prótesis aparecen a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX.

a) Prótesis metálicas

Las primeras prótesis utilizadas en la reparación de las hernias fueron las metálicas y de ellas, las inicialmente documentadas en la literatura médica fueron las filigranas de plata.

En 1894, Phelps colocó rollos de alambre en el piso del conducto inguinal aproximando las capas de la pared abdominal sobre ellos, y dejando que la reacción de cuerpo extraño y la fibrosis reforzaran la pared. Tras el éxito de esta intervención, se siguieron desarrollando modelos de prótesis de plata. El cirujano alemán Goepel (1900) creó una filigrana de alambre de plata, que se convirtió en la primera malla protésica utilizada en la reparación herniaria.

Las primeras publicaciones en la literatura médica estadounidense sobre esta técnica aparecen con Meyer (1902) y Bartlett (1903), quienes compararon

distintos tipos de filigrana de plata con redes de alambre, encontrando que las primeras eran mucho más eficaces en la reparación (Figura 1).

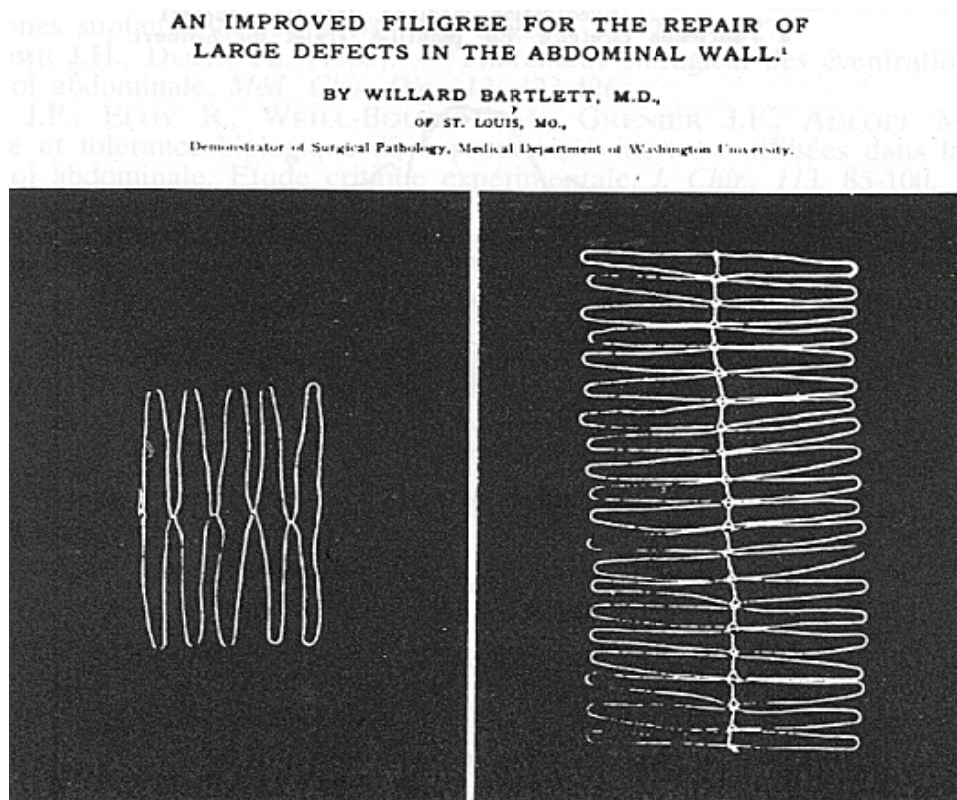


Figura 1. Publicación de Bartlett W sobre las prótesis de plata (tomado de Bendavid R et al. Abdominal Wall Hernias. Principles and management. Springer 2001).

Las filigranas de plata han sido el material de prótesis que más tiempo se ha utilizado. Alcanza su máximo desarrollo cuando Ball (1958) describió una serie de 5 000 casos con una técnica que consistía en colocar una de estas mallas en el espacio preperitoneal cubriendo todo el piso posterior de la ingle.

Obtuvo muy buenos resultados, ya que solo aparecieron dos recurrencias. Sin embargo, su uso se fue reemplazado por la gasa de tantalio.

Aunque desde 1940 se utiliza el tantalio para empleo general en Cirugía, no fue hasta después de las publicaciones de Throckmorton (1948), Koontz y Kimberly (1948), Douglas (1948) y Lam y cols. (1948) cuando se hizo popular. Es un elemento que posee una gran fuerza tensil, ductibilidad y maleabilidad, que permite obtener un alambre fino y ser tejido en gasa. En el ámbito quirúrgico, se utilizaba una malla de 50x50 (50 filamentos por 2.54 cm en ambas direcciones) que se podía esterilizar en autoclave (Figura 2).

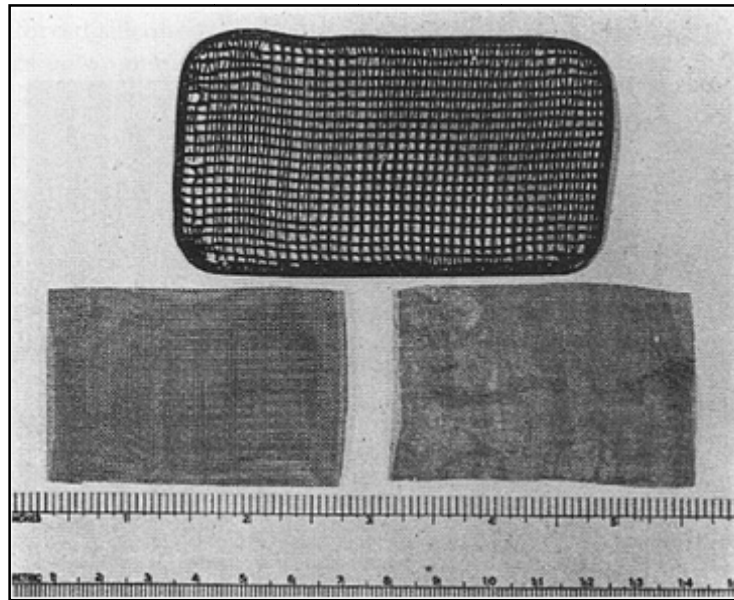


Figura 2. Prótesis confeccionadas con Tantalio, comparadas con prótesis confeccionadas con plata (tomado de Bendavid R et al. Abdominal Wall Hernias. Principles and management. Springer 2001).

Estas publicaciones estaban referidas a estudios en hernias inguinales e incisionales, y documentaron la proliferación hacia el interior de tejido fibroso que se incorporaba a la malla de tantalio infiltrándola y rodeándola por completo, formando una gruesa pared en la zona de la hernia previa. Hecho de vital importancia para la buena integración de la prótesis en el tejido circundante, aunque a largo plazo se producía rotura de la prótesis y hernia recurrente (Flynn y cols. 1951, Burton 1959, Adler y Firme 1957). Sin embargo, presentaba una buena resistencia a la infección que no fue suficiente para que

siguiera manteniendo su interés, y su uso se abandonó a favor de la prótesis de acero inoxidable. En 1952, Babcock comenzó a aplicar este material en las reparaciones de hernia y defectos de la pared torácica. Preston y Richards en 1973, Mathieson y James en 1975 revisaron numerosos casos durante un periodo de vigilancia largo y constataron su buena respuesta en casos de infección.

En 1986, Validire y cols. publicaron un conjunto de 150 casos de hernias incisionales grandes de abdomen, reparadas por medio de aproximación fascial y refuerzo con malla de acero inoxidable. Aplicaron un colgajo de la vaina del recto anterior para reparar la hernia, y luego colocaron la malla de acero inoxidable anteriormente al tejido para reforzar el defecto creado por el colgajo. Consiguieron una tasa de buenos resultados primarios del 90 % y de buenos resultados secundarios de más del 95 % en casos difíciles de reparar, durante una vigilancia promedio de 4 años. La malla de acero inoxidable fino templado tiene características que le permiten todavía ser una prótesis quirúrgica viable, en especial cuando hay infección.

b) Prótesis no metálicas

En 1959, Koontz y Kimberly señalaron la necesidad de encontrar un material no metálico ni absorbible, que se pudiera emplear para suturas y para prótesis y que no causase problemas en caso de infección. En este sentido, dirigieron sus investigaciones, realizando pruebas en perros con numerosas telas en condiciones sépticas y asépticas.

En ausencia de infección, la tela de Orlon fue la que tuvo un mejor comportamiento, con mejor infiltración por fibroblastos y un resultado final más favorable que cualquiera de los otros materiales. Hubo también buena infiltración de fibroblastos en la tela de Dacron, en la fibra de vidrio y en la malla de nailon, aunque no tuvieron la resistencia de la tela de Orlon. Sin embargo, ninguno de estos materiales soportó la infección y por lo general, el material implantado infectado se halló flotando en la cavidad de un absceso en las semanas siguientes a la implantación.

Narat y Khedroo en 1952 comunicaron sus resultados con la tela de celulosa regenerada inerte biológicamente, Fortisan®. La implantaron en perros junto con el tantalio o malla de acero y concluyeron que esta tela sería como un entretejido eficaz para el crecimiento del tejido conectivo, además de ser fácil de manipular y tener un coste aceptable.

En 1959, Koontz y Kimberly hallaron que cuando hay infección, la tela de Fortisan® se convierte en un cuerpo extraño que enrolla en el seno de un absceso o bien causa la formación persistente de una fístula. Nunca se volvió clínicamente útil para la reparación de hernias.

La esponja de polivinilo (Ivalon®) es un polímero de alcohol polivinílico, con formaldehído, en el cual se sopla aire a través de plástico líquido para formar una "esponja" sólida de color blanco, sin olor ni sabor, que si se deja secar, se vuelve firme y rígida y puede ser cortada en hojas para uso quirúrgico. En el primer decenio, más o menos después de su uso inicial, el Ivalon® fue utilizado para casi cualquier aplicación quirúrgica factible. Los estudios que aparecieron

con posterioridad indicaban que su comportamiento no era satisfactorio en presencia de infección, por lo que su uso se abandonó (Abrahams y Jonassen 1957, Adler y Darby 1960).

Una técnica que utilizaba suturas de Nylon para tejer o suturar el piso de la ingle para reparar hernias, con una malla de Nylon, fue publicada por Moloney y cols. en 1958 y 10 años más tarde comunicó una tasa de recurrencias menor del 1% en 253 reparaciones, con un seguimiento de más de cinco años.

Doran y cols. publicaron en 1961 sus resultados en la reparación de 313 hernias inguinales empleando prótesis de Nylon con diferente grosor de hebra y cercanía de las suturas entre sí. Encontraron que la tasa de sepsis era directamente proporcional al grosor de la malla, hasta el punto de que las mallas gruesas alcanzaban una tasa de sepsis de hasta el 53 %, que las hacía intolerables. Por otra parte, solo la malla mediana tenía un porcentaje aceptable de recurrencias (Figura 3).

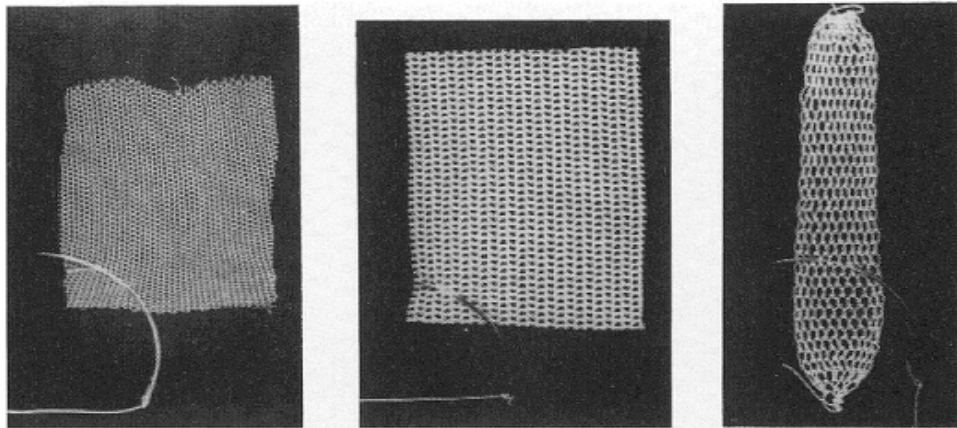


Figura 3. Prótesis de Nylon (tomado de Bendavid R et al. Abdominal Wall Hernias. Principles and management. Springer 2001).

En experimentos de Koontz y Kimberly (1959) con malla de nailon se demostró que, en ausencia de infección, la malla puede tener excelente infiltración de tejido fibroso y formar una pared abdominal resistente; sin embargo, en muchos casos la infiltración no fue activa ni la reparación final tan resistente como en perros, en los cuales se utilizó malla de tantalio. Sus datos demostraron también que la malla de nailon de todos los tipos era poco fiable en caso de infección. Adler y Firme (1957) señalaron que el nailon perdía su potencia tensil y se deterioraba cuando era implantado en tejidos, mientras que Ludington y Woodward (1959) demostraron que el nailon pierde el 80 % de su resistencia debido a hidrólisis y desnaturalización química *in vivo*.

El Silastic® es un polímero largo de átomos de silicón que forman un sólido anudado. Se introdujo como material protésico en Cirugía Pediátrica, para la corrección de defectos grandes de la pared abdominal debidos a onfalocele y gastrosquisis en neonatos. Tras los buenos resultados en estas intervenciones, en las que se observó una buena reacción tisular por parte del huésped con buena infiltración de fibroblastos sin células inflamatorias, condujeron a Linn y Vargas (1973) a investigar si la respuesta de tejido fibroso era lo bastante fuerte como para soportar la reparación del defecto de la pared abdominal después de retirar la prótesis de Silastic®. Luego de una fase experimental satisfactoria, se procedió a su colocación en 9 pacientes con hernias ventrales de gran tamaño o recurrentes. Los resultados fueron esperanzadores, ya que solo uno de ellos presentó recurrencias, a los 21 meses. En el resto, se observó reparación de la hernia por una reacción fibrosa alrededor del Silastic® con la creación de un nuevo tejido fibroso con una distribución lineal de fibroblastos. A pesar de sus buenos resultados, su uso no se extendió y quedó confinado solo a las reparaciones de defectos congénitos de la pared abdominal en Cirugía Pediátrica.

1.2. BIOMATERIALES ACTUALES DE TIPO POLIMÉRICO

Los tres biomateriales de tipo polimérico que históricamente han constituido, desde los primeros momentos de su empleo, un importante avance

en la reparación de los defectos de pared abdominal y que son empleados todavía hoy en día son:

- a) La prótesis de poliéster, Dacron® (Mersilene®)
- b) La prótesis de polipropileno (Marlex®)
- c) La prótesis de PTFEe (Soft TissuePatch®; MycroMesh®; DualMesh®)

a) Prótesis de poliéster – Dacron® - (Mersilene®)

A partir de 1956 empezó a usarse tela de Dacron® comercial en la reparación de hernias inguinales y ventrales. El primer trabajo, realizado por Wolstenholme (1956) ya dio resultados alentadores al cicatrizar las heridas de sus pacientes de sin grandes complicaciones.

En una revisión en 1975, Stoppa y cols. destacaron la utilidad de la prótesis de Dacron® para la reparación de hernias recurrentes y gigantes, señalando que cuando se coloca adecuadamente en el espacio preperitoneal, la prótesis actúa como una fascia endoabdominal artificial no reabsorbible, lo que hace que la pared abdominal tenga de manera instantánea y definitiva resistencia. En 1991, Wantz en corroboró los buenos resultados con este material. La prótesis de Dacron® fue la primera prótesis no metálica con amplio uso clínico, aunque su empleo ha disminuido a medida que se fue popularizando la malla de polipropileno.

b) Polipropileno (Marlex®)

La prótesis de polipropileno (PP), comercializada bajo el nombre de Marlex® fue introducida por Usher en la reparación herniaria a finales de los años 50. Presentaba grandes ventajas frente a las mallas metálicas utilizadas en la época. Era más flexible y se insertaba fácilmente en un defecto de cualquier tamaño, sin fragmentarse, como ocurría con las mallas metálicas, y además parecía ser más resistente a la infección. En 1960, este mismo autor (Usher y cols. 1960), realizó un trabajo en el que colocaba la prótesis a modo de puente en la pared abdominal, obteniendo muy buenos resultados a lo que a la tasa de recidivas se refiere (10,2% en hernias incisionales y un 5,9% en inguinales).

Debido a sus ventajas, su uso se extendió rápidamente. En 1962, Usher introdujo una versión mejorada del Marlex® con una red tejida de fibra de monofilamento de polipropileno, utilizada en un principio como sutura, y que todavía se comercializa con el nombre de prótesis de Marlex®.

En 1976 ya se la consideraba la mejor prótesis sintética disponible para la reparación de la hernia, con una muy buena respuesta en presencia de infección.

Todos los datos positivos obtenidos con esta prótesis llevaron a Peacock, en 1989, a concluir que debía abandonarse el concepto de reparación de hernias inguinales directas mediante la aproximación de los tejidos con suturas, y sustituirse por la aplicación de un parche que permita el empleo de anestésicos locales y evite la tensión de los tejidos reparados. Estas conclusiones fueron publicadas en febrero de 1989 en *The American Journal of Surgery*, en el mismo número en el que Lichtenstein y cols. informaron de sus buenos resultados con

una prótesis de Marlex® en la reparación de 1 000 pacientes con hernia inguinal. Realizó una reparación primaria utilizando la prótesis a modo de puente, suturada al ligamento inguinal lateralmente y a la aponeurosis del recto y al tendón conjunto por arriba.

Ya en los años noventa, diversos autores desarrollaron técnicas para reparar grandes hernias incisionales con conservación del peritoneo entre los órganos y la prótesis. Los resultados fueron satisfactorios respecto a las recurrencias, y aunque en un pequeño porcentaje se presentó infección, no fue necesario retirar ninguna de las prótesis (Molloy y cols. 1991, Matapurkar y cols. 1991, Liakakos y cols. 1994).

Las prótesis de polipropileno han ido sufriendo cambios, siempre partiendo de la prótesis clásica (Marlex®). Uno de los objetivos de investigación, ha sido valorar la cantidad de material implantado. Para ello, se han diseñado prótesis reticulares de tipo híbrido (Klosterhalfen y cols. 2005), en las cuales hay componentes absorbibles y no absorbibles. Estas prótesis híbridas permiten una buena integración tisular, con la ventaja de que parte del material es absorbido por el tejido receptor. La primera prótesis híbrida lanzada al mercado fue Ultrapro®. Estudios mecánicos realizados de forma experimental (Bellón y cols. 2007) demostraron la buena respuesta mecánica frente a implantes de polipropileno convencional.

También se ha tenido en cuenta, en los nuevos diseños realizados con polipropileno como parámetro fundamental, el tamaño del poro, y otros aspectos como el diámetro de los filamentos y la distribución espacial de los

mismos. De esta forma se han clasificado las prótesis reticulares de polipropileno, en prótesis de alto o bajo peso, según el parámetro gr/m^2 que tengan.

Se consideran prótesis de alto peso o highweight (HW) aquellas que se sitúan por encima de $80 \text{ g}/\text{m}^2$ y de bajo peso o lightweight (LW), las que se encuentran por debajo de esta cifra. Algunos autores (Cobb y cols. 2005) incluyen un tercer tipo denominado de medio peso o medium weight (MW), entre los dos anteriores (Figura 4).

Las prótesis de LW han sido motivo en los últimos años de nuevos diseños con tamaños de poro variables. Algunos estudios prospectivos (O'Dwyer 2005, Conze y cols. 2005) han señalado una mayor incidencia de recidivas tras el empleo de prótesis LW, aunque con seguimientos muy cortos. Otros estudios retrospectivos clínicos (Schmidbauer y cols. 2005), por el contrario, han señalado las ventajas de las prótesis PP-LW.

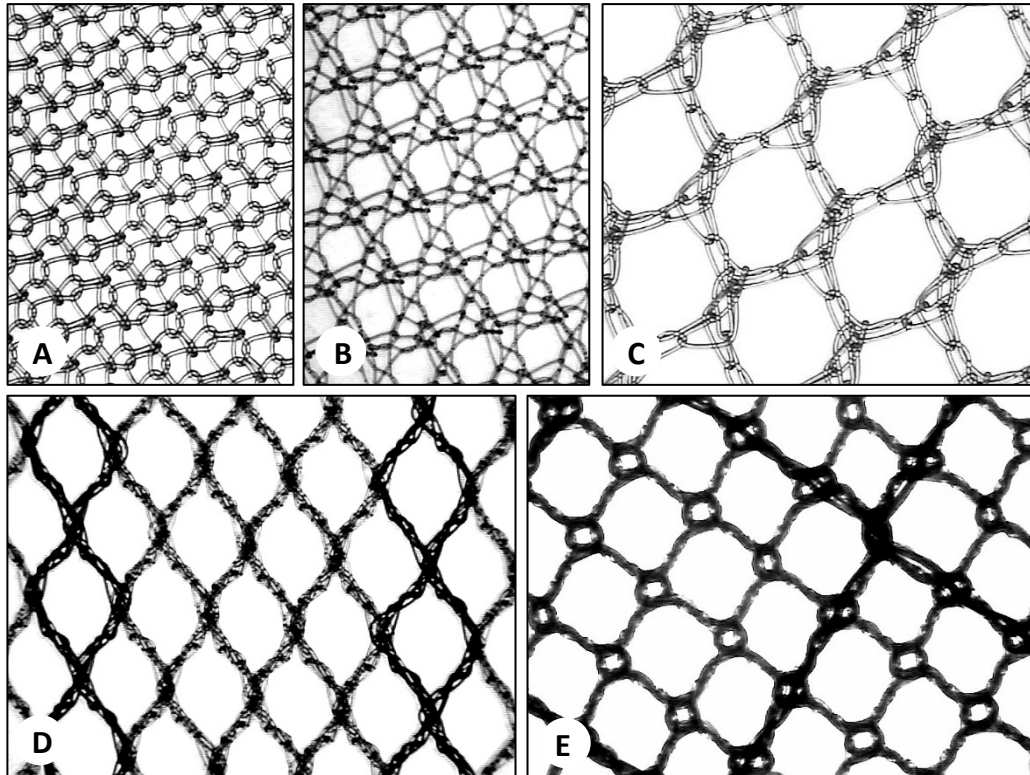


Figura 4. A) Prótesis de PP convencional (HW), Surgipro[®], con una densidad de 84 g/m² y pequeño tamaño de poro (0,26±0,03 mm²); B) Parietene[®] (LW), de 38 g/m² de densidad y un tamaño de poro de 1,15±0,05 mm²; C) Optilene elastic[®] (LW), con una densidad de 48 g/m² y amplio tamaño de poro (7,64±0,32 mm²); D) Prótesis parcialmente absorbible, Ultrapro[®] (LW), formada por polipropileno y filamentos de poliglecaprona-25 con una densidad de 28 g/m² y un tamaño de poro 3,45±0,19 mm²; E) Prótesis con filamentos absorbibles de poliglactina, Vypro II[®] (LW) con una densidad de 35 g/m² y un tamaño de poro de 4,04±0,54 mm².

Algo que hay que tener en cuenta es que a veces el peso protésico es independiente del tamaño del poro. Ello es debido a que hay prótesis con un diseño de poro pequeño, con una estructura espacial y un anudado o

entrecruzamiento simple y a su vez, un filamento fino que son LW por tener en su conjunto un peso en gr/m^2 bajo.

Este último aspecto es importante, ya que de acuerdo con la escuela alemana (Klinge 2007) consideramos que el tamaño de poro protésico es el principal parámetro para considerar a una prótesis como HW o LW. De esta manera, las prótesis HW tendrían un diseño con poro pequeño y las LW con poro amplio.

Las prótesis LW con poro pequeño son peculiares. Desde el punto de vista de la respuesta e integración tisular, muestran comportamientos como las de alto peso. Este hecho queda reflejado en un trabajo reciente de Weyhe y cols. 2006. Estos autores encuentran que las prótesis de LW no ofrecen ventajas con relación a las de HW. Ellos utilizan un tipo de prótesis calificado como LW con un poro muy pequeño. Encuentran en sus resultados que no hay ventajas entre estas prótesis de bajo peso con poro pequeño y las de alto peso, lo cual es lógico ya que la integración tisular depende prioritariamente de la porosidad de la prótesis.

La porosidad juega un papel trascendental en la integración tisular, manteniendo o no las características elásticas de la prótesis, previamente a ser implantadas.

En general, una de las finalidades de las prótesis de PP-LW, es la de disminuir la cantidad de cuerpo extraño residual que permanece a nivel de los tejidos receptores, después de los implantes. De esta forma se conseguiría una

menor reacción de cuerpo extraño final y un proceso reparativo generador de menos fibrosis en los tejidos receptores (Klinge y cols. 2002).

Otro de los objetivos es mantener la elasticidad del tejido receptor en el cual se coloca el biomaterial. La pared abdominal es dinámica y tiene un módulo de elasticidad determinado en cada individuo. Se ha podido objetivar en algunos casos en clínica, que después de un implante de PP de alto peso, el fenómeno de contracción es importante, en parte debido a la gran cantidad de cuerpo extraño que tienen estas prótesis. Ello provoca una sensación de “discomfort” en el paciente (Junge y cols. 2001).

Cuando se implantan prótesis tipo LW, se generan amplios puentes de colágeno que dado que, tienen que ocupar una mayor área de poro, son menos compactos que los que se generan con las prótesis de poro pequeño.

A corto plazo, Pascual y cols. 2008 demostraron que empleando prótesis de LW se consigue una colagenización similar que en las de HW, incluyendo incluso en el estudio, prótesis parcialmente absorbibles.

En un estudio a largo plazo, Pascual y cols. 2012 comunicaron resultados similares en cuanto a comportamiento entre prótesis de alta y baja densidad, concluyendo que el tejido receptor modulaba e igualaba los resultados mecánicos entre ambos tipos de materiales protésicos. Estos resultados se correlacionan con los encontrados en la clínica y referidos por algunos autores respecto al comportamiento de las prótesis de baja densidad en la reparación de hernias incisionales (Berrevoet y cols. 2010).

Probablemente las recidivas encontradas en algunos trabajos clínicos tras los implantes de prótesis LW sea debido a que la zona de fijación al tejido receptor tiene que sobrepasar ampliamente los bordes del defecto. La mayoría de las recidivas, al igual que ocurre con las prótesis clásicas de PP, se presentan en la periferia del implante. Al ser las prótesis de amplio poro, la sutura de anclaje debe ser cuidadosamente realizada con el fin de evitar problemas de desinserción. Una de las precauciones técnicas que hay que tener después de implantar estas prótesis es colocar siempre la misma, sobrepasando ampliamente los márgenes del defecto.

c) Politetrafluoroetileno expandido (PTFEe)

En 1963, Oshige describió un proceso para expandir el *politetrafluoroetileno*, que ya se había utilizado con anterioridad, reteniendo su microestructura con mejor resistencia mecánica. Esta técnica fue refinada por Gore (1976) y aplicada clínicamente en prótesis vasculares. Posteriormente a este uso, fue radicalmente expandido para proporcionar un material en hojas que pudiera ser utilizado para reparar hernias y otros defectos de tejidos blandos. Se le denominó *Soft Tissue Patch*® (STP), y se introdujo por primera vez en clínica en 1983.

Respecto a sus características, al igual que el PTFE, el PTFEe es inerte en los tejidos y provoca escasa respuesta a cuerpo extraño por parte del huésped. El STP es fabricado en hojas de numerosos calibres y con grosor de 1 o 2 mm. El parche de PTFEe está compuesto por nudos de PTFE en forma de columnas que están conectadas por fibrillas finas de PTFE, con un ángulo multidireccional de las

fibrillas en la superficie, lo que imparte propiedades de resistencia equilibradas al parche en todas direcciones. La longitud promedio internodal de las fibrillas, es decir, el tamaño del microporo, es de 20 a 25 μm y esta estructura porosa única proporciona un biomaterial flexible, blando y muy manejable, que no se deshilacha y que permite la infiltración celular y la incorporación de tejido en el parche. Se ha demostrado que el PTFEe tiene una resistencia tensil de material adecuado para su uso clínico seguro y, con métodos de prueba industriales, se probó que es más poderoso que la malla de Marlex® o Mersilene® y equivalente a estos materiales, en términos de resistencia de retención de la sutura.

Posteriormente se han comercializado algunas variaciones de *STP*. En una variante (*MicroMesh*®) se incorporan macroporos esparcidos a intervalos regulares durante todo el parche microporoso estándar, para facilitar una integración más rápida entre el tejido y la prótesis. La segunda variante (*DualMesh*®) incorpora dos superficies en un biomaterial, una no porosa destinada a impedir la formación de adherencias y la otra, con una superficie de microporo estándar en el lado opuesto para permitir la incorporación de tejido. Esta última, ha sido modificada recientemente, de carácter rugoso con el fin de conseguir una mejor integración (Figura 5).

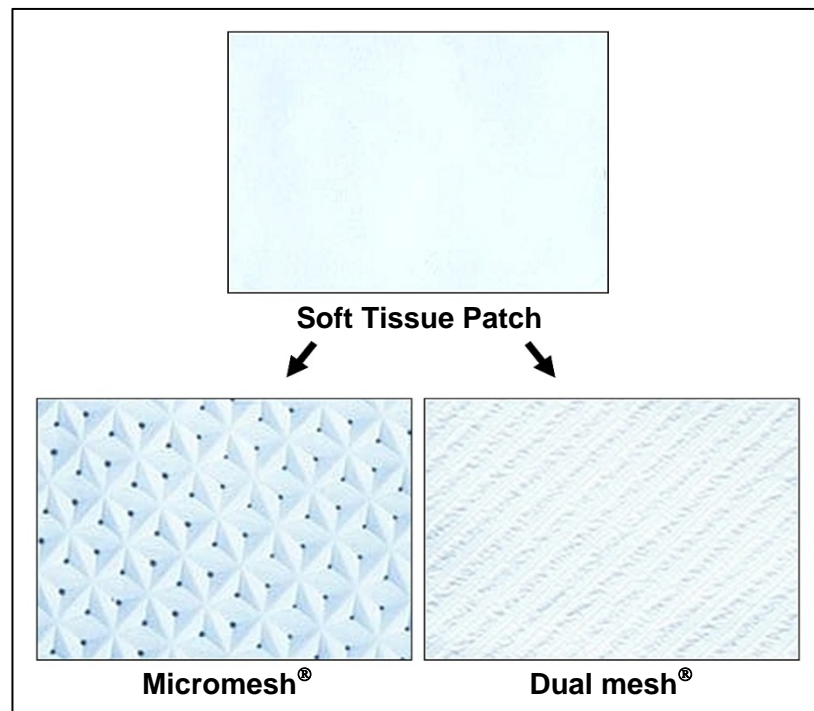


Figura 5. Modificaciones en la estructura de las prótesis de PTFEe.

A partir de 1985 aparecieron los primeros trabajos clínicos con este material y todos destacaron los buenos resultados a corto y largo plazo, sin apenas recurrencias, infecciones ni complicaciones quirúrgicas, concluyendo que el material protésico era totalmente tolerado por el cuerpo humano (Brown y cols. 1985, Pairolero y Arnold 1986, Bauer y cols. 1987). Suponía un gran avance, ya que presentaba un menor índice de adherencias (que hasta entonces había supuesto uno de los mayores problemas en la utilización de los materiales disponibles) y una buena integración prótesis-tejido con la presencia de una capa

continua de células mesoteliales sobre la vertiente peritoneal de la prótesis ya en la cuarta semana postimplante en ratas (Law y Ellis 1988).

DeBord y cols. en 1992 publicaron un estudio con 62 pacientes con hernias incisionales grandes sometidos a reparación protésica con *STP*, presentando una recidiva de un 12,9%.

En 1993, Berliner informó de su experiencia con 350 hernias inguinales reparadas con una prótesis de PTFEe para una reparación sin tensión, bajo anestesia local en cirugía ambulatoria. Con una vigilancia promedio de 41.8 meses hubo cuatro recurrencias (1,1 %). La infección del injerto fue insignificante (0,29 %), aunque una fístula persistente requirió de la eliminación del parche.

En 1997, Bellón y cols. publicaron su experiencia en la reparación de grandes hernias incisionales con una prótesis de PTFEe tipo *Soft-Tissue-Patch* en 38 pacientes. Tras un seguimiento entre 18 y 72 meses, se refieren tres recurrencias (7,8 %) y un episodio de obstrucción intestinal postimplante.

El PTFEe también ha sido utilizado de manera satisfactoria por Georgiades y Bauer como un método de cierre temporal de la pared abdominal. Su estudio realizado en 1993, utilizó una prótesis de PTFEe, con o sin cremallera, para entrar repetidas veces en la cavidad abdominal en casos muy contaminados. La ausencia de adherencias intestinales y la naturaleza impermeable de este biomaterial de nuevo lo hacían ventajoso frente a otras prótesis.

Una innovación importante en los materiales de PTFEe fue el pretratamiento de estos con elementos como la plata y la clorhexidrina que impiden la adherencia bacteriana en los primeros momentos. La última

generación de prótesis de PTFEe, concretamente la forma *DualMesh® Plus®*, es portadora de este pretratamiento.

Recientemente, y generada con PTFE no expandido, ha surgido una prótesis de tipo reticular, de mediana densidad (70 gr/m².), denominada *Infini mesh®*. Esta protésis ha sido ensayada de forma experimental en reparación de defectos tisulares, mostrando un comportamiento similar a las prótesis de polipropileno de baja densidad (Pascual y cols. 2013). En estudios mecánicos, ha mostrado un buen comportamiento con relación a módulos de elasticidad (Hernández-Gascón y cols. 2012).

1.2.1 Prótesis absorbibles

Un epígrafe al margen de las prótesis de tipo polimérico no absorbibles está constituido por las prótesis manufacturadas con materiales absorbibles como las de ácido poliglicólico (*Dexon®* B.Braun-Dexon, Alemania) y de poliglactina 910 (*Vicryl®*, Ethicon, USA).

Estas prótesis han sido elaboradas como consecuencia de la utilización satisfactoria de estas fibras sintéticas como material de sutura lentamente absorbible.

La prótesis de *Dexon®* está formada por fibras trenzadas de ácido poliglicólico, se constituye así una red protésica blanda, elástica y distensible que es biodegradable y se absorbe de modo gradual en un periodo aproximado de 90 días. Por otra parte, la prótesis de *Vicryl®* es una tela fina tejida apretadamente que es flexible, aunque no elástica y comparte propiedades físicas y

biodegradables semejantes a la prótesis de *Dexon*[®]. Estos dos biomateriales son absorbidos y no se deben utilizar como prótesis única para reparación de hernias abdominales.

Entre los materiales de última generación totalmente absorbibles tenemos en el momento actual una prótesis polimérica de tipo laminar denominada *Bio A*[®], compuesta por ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno (PGA: TMC). Esta prótesis diseñada para refuerzo tisular tiene una degradación completa a seis meses. Los componentes poliméricos de esta prótesis son bien conocidos desde el punto de vista de su biocompatibilidad ya que han sido utilizados en el campo de las suturas. A pesar de ello, los estudios existentes en la actualidad son de tipo experimental, realizados bien *in vitro* (Orenstein y cols. 2010) o bien *in vivo* reparando defectos tisulares (Pascual y cols. 2012; Peeters y cols. 2013). En la práctica clínica la experiencia es escasa y con seguimientos de los pacientes a muy corto plazo (Efthimiou y cols 2011, Burgess y cols 2011, Negro y cols. 2012).

1.2.2 Prótesis compuestas

Para reunir en una sola prótesis las buenas propiedades de las prótesis reticulares y laminares, surgieron las prótesis compuestas también denominadas, prótesis “duales” o de “doble capa” o según la terminología anglosajona, prótesis “composite”. De esta forma podríamos conseguir las tres cualidades básicas de un implante que de acuerdo con Schein y cols. (1995) deberían ser: buena

integración tisular, buen comportamiento a nivel peritoneal y buena resistencia mecánica postimplante.

Estas prótesis compuestas sirven para la reparación de defectos herniarios grandes, en los que básicamente hay que reconstruir la pared abdominal y en los cuales no hay prácticamente soporte de tejido, teniendo que quedar las prótesis ubicadas en contacto con el peritoneo visceral. Las prótesis tipo compuesto o composite han abierto un amplio abanico de posibilidades en la reparación de defectos grandes.

Por ello, el objetivo primordial de estas prótesis es mejorar el comportamiento en relación con la interfaz visceral. Además con ellas se trata de evitar la aparición de algunas complicaciones como la aparición de cuadros de obstrucción intestinal y/o fístula entero-cutánea, generada la mayor parte de las veces por el contacto entre el intestino y el material protésico.

Las prótesis composite tienen dos componentes: uno de ellos puede ser el biomaterial principal (primer componente), al que se puede añadir otro, que cumpla la función específica que no puede lograr el primero (segundo componente). De esta forma, el diseño de estas prótesis va dirigido a que el biomaterial que constituye el primer componente asuma el papel de integración tisular, y el segundo componente sea el que quede ubicado en contacto directo con el peritoneo visceral y module el comportamiento a nivel de esta interfaz. Ambos componentes suelen estar unidos mediante pegamentos acrílicos, termosellado e incluso sutura.

Los biomateriales que forman el primer componente suelen ser prótesis de tipo reticular, bien PP o poliéster (PO). El segundo componente suele ser de tipo laminar, absorbible o no absorbible.

Debido a las características de este segundo componente, se habla de prótesis con “barreras físicas y/o químicas” (Alponat y cols, 1997, Bellón y cols. 2005). Las primeras serían aquellas en las que el segundo componente sería no absorbible y las segundas, en las que este segundo componente sería absorbible.

Diversos estudios experimentales han empleado este tipo de prótesis. Así Walker y cols. (1993) realizan un trabajo de investigación en conejos en el que implantan, en un defecto parietal de la pared anterior del abdomen, una prótesis de PP y en contacto con el peritoneo visceral, una prótesis de PTFEe (Soft tissue patch®). Con ello obtienen una disminución del número de adherencias en dicha interfase.

Amid y cols. (1994) obtienen los mejores resultados de inhibición de formación de adherencias con la combinación de una malla de PP y una lámina de Silastic® o bien con una lámina de PP. Lo que demuestra a nuestro entender que aun combinando el mismo biomaterial (PP con PP), si el que queda ubicado en contacto con las asas intestinales es laminar, no se producen adherencias y la interfase es correcta.

En un trabajo similar, Amid y cols. (1995) llega a las mismas conclusiones, interponiendo los mismos biomateriales como barrera, es decir, una lámina de PP o bien de Silastic®.

Bendavid (1997) publicó un trabajo clínico realizado en 30 pacientes, empleando un composite con dos biomateriales, PP y PTFEe, con excelentes

resultados, sin observar problemas de obstrucción intestinal ni fistulización intestinal. en seis años de seguimiento clínico

Bellón y cols. (1997) ensayaron un composite formado por una prótesis de PP y una lámina de PTFEe (Preclude Dura-Substitute®), obteniendo la formación de un neoperitoneo perfectamente estructurado, con una ausencia casi total de adherencias.

Otros autores han ensayado las prótesis de poliglactina en combinación con PP o PO. En estos casos el comportamiento fue dispar. Así, algunos autores (Soler y cols. 1993) no encontraron diferencias entre controles y prótesis compuestas y otros (Porter 1995), hallaron una significativa disminución de la formación de adherencias.

En el momento actual existen varias prótesis en forma de composites para ser implantadas en clínica humana:

Parietex composite® (Sofradim, Francia) es una prótesis con dos componentes, uno de PO y el otro, es un film de colágeno/polietilenglicol/glicerol absorbible (gl). El primero de ellos tiene como objetivo la integración tisular y el segundo, modular la interfaz peritoneal.

Composix® (Bard, Davol Inc, USA) es una doble prótesis de PP, y una prótesis de PTFEe. Ambos biomateriales están unidos por calor. Esta última está destinada a ser colocada en la interfaz peritoneal.

Sepramesh® (Genzyme, USA) es una prótesis compuesta por PP y ácido hialurónico (hy). Este último queda en contacto en la interfaz peritoneal y sufre una degradación a las cuatro semanas del implante.

Proceed® (Ethicon, J&J Somerville, NJ, USA) es una prótesis compuesta formada por una lámina reticular parcialmente absorbible de PP y polyglecaprone-25, cubierta en ambas caras por una lámina absorbible de polidioxanona (PDS). En la vertiente peritoneal, el PDS además se encuentra recubierto por una capa absorbible a corto plazo, de celulosa oxidada (ORC).

Algunas de estas prótesis han sufrido modificaciones tanto en la parte integradora como en la correspondiente al componente de barrera.

Entre las prótesis compuestas de última generación tenemos:

Ventralight® (Bard, Davol Inc, USA) es una prótesis formada por PP y una barrera absorbible de ácido poliglicólico (PEG).

Physiomes® (Ethicon J&J, Somerville, NJ, USA) está formada por PP y polyglecaprona 25, unidas por bandas de PDS. Esta prótesis está constituida por dos láminas en ambas vertientes (peritoneal y extraperitoneal).

Entre las modificaciones más importantes en estas prótesis esta la inclusión de elementos biodegradables en la vertiente integradora, mientras que la barrera peritoneal es totalmente biodegradable. El objetivo último después de reparar un defecto total de la pared abdominal, es conseguir una buena adaptación del material al tejido receptor sin cambiar las propiedades del mismo (Konerding y cols. 2012).

1.3. PRÓTESIS NATURALES O BIOLÓGICAS

En la búsqueda de la prótesis ideal, la industria de los biomateriales ha desarrollado prótesis derivadas de tejidos vivos procedentes de animales (xenoinjertos) o humanos (aloinjertos), que supuestamente ofrecerían reparaciones similares a las realizadas con tejidos autólogos. Estos materiales son las denominadas bioprótesis o prótesis biológicas, elaboradas con colágenos desnaturalizados y acelulares. Estas prótesis representan un importante avance ya que algunas de ellas poseen como característica fundamental, la degradación y eliminación completa dentro del organismo receptor (Badylak y cols. 1998, Abraham y cols. 2000).

El objetivo de estos biomateriales es conseguir además de la reparación, la regeneración tisular. De tal manera que, una vez implantados, estimulen elementos de la matriz extracelular del receptor, favorezcan la angiogénesis e incluso impliquen a los factores de crecimiento en la creación de una neopared abdominal. En condiciones ideales, la misión es llegar a conseguir no solo la reparación de la zona, sino la regeneración tisular, consiguiendo características similares al tejido sano (Menon y cols. 2003).

Para alcanzar este último fin, el proceso de degradación/regeneración es necesario que esté controlado. Este control se consigue pretratando las bioprótesis con diferentes sustancias (glutaraldehído, hexametildilsocianato, etc.) que consiguen la estabilidad de estos materiales en un medio en el que las diferentes colagenasas pueden degradarlas. En 1975, Oliver y cols. demostraron que al crear enlaces covalentes dentro de la molécula de colágeno se estabiliza la estructura haciéndola más resistente a la acción de estas colagenasas. Se crean

así enlaces tipo crosslink que hacen sólida la estructura en triple hélice del colágeno, impidiendo su rápida degradación (Liang y cols. 2004).

Se ha podido comprobar que el proceso de crosslink va a alterar la estructura de la matriz extracelular y puede con ello retrasar la infiltración celular y el potencial remodelado de la matriz (Butler 2006).

1.3.1 Clasificación de las prótesis biológicas

Algunos efectos adversos tales como fibrosis, infecciones y fístulas, que pueden surgir con la utilización quirúrgica de las mallas abdominales sintéticas, ha llevado a investigar materiales alternativos con el fin de lograr la reparación lo más correcta posible, incluso en campos contaminados. Las prótesis biológicas pretenden ofrecer una solución a este problema.

Su concepto, es proporcionar un andamio temporal de colágeno/matriz extracelular, sobre el que las estirpes celulares del organismo receptor puedan depositar tejido conjuntivo de nueva formación a medida que el soporte es eliminado del organismo. La naturaleza biológica de estos productos les permite ser más resistente a las infecciones que las prótesis de origen sintético.

Varias prótesis biológicas están actualmente disponibles en el mercado. Su clasificación se basa principalmente en la especie de origen animal (xenogénico) o humano (alogénico), en la procedencia del tipo de matriz tisular

(dermis, pericardio, submucosa intestinal) y en la presencia o ausencia de enlaces entre las moléculas de colágeno (crosslinking) (Tabla I).

Bioprótesis	Especie de origen	Fuente	Entrecruzamiento	Esterilización
Alloderm	Humano	Dermis	No	-
Surgisis	Porcino	SIS	No	Óxido de etileno
Tutopatch	Bovino	Pericardio	No	Radiación γ
Permacol	Porcino	Dermis	Di-isocianato	Radiación γ
Periguard	Bovino	Pericardio	Glutaraldehído	Alcohol
SurgiMend	Bovino fetal	Dermis	No	Óxido de etileno
Veritas	Bovino	Pericardio	No	Radiación electrónica
Xenmatrix	Porcino	Dermis	No	Radiación electrónica
Collamend	Porcino	Dermis	EDAC	Óxido de etileno
Strattice	Porcino	Dermis	No	Radiación electrónica

(EDAC = 1 etil 3 carbodiamida hidroclocloruro). Modificado de Harth and Rosen.2009

Tabla I. Principales prótesis biológicas, alogénicas y xenogénicas, comercialmente disponibles, utilizadas en la reparación de defectos en pared abdominal.

1.3.2 Bioprótesis alogénicas

Matriz Dérmica Humana

Dentro de este grupo de prótesis biológicas derivadas de matriz dérmica humana, sin duda, la más utilizada para la reparación de defectos de pared abdominal es AlloDerm[®], si bien existen otras en el mercado como AllomaxTM[®] o FlexHD[®], también indicadas para el tratamiento de defectos de pared abdominal.

Alloderm[®] es una prótesis acelular, desprovista de crosslink, derivada de la dermis de donantes humanos. La dermis, tras un proceso de separación de la epidermis, pasa por un tratamiento de decelularización con desoxicolato de sodio que al mismo tiempo elimina los antígenos de los complejos mayores de histocompatibilidad de clase I y II. Posteriormente, esta matriz acelular es liofilizada siendo el resultado final un resistente biomaterial constituido por una matriz extracelular intacta compuesta por colágeno, elastina y laminina.

Alloderm[®] lleva utilizándose durante 20 años como sustituto de tejidos para injertos de piel en quemados (Wainwright y cols. 1996). También ha sido destinado a otros múltiples usos, como la reparación de defectos en cirugía plástica (Sclafani y cols. 2001) y otorrinolaringología (Fishman y cols. 2005). Su utilización para la reconstrucción de la pared abdominal es relativamente reciente. Actualmente es empleado en la reparación de defectos herniarios en pared abdominal (Hirsch 2004, Buinewicz y Rosen 2004, Kish y cols. 2005), en

aquellos pacientes susceptibles de presentar complicaciones tras el implante de prótesis sintéticas. Algunos autores (Jin y cols. 2007) han descrito su preocupación por la laxitud del material y su capacidad de estiramiento a lo largo del tiempo, con el desarrollo de eventraciones o pseudorecurrencias.

Diversos estudios experimentales han comprobado el comportamiento biológico de Alloderm® en modelos animales. Conocer el comportamiento a largo plazo de esta matriz es importante para conocer el tiempo que precisan las colagenasas para degradar el implante, y si en ese tiempo los procesos de remodelación tisular van a ser capaces de proporcionar la suficiente resistencia mecánica a la reparación. Varios grupos de investigación han utilizado este tipo de prótesis para reparar defectos totales en pared abdominal de conejo (Menon y cols. 2003) y cerdos de Yucatán (Silverman y cols. 2004), donde no encontraron recurrencias ni adherencias intraabdominales, pero sí neoangiogénesis incipiente del tejido neoformado y existencia de poblaciones de fibroblastos y células mediadoras de la respuesta inflamatoria, así como una resistencia biomecánica óptima. El grupo de Milburn y cols. (2008) diseñó un experimento en un medio de contaminación bacteriana en un modelo de conejo con el que demostraron que Alloderm® resistía la infección de la herida quirúrgica causada por *S. aureus* sin comprometer la reparación abdominal.

Alloderm® ha sido comparado con bioprótesis porcinas derivadas de intestino (Surgisis®) en un modelo de defecto del músculo recto abdominal en rata (Rice y cols. 2010), mostrando índices similares de depósito y organización de colágeno, pero menor neovascularización a 30 y 60 días.

Estudios recientes (Melman y cols. 2011, Deeken y cols. 2011), realizados también en defectos totales de pared abdominal de minipigs, utilizando bioprótesis provistas y desprovistas de crosslink, han demostrado un comportamiento mecánico similar de Alloderm® a otras prótesis biológicas. Si bien se ha podido comprobar que el entrecruzamiento va a condicionar, a corto plazo, determinadas características histológicas tales como la neovascularización e infiltración celular.

La mayor parte de los estudios clínicos de reconstrucción abdominal basados en Alloderm® son análisis retrospectivos de diferentes casos.

Butler y cols. (2005) realizaron un estudio con 13 pacientes con complicaciones relacionadas con prótesis sintéticas, y emplearon este material para realizar la reparación musculofascial. Tras un seguimiento medio de 6,4 meses, los autores no evidenciaron signos de recidiva o infección y concluyeron que Alloderm® constituye una alternativa segura en este grupo de pacientes.

Para la reparación de las hernias incisionales, se ha combinado la técnica de separación de componentes con el refuerzo de láminas Alloderm® en un intento por disminuir el índice de recurrencias (Kolker y cols 2005), mostrando con sus óptimos resultados que esta técnica se debería considerar para la reparación de las hernias ventrales complejas y recurrentes.

En el manejo de los defectos contaminados de pared abdominal, cuando se utiliza Alloderm®, el grupo de Schuster y cols. (2006) demostraron que una herida abierta en el postoperatorio aumentaba significativamente las probabilidades de recurrencia herniaria.

Kim y cols. (2006), trataron 29 casos con Alloderm® donde el 45 % de los pacientes desarrollaron complicaciones de herida quirúrgica (hematoma, infección superficial e infección profunda) y se objetivaron 3 recidivas.

Otros autores (Jin y cols 2007, Espinosa de los Monteros y cols. 2007), han demostrado un descenso significativo de la tasa de recurrencia cuando se añadía Alloderm® en la reparación primaria fascial. Sin embargo, Bellows y cols. (2007) en una serie de 20 casos encontraron un 55 % de complicaciones tras el implante de esta bioprótesis. En 2008, Moya y cols. concluyeron que la reparación de la pared abdominal con matriz dérmica acelular humana evolucionaba hacia la laxitud, por lo que aunque es una alternativa segura para la reconstrucción de grandes defectos abdominales con tasas bajas de infección y fistulización, está asociada a un elevado riesgo de recidiva.

El grupo de Lin y cols. (2009) reconocía tres factores principales que contribuían significativamente a la tasa de recurrencia: el sexo femenino, un índice de masa corporal por encima de la media y la reparación de una hernia recurrente. Presentaron un análisis retrospectivo de 144 reconstrucciones abdominales en el que la tasa de recurrencia e infección fue del 27,1 %.

Un estudio retrospectivo reciente (Shah y cols. 2011) ha mostrado índices de recurrencia y retirada en Alloderm® similares a los sustitutos porcinos no provistos de crosslink. Otro estudio retrospectivo (Sailes y cols. 2011), de 10 años de duración, utilizando Pe, Alloderm® y PP, muestra cómo los diferentes materiales se incorporaron de forma selectiva para reforzar los defectos abdominales y cómo el índice de recurrencias en todos los tipos de malla analizados es similar. Sin embargo, la prótesis de PP mostraba una mayor

incidencia de seroma e infección postoperatoria respecto a las diferentes bioprótesis.

1.3.3 Bioprótesis xenogénicas

Matriz Dérmica Porcina

La mayoría de prótesis biológicas que se encuentran actualmente en el mercado son derivadas de dermis porcina. Estas prótesis se obtienen luego de retirar la grasa de la piel y someterla a distintos procesos para conseguir una prótesis de colágeno acelular. El análisis estructural e inmunohistológico de las prótesis ha demostrado la analogía existente entre la matriz dérmica porcina y humana lo que sustentan su posible utilización como sustituto protésico (Liangpeng y cols. 2009).

Entre las prótesis derivadas de colágeno dérmico porcino provistas de crosslink, la más estudiada en la literatura para la reparación abdominal es el Pe, aunque existen otras como el Coll con la que también se han realizado estudios experimentales y clínicos. Entre las prótesis no crosslink, se encuentra Xenmatrix® y Strattice® (St), esta última de reciente incorporación al mercado de las bioprótesis.

Pe es una prótesis biológica formada principalmente por colágeno porcino provista de crosslink, tratada con hexametildilsocianato (HMDI) que mantiene los enlaces en la molécula de colágeno, lo que ayuda a la estabilidad y

la hace resistente al efecto de la degradación enzimática mediado por metaloproteinasas (Harper 2001). Este proceso contribuye a que su remodelado se haya retrasado en el tejido del huésped, proporcionando una resistencia adicional. Zheng y cols. (2004) han demostrado que esta bioprótesis tiene valores de resistencia a la rotura similares a los del PP a los 90 días del implante.

Coll es una lámina estéril de colágeno dérmico acelular de origen porcino. La prótesis es procesada para eliminar todos los elementos celulares y conservar las fibras de elastina. La dermis es químicamente tratada con 1-etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida para evitar una rápida degradación enzimática por las colagenasas.

St, pertenece a una nueva generación de bioprótesis acelulares porcinas derivadas de dermis, que son procesadas sin crosslink químicos y en las cuales el antígeno de galactosa-alfa1, 3, que es la mayor causa de la respuesta inmune asociada con xenoinjertos acelulares, ha sido enzimáticamente eliminado (Connor y cols. 2009, Sandor y cols. 2008). Cuando se implanta en defectos de hernia ventral en primates no humanos, St no provoca respuesta inmune xenogénica (Sandor y cols. 2008).

Varios son los estudios experimentales que intentan dilucidar el comportamiento de estas prótesis porcinas. Diferentes investigaciones sobre la biocompatibilidad, inmunogenicidad, integración tisular y tasa de degradación son capaces de explicar las posibles ventajas de estas prótesis sobre las sintéticas.

En 2005, Kaleya (2005) evaluó la formación de adherencias tras el implante intraperitoneal de Pe y PP en ratas, comprobando que la bioprótesis

inducía una significativa disminución de adherencias y una favorable respuesta celular respecto al PP.

Estudios *in vitro* (Orenstein y cols. 2010) han demostrado que las células mononucleares humanas son activadas por las bioprótesis porcinas y son las provistas de crosslink (Coll y Pe) las que inducen una mayor expresión de citoquinas en comparación con las no crosslink (St y SIS). Los autores han relacionado este hecho con los métodos de procesamiento y/o el grado de entrecruzamiento del colágeno.

En 2007, Gaertner y cols. (2007) compararon Pe y Alloderm® con dos bioprótesis de pericardio bovino, mostrando que Permacol® proporcionaba una reparación fuerte y duradera con menor riesgo de complicaciones infecciosas o ulceraciones cutáneas.

Un año después, Petter-Puchner y cols. (2008) estudiaron la biocompatibilidad del Pe en un modelo de hernia incisional en rata, observando una fuerte reacción inflamatoria local con reacción a cuerpo extraño y una integración muy pobre tras tres meses del implante. Estudios recientes (Mulier y cols. 2011), también desarrollados en rata, utilizando Pe y St, han demostrado que los materiales provistos de crosslink pueden ser más duraderos en el proceso de remodelación como sugiere un incremento del adelgazamiento y debilitamiento del St a largo plazo.

El grupo de Butler y cols. (2010) ha publicado un trabajo experimental en cobaya, en el que comparan prótesis provistas (Coll) o no (St) de crosslink, afirmando que estas últimas permiten una rápida infiltración tisular y vascular, mostrando ventajas clínicas para la reconstrucción abdominal.

También ha sido evaluado, en un modelo porcino (Jenkins y cols. 2010, Jenkins y cols. 2011), el beneficio de la existencia de fenestraciones en prótesis de Coll, concluyendo que favorecen la integración tisular y disminuyen las áreas de adhesión cuando son colocadas intraperitonealmente.

No existen en la literatura muchos estudios clínicos de larga duración que investiguen la utilización de las prótesis derivadas de colágeno en la cirugía electiva de la reparación herniaria. En el momento actual, estas prótesis se erigen como el “gold standard” en el contexto de la reparación de defectos abdominales contaminados, donde la reparación con prótesis sintéticas está contraindicada.

En el año 2006, Parker y cols. publicaron una serie de nueve casos en los que empleaban Pe, para la reparación de defectos abdominales complicados, objetivando una única recurrencia. Los autores llegaron a la conclusión de que Pe es una alternativa segura y aceptable para reparar defectos abdominales complejos.

La serie de Shaikh y cols. (2007), incluía a veinte pacientes con defectos abdominales. Tras un seguimiento medio de 18 meses, siete pacientes desarrollaron algún tipo de complicación y se observaron tres recurrencias.

El grupo de Catena y cols. (2007), publicaron un estudio prospectivo de siete pacientes en campos contaminados con Pe. Tras un seguimiento medio de menos de un año, no observaron recidivas ni complicaciones infecciosas en ningún paciente.

Hsu y cols. (2009) presentaron la mayor serie de casos en los que se emplea Pe para reparar hernias incisionales. Entre las complicaciones, se

presentó un caso de dehiscencia cutánea superficial, cuatro pacientes desarrollaron seroma y se observaron tres casos de recidiva.

Con el empleo de Coll los estudios clínicos son todavía más escasos. En un estudio retrospectivo (Chavarriaga y cols. 2010), 18 pacientes fueron sometidos a reconstrucción de la pared abdominal para solucionar defectos complejos. Los resultados mostraron que la encapsulación del material era un problema importante en los casos de infección de la herida que requirió la retirada del injerto. La recurrencia y dehiscencia del injerto fueron los mayores problemas en campos quirúrgicos no comprometidos.

St ha comenzado a utilizarse en clínica, considerándose una prometedora nueva matriz para la reparación de hernias ventrales, especialmente en campos potencialmente contaminados (Parra y cols. 2011). En un estudio retrospectivo de 58 pacientes implantados con diversas prótesis biológicas se ha demostrado que las porcinas provistas de crosslink (Coll/Pe) muestran mayores índices de infección y retirada de la prótesis, y que la recurrencia y retirada protésica eran similares en las porcinas no crosslink (SIS/St) y en Alloderm®.

Matriz de Submucosa Intestinal Porcina

Dentro de este grupo de prótesis biológicas derivadas de submucosa intestinal porcina, sin duda la más conocida y más ampliamente utilizada a nivel de pared abdominal es SIS.

Esta prótesis es de origen natural, derivada de la submucosa del intestino delgado de cerdo, que mantiene intacta la matriz extracelular. Una vez aislada la submucosa es tratada con ácido peracético que elimina el componente celular. Un constructo de ocho de estas láminas tridimensionales apiladas, es sometido a vacío de compresión, dando lugar a la bioprótesis definitiva. SIS está formado principalmente por colágenos fibrilares de los tipos I, III y IV, aunque también contiene glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas, importantes en los procesos de reparación tisular (Hodde y cols. 1996). Algunos autores (Zheng y cols. 2005), utilizando técnicas de microscopía óptica, han podido comprobar la existencia de núcleos celulares entre las fibras de colágeno y vasos sanguíneos con contenido hemático, lo que podría repercutir en posibles reacciones de rechazo xenogénicas.

SIS no está provisto de crosslink, por eso, una vez implantado se absorbe gradualmente en un periodo de entre 60-90 días (Hiles y cols. 1995, McPherson y cols. 1998), al mismo tiempo que es reemplazado por un tejido de nueva formación vascularizado y derivado del huésped, que llega a organizarse de forma similar a la estructura tisular original, manteniendo la adecuada resistencia a la tracción.

Los estudios experimentales publicados han analizado ampliamente la incorporación tisular del SIS tras su implante en distintos modelos animales.

En un trabajo en roedores, Prevel y cols. (1995), crearon defectos musculofasciales en la pared abdominal para la reconstrucción con SIS. No se observaron herniaciones a corto plazo y se determinó una respuesta inflamatoria

aguda a la semana que fue disminuyendo en intensidad hasta los 3 meses, cuando el SIS se encontraba totalmente integrado en el tejido.

Clarke y cols. (1996), en un modelo experimental en perro, mostraron cómo la lámina de SIS, progresivamente, era sustituida por tejido conectivo denso y ordenado en dirección de la fascia adyacente. A las cuatro semanas la lámina de SIS fue completamente remplazada por el tejido del huésped.

Tras reparar un defecto de pared de espesor total con SIS en 40 perros, el grupo de Badylak y cols. (2001), observó una disminución de la resistencia hasta el décimo día, para luego, ir aumentando progresivamente hasta doblar la fuerza tras 24 meses de implante. El mismo grupo (Badylak y cols. 2002) analizó la respuesta morfológica en la reparación de pared tras dos años de implante con SIS y Perigard®, en rata y perro, mostrando mayor respuesta inflamatoria en SIS, a corto plazo, frente a mallas sintéticas y una mayor organización tisular a las 3 semanas.

SIS también se ha empleado experimentalmente en el cierre temporal abdominal (Bellón y cols. 2005), frente a prótesis compuestas de diseño propio (PL-PU99), en defectos de espesor total en la pared anterior del abdomen de conejos Nueva Zelanda. En el estudio SIS inducía la formación de mayor número de adherencias y un mesotelio de menor espesor, organización y consistencia. Kostantinovic y cols. (2005), en un modelo de roedor, mostraron que los implantes de SIS inducían una mayor formación adherencial y mayor organización del colágeno a los 90 días que el PP. La fuerza tensil era menor a los 30 días postimplante en el grupo de SIS, equiparándose a la de PP a los 90 días. Otros grupos (Trabuco y cols. 2007) también han valorado la fuerza tensil de la

reparación con SIS en un modelo de hernia ventral en rata, mostrando que la respuesta del huésped no afecta a la fuerza tensil de los distintos materiales.

Comparando SIS y Pe en la reparación de hernias de la pared abdominal en rata, Ayubi y cols. (2008) pudieron demostrar que SIS era superior en términos de fuerza tensil del implante e incorporación al tejido.

Estudios recientes (Rice y cols. 2010) han comparado SIS con Alloderm® en un modelo en rata, mostrando índices similares de depósito y organización de colágeno y mayor angiogénesis en las bioprótesis porcinas. La resistencia a la tracción resultó ser similar a las prótesis sintéticas tras la incorporación del tejido en las bioprótesis.

Se ha utilizado SIS para la reparación de tejidos en una gran variedad de localizaciones clínicas, como los injertos vasculares periféricos (Badylak y cols. 1994), la reparación de estructuras tendinosas (Badylak y cols. 1995, Hodde y cols. 1997), hernias paraesofágicas (Oelschlager y cols. 2003), heridas dérmicas crónicas (Badylak y cols. 2001) y en el tracto urinario para la construcción de neovejigas (Knapp y cols. 1994, Kropp y cols. 1995 y 1996). Varios son los estudios clínicos que proponen a las bioprótesis de SIS como el material de elección en defectos abdominales, si bien hay que tener en cuenta que la mayoría de ellos se centran en campos contaminados y tienen periodos de seguimiento bastante cortos.

El grupo de Franklin y cols. (2002, 2004 y 2008) es quizá uno de los que más experiencia tiene en la aplicación de SIS en ese tipo de defectos. En un periodo de seis años han publicado tres trabajos que resumen su experiencia con 116 pacientes en defectos herniarios incisionales, umbilicales, inguinales,

femorales o paraestomales que cumplían el criterio de infección o potencial contaminación del lecho. Se observaron un total de 7 recurrencias, 11 seromas y 10 pacientes que referían dolor moderado. Todos los implantes excepto uno, se encontraban perfectamente integrados en el tejido, concluyendo que el empleo de submucosa intestinal porcina es una alternativa segura para la reparación herniaria en campos infectados o potencialmente contaminados, con mínima recurrencia y con resultados satisfactorios en el seguimiento a largo plazo.

En 2004, Ueno y cols. presentaron su serie de casos de manejo de defectos abdominales infectados o potencialmente contaminados, formado por 20 pacientes con hernias ventrales o inguinales con contaminación bacteriana. Estos autores refieren una tasa de complicaciones en el postoperatorio temprano que llegaba al 50 % y una tasa de recurrencia del 30 % tras un seguimiento medio de 15 meses.

Helton y cols. (2005) concluyeron que el índice de complicaciones dependía del grado de contaminación del defecto. Realizaron la reparación de 53 hernias ventrales abdominales en un seguimiento de 2 años, mostrando la ausencia de complicaciones en cirugía limpia y un 17 % de recidivas herniarias en heridas sucias.

La submucosa intestinal porcina ha sido comparada con prótesis sintéticas en el contexto de la reparación de hernias inguinales primarias no complicadas (Puccio y cols. 2005). Tras un seguimiento medio de un año, no se observaron recurrencias ni infecciones de heridas. La molestia y dolor postoperatorio y el tiempo de recuperación fue menor en el grupo de SIS.

La seguridad y eficacia de SIS también ha sido demostrada en pacientes inmunocomprometidos (Catena y cols. 2005), sin observarse complicaciones, recurrencias o infecciones de heridas.

Gupta y cols. (2006) publicaron su experiencia con dos de las bioprótesis más utilizadas, SIS y Alloderm®. En un periodo de tres años, los autores implantaron SIS en 41 pacientes y Alloderm® en 33 para la reparación de hernias ventrales. Alloderm® mostraba un mayor índice de recidivas (8/33) y un mayor grado de diástasis y abultamiento en la zona de la reparación (15/33).

La aplicación de SIS en el tratamiento de la hernia inguinal mediante abordaje laparoscópico también ha sido evaluada (Agresta y Bedin. 2008). Tras un seguimiento medio de más de dos años, los autores no detectaron ningún caso de rechazo o infección de prótesis, recomendando el empleo de la misma en pacientes de alto riesgo de desarrollar complicaciones de prótesis, pacientes deportistas y en pacientes jóvenes donde exista el riesgo de dejar un cuerpo extraño por un largo periodo.

En uno de los más recientes estudios clínicos retrospectivos con diversas prótesis biológicas (Shah y cols. 2011), las prótesis porcinas provistas de crosslink presentaron mayores índices de infección y retirada de las mismas que las porcinas no crosslink, entre las que se incluía el SIS.

Matriz Pericárdica Bovina

Incluidas dentro de este grupo de prótesis biológicas, existen algunas provistas de crosslink como es el caso del PeriGuard® y otras que carecen de enlaces entre las moléculas de colágeno como Tutomesh® y Veritas®.

Tutomes® es una malla biológica de colágeno, no provista de crosslink, que se elabora a partir de pericardio de ternera tratado por el sistema Tutoplast® (sistema de preservación patentado). El proceso elimina todos los elementos celulares y todas las proteínas distintas al colágeno, dando lugar a un material biológico totalmente inerte, sin posibilidad de rechazo inmunológico. Según indican los fabricantes, no tiene ningún riesgo para la transmisión de virus o priones. El injerto consiste en tejido conjuntivo colágeno con fibras entrelazadas en tres dimensiones, que tiene una fuerza mecánica multidireccional, y puede ser implantado sin importar la dirección del injerto. Mantiene la resistencia mecánica y elasticidad de los tejidos nativos, mientras que proporciona la estructura básica para apoyar el reemplazo y remodelación por tejido endógeno nuevo. Está indicado para su uso en cirugía general, ginecológica, cardíaca y plástica, como en la reparación de las estructuras del pericardio, las deficiencias de los tejidos blandos, prolapso rectal y vaginal y las hernias (incluyendo diafragmática, femoral, incisional, lumbar, inguinal, paracolostómica, y umbilicales). También ha sido utilizado para la reconstrucción del suelo pélvico (Cavallaro y cols. 2010).

Existe poca bibliografía acerca de la utilización de este tipo de bioprótesis en pared abdominal. Un trabajo experimental de Kapan y cols. (2003) sobre defectos totales de pared abdominal de rata, muestra que el pericardio bovino y el PTFE presentan una reacción mínima de cuerpo extraño y una adecuada resistencia mecánica tras dos semanas de implante. Algunos trabajos clínicos (Harth y Rosen. 2009), realizados con una gran variedad de xenoinjertos, incluidos aquellos derivados de pericardio bovino, han demostrado que

independientemente de su procedencia, las bioprótesis provistas de crosslink, mostraban los efectos adversos más importantes tales como insuficiencia aguda mecánica, desintegración de la malla y pobre integración protésica. El grupo italiano de Cavallaro y cols. (2010) describe su experiencia clínica a largo plazo utilizando Tutomesh® en defectos abdominales complejos contaminados, mostrando ausencia de recurrencias.

Otro tipo similar de bioprótesis derivada de pericardio bovino desprovista de crosslink es Veritas®, la cual ha sido examinada en modelos animales porcinos de reparación herniaria, dando los mayores índices de remodelación en comparación con otros materiales no provistos de entrecruzamiento, sin verse comprometidas la resistencia y rigidez de la zona reparada. En un estudio clínico (Limpert y cols. 2009) esta bioprótesis fue utilizada para reparar hernias ventrales primarias o recurrentes en 30 pacientes con contaminación o fallo del material protésico, mostrando un índice de recurrencia del 19 %. Otros autores (Gaertner y cols. 2007) han demostrado, en modelos animales, que este tipo de prótesis experimenta pérdida de la capacidad de resistencia a la tracción a lo largo del tiempo, en comparación con otras bioprótesis.

Dentro de este grupo de bioprótesis derivadas de pericardio bovino existe una última denominada PeriGuard®, que a diferencia de las anteriores está sometida a un proceso de crosslink con glutaraldehído que estabiliza la unión entre las fibras de colágeno. También ha sido empleada por el grupo de Matthews en trabajos recientes (Melman y cols., 2011; Deeken y cols. 2011), demostrando que a largo plazo este tipo de prótesis presenta un comportamiento similar a las desprovistas de crosslink, con similares índices de

infiltración celular y neovascularización. Modelos herniarios experimentales en rata (Petter-Puchner y cols. 2008), han podido comprobar que PeriGuard® es más susceptible a la infección y ulceración cutánea que otras prótesis biológicas.

1.4. RESPUESTA TISULAR AL IMPLANTE DE BIOMATERIALES EN PARED ABDOMINAL

Un requisito necesario para la aplicación de los biomateriales es que su implante no debe provocar reacciones negativas o efectos que alteren sensiblemente el sistema biológico, tanto a nivel local como sistémico, esto es, el material no puede ser tóxico, carcinogénico, o mutagénico (Helmas y Tweden 1995), es decir, tienen que ser biocompatibles.

La biocompatibilidad de un material se define como la capacidad que tiene el mismo para realizar su función con una apropiada respuesta del receptor.

Las ideas clásicas sobre biocompatibilidad siempre se han referido básicamente a los efectos de los diferentes biomateriales sobre el huésped o receptor, pero excluyen posibles interferencias del sistema biológico del propio receptor sobre dicho biomaterial. La zona del implante del material protésico tiene que estar en perfectas condiciones, para evitar cualquier interferencia, por ejemplo, la presencia de gérmenes puede provocar el rechazo por parte del organismo receptor del biomaterial, aun siendo el mismo totalmente biocompatible. Los fenómenos que pueden producirse a nivel de la interfaz entre

los biomateriales y el medio que los rodea, constituye uno de los aspectos de mayor actividad en investigación tanto básica como clínica, pero debido a su complejidad los avances producidos no han sido hasta el momento actual espectaculares. Ello debido probablemente a que el comportamiento del biomaterial y el del medio circundante es dinámico, es decir, evoluciona con el tiempo de implantación.

En general, los acontecimientos iniciales postimplante se realizan a través de una reacción inflamatoria. Es fundamentalmente bioquímica y va seguida de una respuesta celular que tiene como objetivo iniciar el fenómeno de cicatrización. Además, hay una reacción por parte del organismo receptor contra el biomaterial, cuya finalidad es eliminarlo o aislarlo mediante encapsulación.

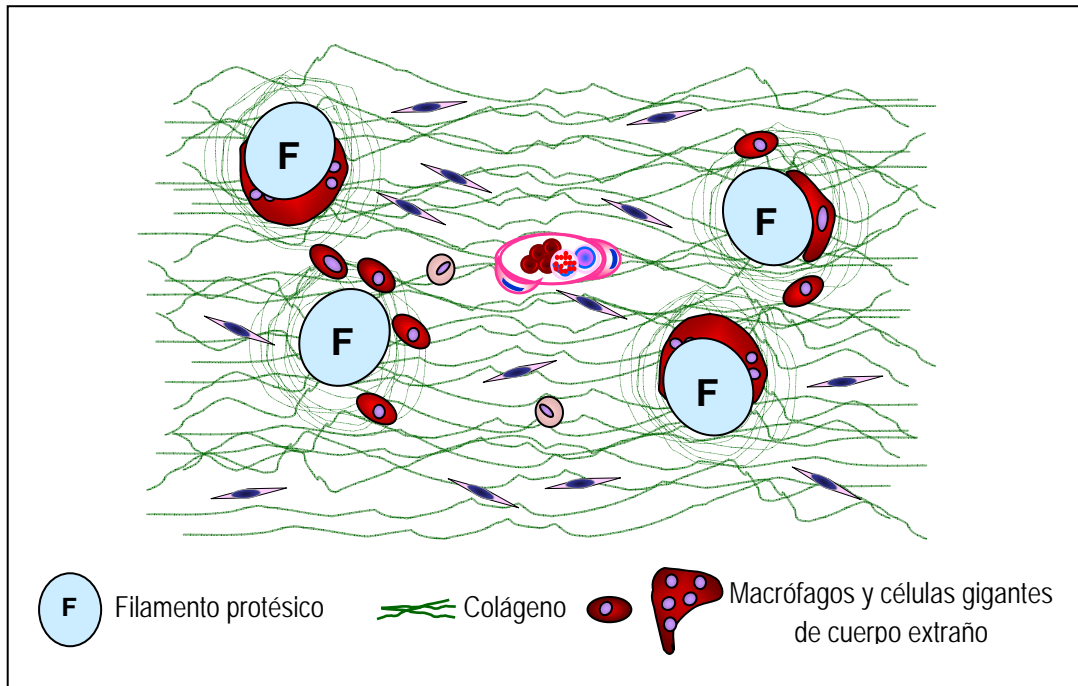


Figura 6. Representación esquemática del proceso de cicatrización en las prótesis.

Existen interacciones celulares después del implante de biomateriales. En los mecanismos normales de reparación tisular, los leucocitos polimorfonucleares especialmente neutrófilos, son las primeras células que acuden al lugar del implante (Figura 6). Tras adherirse al endotelio vascular, salen de los capilares a través de las uniones endoteliales emigrando hasta el lugar de la lesión. Este fenómeno dura 24-48 h. El papel que ejercen estas células es la fagocitosis, eliminando a través de este mecanismo pequeños restos celulares, bacterias y material del implante. Acompañando a los neutrófilos, aunque en menor cantidad es posible observar eosinófilos, cuyo papel fagocítico es menor.

Ambas estirpes leucocitarias son la primera línea defensiva ante un material extraño. En segunda línea los monocitos acuden al lugar del implante

Estos sufren una serie de transformaciones morfológicas y bioquímicas que se definen como monocitos activados o monocitos-macrófago. Tales células muestran numerosas vesículas lisosómicas y cuerpos residuales, lo cual indica una gran actividad fagocítica y secretora de numerosas citocinas y factores de crecimiento que mediarán en el proceso reparativo. En ciertas formas de inflamación crónica y como respuesta a algunos biomateriales, los macrófagos se agrupan en pequeñas colonias, asumiendo una forma poligonal, adquiriendo la denominación de células epitelioides, de citoplasma claro y vacuolado. En otras ocasiones, los macrófagos optan por fusionar sus citoplasmas y convertirse en células multinucleadas o células gigantes de cuerpo extraño que se sitúan en las inmediaciones del biomaterial. La vida media de estas células es de algunos días y su presencia sugiere la existencia de inflamación crónica ante un material extraño.

La valoración de la respuesta macrofágica de los implantes a lo largo del tiempo nos permite conocer el comportamiento del biomaterial y su tolerancia por el organismo. Así en implantes efectuados en pared abdominal parece existir un mismo patrón de comportamiento macrofágico con independencia del tipo de biomaterial empleado (Bellón y cols. 1994, 1995). Además, los macrófagos secretan factores de crecimiento que estimulan la migración de fibroblastos, células epiteliales y endoteliales hacia la lesión (Whal y cols. 1989). Se ha demostrado la existencia de un factor de crecimiento derivado del monocito-macrófago (MDFG) en los fluidos recogidos de heridas experimentales, que tiene

propiedades inmunológicas y biológicas similares al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Dvonch y cols. 1992).

Actualmente se distinguen diferentes fenotipos de macrófagos, los cuales juegan un papel importante no solamente en la reparación, sino también en el proceso de remodelación tisular, especialmente cuando se implantan biomateriales (Adamson 2009). Existen dos tipos de macrófagos, el M1 o “activado clásicamente” (respuesta ante presencia bacteriana), productores de citocinas proinflamatorias, y los M2 o “activados alternativamente” que son activados por varias interleucinas (IL) como IL-4, IL-10, y IL-13, con intensa actividad fagocítica. Los M2 a su vez se han subdividido en M2 a, b y c, dependiendo de las señales activadoras y las características funcionales (Mantovani y cols. 2004).

La respuesta macrofágica que ocurre inmediatamente después de una agresión tisular posee predominantemente características de M1 (Deonarine y cols. 2007, Kigerl y cols. 2009) y está en relación directa con el proceso inflamatorio. La transición entre M1 y M2 sucede cuando remite el proceso inflamatorio y comienza el proceso de remodelación tisular (Deonarine y cols. 2007).

Aunque el papel de los M1 y M2 están ya bastante definidos, no lo están los subtipos de M2 (a, b y c).

El tipo celular que aparece tardíamente son los linfocitos, que participan en la respuesta inmune y en el proceso de fibroplasia al final del proceso inflamatorio.

El papel de los fibroblastos en el proceso de reparación es esencial. Estas células derivan en su mayoría de las células mesenquimales locales, especialmente las asociadas con la adventicia de los vasos sanguíneos.

En relación a la actuación de los fibroblastos, se pueden distinguir varias etapas:

a) Formación de tejido de granulación

Los fibroblastos a través de la producción de colágeno y de matriz extracelular modulan la formación de este tejido junto a la acción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb) o el factor de crecimiento transformante β (TGF β).

La proliferación rápida de los capilares o angiogénesis constituye un hecho biológico muy importante en esta fase de la reparación. Las células endoteliales próximas a la lesión experimentan mitosis rápidas y las distales pierden sus fijaciones a la membrana basal y se movilizan en el interior del área lesionada. Estos acontecimientos se atribuyen a la acción local del FGFb (Border y Noble 1994). A diferencia de los fibroblastos, el endotelio se desplaza como una lámina continua. Como las células endoteliales proliferan a partir de muchos puntos, pronto se establece una red rica de pequeños vasos.

b) Fase de ordenación

Después de la proliferación celular fibroblástica, el tejido conectivo se ordena alrededor del biomaterial, dando lugar a su encapsulación. Todo ello está en relación directa con la estructura, porosidad y composición físico-química, que permitan la mayor o menor colonización del material.

c) Remodelación tisular

A mediano plazo los fibroblastos ejercen un papel importante, participando en la remodelación tisular y en la adaptación posterior del implante. En el transcurso de varios meses, el tejido orientado inicialmente al azar se reorganiza de nuevo, para formar estructuras que recuerdan al estado anterior a la lesión. El remodelado se obtiene por la presencia de una serie de enzimas, las metaloproteinasas, que son capaces de inducir procesos de lisis del entramado extracelular que rodea al biomaterial. Se desconocen los mecanismos moleculares que conducen al cese de la actividad proliferativa de los fibroblastos en los tejidos lesionados, la inhibición de la producción de las distintas proteínas de la matriz extracelular, y por tanto, la modulación del proceso reparativo (Border y Noble 1994). Cuando el proceso finaliza, el biomaterial queda integrado en el tejido receptor.

Todo este complejo proceso reparativo finaliza con la integración del biomaterial en el seno de los tejidos receptores. Muchos estudios sobreestiman la reacción del biomaterial hacia el huésped y no la reacción contraria. Para obtener una buena integración tisular, el huésped tiene que estar en perfectas condiciones de aceptar ese biomaterial. Cualquier interferencia biológica, por ejemplo, la presencia de gérmenes, va a conducir a que por muy inerte que sea dicho biomaterial, el proceso de integración se vea totalmente alterado y con ello, el proceso general de cicatrización.

1.5. INTEGRACIÓN DE LOS DIFERENTES MATERIALES SEGÚN SU ESTRUCTURA

El proceso de integración tisular de los diferentes biomateriales empleados para reparar defectos de la pared abdominal parece depender, siempre y cuando las condiciones del huésped-receptor sean correctas, de la estructura de cada biomaterial más que de las características químicas de los mismos (Bellón y cols. 2002). Concretamente, parece ser la porosidad de la prótesis la cualidad más decisiva que modula las características de los tejidos neoformados en presencia de estos implantes.

En estudios experimentales, Bellón y cols. (2002) demostraron que empleando un mismo material, concretamente PTFEe, el comportamiento tisular del mismo varía, si el implante es de tipo laminar o de tipo reticular.

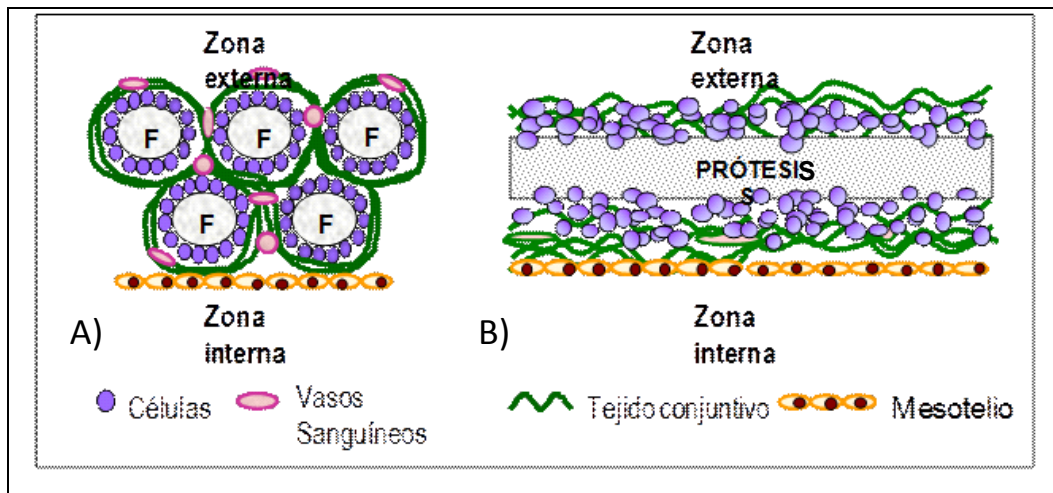


Figura 7. Esquema del proceso de integración y formación de cicatrización tras el implante protésico. A) Prótesis reticulares. B) Prótesis laminares. F: Filamento protésico

De esta forma, las prótesis macroporosas o reticulares, con poros que oscilan entre 0,2 y 3 mm, la mayoría de ellas compuestas por PP o PO, son prótesis que tienen una óptima integración tisular. El tejido conectivo rodea los filamentos, formando espirales sobre los mismos. Además, existe una gran angiogénesis entre los mismos, siendo el anclaje a los tejidos receptores muy bueno (Figura 7A). Este hecho se corrobora cuando se llevan a cabo estudios tensiométricos, en los que la fuerza tensil es superior a otros materiales protésicos.

Por el contrario, cuando se emplean prótesis microporosas o laminares, la integración es de tipo celular, invadiendo los tercios más externos de la prótesis (Figura 7B). Los vasos no penetran en los intersticios del implante, pues la interfaz prótesis/tejido receptor no es tan buena como en las prótesis reticulares, hecho que también se corrobora por los estudios tensiométricos.

Estas prótesis están representadas fundamentalmente por el PTFEe, en todas sus variantes.

Cuando alguna de estas prótesis se ha modificado, por ejemplo, perforándolas con pequeños orificios, creando así una prótesis mixta (macro-microporosa) (MicroMesh®), los resultados tensiométricos no mejoran (Bellón y cols. 1996).

Un comportamiento similar a las prótesis poliméricas de PTFEe es el que presentan las prótesis biológicas, concretamente las provistas de enlaces covalentes (crosslink). En las que no tienen estos enlaces, el tejido receptor al cabo del tiempo sustituye al material protésico. La variabilidad en cuanto al comportamiento de degradación en el tiempo es muy variable y ello depende muchas veces del tipo y espesor de la bioprótesis.

Un aspecto importante además de la integración tisular del biomaterial es el fenómeno de contracción que sucede en todo proceso cicatricial. Ahora bien, cuando se implantan biomateriales, ese mismo fenómeno puede acarrear consecuencias importantes, de tal manera que los bordes de anclaje de la prótesis pueden verse sometidos a tensión y ello provocar la aparición de una recidiva. De aquí la conveniencia de dejar siempre la prótesis implantada sobrepasando ampliamente los márgenes o límites del defecto (Bellón y cols 2006). Estudios realizados por Amid y cols. (2002) han demostrado que la contracción puede condicionar una reducción entre un 20 y un 30 % del tamaño de la prótesis.

Pero quizá las diferencias más interesantes, en referencia a su aplicabilidad clínica, que se observan en cuanto a comportamiento tisular, son

aquellas que acontecen cuando el biomaterial se coloca en contacto directo con el peritoneo visceral.

Estudios realizados sobre la formación de neoperitoneo en la vertiente protésica en contacto con las vísceras abdominales, han demostrado que las características de este dependen de la estructura del material empleado en la reparación (Bellón y cols. 1999).

Las prótesis laminares microporosas (DualMesh®) permiten un buen desarrollo de neoperitoneo sobre su estructura. En estudios en conejos se observan muy precozmente (Bellón y cols. 2000) una red de fibras colágenas recubiertas de células mesoteliales típicas. Estas fibras se colocan de forma paralela a la superficie protésica y se acompañan por un gran número de células, sobre todo fibroblastos y algunas células de reacción a cuerpo extraño (linfocitos, monocitos, células plasmáticas y células gigantes). Probablemente este comportamiento se deba a las características laminares de la prótesis. Después de este tiempo, el neoperitoneo se remodela, desapareciendo la mayoría de las células de reacción a cuerpo extraño (índice de la buena tolerancia de la prótesis), siendo los fibroblastos los dominantes. La vascularización mejora y progresa por la interfase prótesis-peritoneo hasta en un tercio de su área, sin llegar nunca a colonizarla. Las fibras de colágeno se sitúan de forma paralela a la superficie protésica y el mesotelio tiene todas las características de un mesotelio típico.

La génesis de este neoperitoneo perfectamente conformado, evita una de las complicaciones que pueden aparecer después de la colocación de una

prótesis en contacto con el peritoneo visceral, que es la formación de adherencias.

Similar comportamiento en la interfaz peritoneal presentan las prótesis biológicas, con la formación de un neoperitoneo estable y bien organizado (Bellón y cols. 2012).

Las prótesis macroporosas tipo PP generan, por el contrario, un neoperitoneo con una estructura desorganizada, de textura rugosa, con algunas zonas de hemorragia y necrosis que facilitarían la aparición de adherencias. Por tanto, la estructura reticular de la prótesis probablemente condicione una inapropiada disposición sobre la misma de las células mesoteliales.

En la búsqueda de “la prótesis ideal” surgieron las ya mencionadas prótesis compuestas o prótesis composite, las cuales mantienen una buena integración en los tejidos receptores, sin ocasionar un detrimento en la respuesta peritoneal

La integración de estas prótesis se consigue a través su componente reticular, mientras que el segundo componente permite una mesotelización correcta (Figura 8).

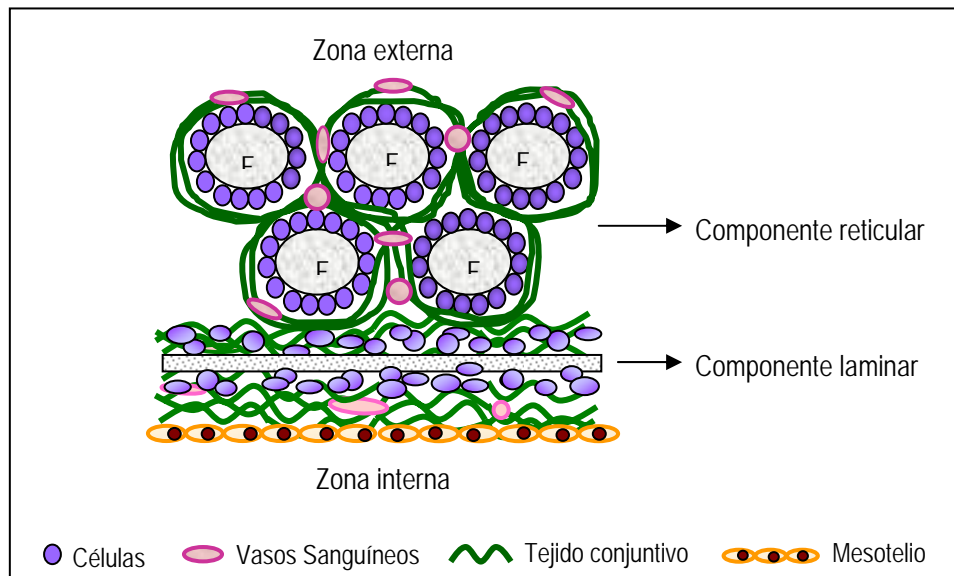


Figura 8. Proceso de integración en prótesis tipo compuesta. F: Filamento de Prótesis.

El objetivo final de las prótesis compuestas es conseguir una buena resistencia mecánica, sin que la vertiente peritoneal se vea afectada, obteniendo en ella una respuesta tisular idónea. En el momento actual, este tipo de prótesis con el fin de conseguir una reducción en la cantidad de cuerpo extraño residual, están incluyendo en la parte integradora compuestos poliméricos biodegradables. En la vertiente peritoneal, el efecto “barrera” está formado por compuestos poliméricos biodegradables, lo que antes mencionábamos como barreras químicas. La integración que se consigue con estas es prácticamente igual que las barreras físicas y al igual que ocurría con la parte integradora, el cuerpo extraño residual se minimiza al máximo.

1.6. ESTRUCTURA DE LA PRÓTESIS Y LUGAR DE UBICACIÓN TISULAR

Visto el comportamiento atendiendo a la estructura de la prótesis en las diferentes interfases tejido/tejido y tejido/peritoneo visceral, podríamos deducir la ubicación idónea de cada uno de los materiales.

De esta forma, las prótesis de estructura reticular, no absorbible, absorbible o parcialmente absorbible, independientemente de su composición química, debe ser siempre colocada en una interfaz tejido-tejido, nunca en contacto con el peritoneo visceral. Diferentes efectos adversos pueden surgir cuando se colocan en contacto con las asas intestinales, tales como formación adherencial o fístula intestinal (Chuback y cols. 2000, Chew y cols. 2000). Los resultados mecánicos muestran por lo general resultados óptimos.

Las prótesis laminares, sean poliméricas o biológicas, tienen un excelente comportamiento en la interfaz peritoneal. La integración tisular genera una encapsulación en las no absorbibles. En las biodegradables de origen biológico, el tejido receptor puede reemplazar al material protésico en un tiempo variable, aunque cuando la biodegradación es lenta, inicialmente existe encapsulación, al igual que sucede en las poliméricas. La resistencia mecánica que ofrecen estos implantes es débil.

Por último, las prótesis compuestas tienen un comportamiento óptimo en todas las interfases, por lo que son los materiales idóneos para reparar defectos totales de la pared abdominal.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y DISEÑO EXPERIMENTAL

El empleo en los últimos años de biomateriales, tanto para la reparación como para la sustitución de tejidos, ha ido progresivamente en aumento. Su excelente biocompatibilidad ha hecho que su empleo para el tratamiento de algunas patologías se haya prácticamente generalizado.

En la búsqueda de la prótesis ideal, la industria de los biomateriales ha desarrollado prótesis derivadas de tejidos vivos (humanos y animales) que supuestamente ofrecen las ventajas de las reparaciones con tejidos autólogos, sin sus inconvenientes (mayor tiempo quirúrgico y morbilidad de la zona donante).

Estas prótesis biológicas representan un avance importante ya que poseen como características su progresiva degradación y eliminación dentro del organismo receptor. Este fenómeno no será posible cuando se emplean prótesis sintéticas o inertes que van a permanecer de por vida en el lugar del implante, provocando en algunas ocasiones reacciones inflamatorias y de cuerpo extraño, y diversas complicaciones postimplante. La degradación progresiva de las bioprótesis en el huésped condicionará la formación en su lugar de un neot Tejido, que a largo plazo va a sustituir por completo al biomaterial. En condiciones ideales la misión es llegar a conseguir no solo la reparación de la zona, sino la génesis de un tejido adecuadamente organizado, que favorezca la neoformación vascular y que presente características idénticas al tejido sano.

Para la fabricación de estos biomateriales, es necesario obtener el colágeno y tratarlo mediante un proceso de liofilización, suprimiendo el contingente celular y dejando solamente los componentes de la matriz. Tras el

proceso de purificación, es necesario que no se induzca respuesta inmunitaria alguna y que la reacción inflamatoria al implante sea mínima.

La resistencia mecánica de estas prótesis depende de su estructura y de las uniones de la triple hélice de colágeno. En condiciones *in vivo*, los colágenos son degradados por enzimas como las metaloproteinasas e incluso por gérmenes cuando hay contaminación. Por ello, los implantes en los que las fibras de colágeno no posean buenos enlaces tienden a sufrir reabsorción rápida y, además, no proporcionan un óptimo soporte tisular, fracasando en su función final. Lo ideal funcionalmente es que estas bioprótesis no sufran una degradación rápida y se mantengan estables hasta conseguir su incorporación total al tejido receptor. Para esto, es necesario que los enlaces de la triple hélice que constituye la molécula de colágeno sean eficaces; de lo contrario, la firmeza mecánica se verá comprometida. Estas bioprótesis actúan como soporte o andamiaje para guiar los procesos de reparación tisular. El éxito de la reparación dependerá del balance entre los procesos de reparación y los de degradación de la prótesis. Algunos de estos biomateriales son sometidos a distintos procesos que promueven la formación de enlaces covalentes dentro de la molécula de colágeno ("crosslink"), haciéndola más resistente a la degradación de las colagenasas.

En el momento actual en clínica las prótesis biológicas son empleadas en terrenos contaminados, en los cuales los materiales de tipo polimérico ofrecen malos resultados. Existen también otras aplicaciones, que han sido empleadas en la reparación laparoscópica de defectos herniarios y en la reconstrucción del suelo pélvico después de cirugías oncológicas de extensión fundamentalmente

por cáncer rectal. El empleo en situación intraperitoneal de estos materiales se debe a que su estructura laminar permite al igual que las prótesis laminares sintéticas, obtener un buen recubrimiento mesotelial, minimizando la aparición de efectos adversos que pueden aparecer con el empleo de otros materiales fundamentalmente de estructura reticular (PP y PO).

En el presente trabajo de Tesis, hemos llevado a cabo un diseño experimental, en el que pretendemos estudiar la respuesta de los implantes biológicos (crosslink vs no crosslink) en diferentes interfases. Hemos elegido la interfaz peritoneal porque los materiales biológicos están siendo utilizados, aunque con una corta experiencia en clínica, en la reconstrucción del peritoneo pélvico y la interfaz extraperitoneal, realizando un implante en un defecto parcial en la vertiente lateral de la pared abdominal.

Las preguntas de hipótesis que nos hemos formulado son las siguientes:

- ¿Existen diferencias en el comportamiento intraperitoneal y extraperitoneal de prótesis biológicas respecto al implante de prótesis laminares de tipo polimérico?

- ¿Es similar el proceso de biodegradación de estos materiales biológicos en las diferentes interfases?

Para dar respuesta a estas preguntas, se llevó a cabo el siguiente diseño experimental.

El animal utilizado fue el conejo blanco Nueva Zelanda, de un peso aproximado de 3200 gr. Los materiales empleados objeto de estudio son dos prótesis biológicas provistas de crosslink y otra no crosslink. Como control hemos seleccionado un material de PTFE laminar, ya que como material es el que más frecuentemente se emplea en clínica humana.

El tamaño de todos los implantes siempre ha sido el mismo (3x3 cm).

Los implantes intraperitoneales se han realizado colocando los materiales sobre el peritoneo parietal, fijándolos al mismo con cuatro puntos de PP en los vértices del material. Los implantes extraperitoneales fueron fijados mediante una sutura continua de polipropileno, en un defecto parcial de la pared lateral del abdomen, en el cual se extirpa la fascia y los músculos más externos, dejando solamente el plano de peritoneo parietal sobre el cual se apoya el material protésico.

El control del comportamiento intraperitoneal de los materiales protésicos se ha realizado llevando a cabo una laparoscopia secuencial a los 3, 7 y 14 días. Ello nos permitió realizar un seguimiento de la formación adherencial en un mismo animal en estos intervalos de tiempo, finalizando el estudio a los 90 días de efectuadas las colocaciones de los diferentes biomateriales. Los implantes extraperitoneales los realizamos en intervalos de 14, 30 y 90 días.

Los estudios realizados fueron tanto para los implantes intraperitoneales como extraperitoneales de morfología (microscopía óptica y de barrido) e inmunohistoquímica. De forma complementaria en los implantes extraperitoneales, finalmente se realizaron estudios de resistencia mecánica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL PROTÉSICO

Fueron empleados los siguientes biomateriales:

CollaMend® (Coll) (Bard Inc., Cranston, RI, USA) es una matriz porosa acelular liofilizada de colágeno dérmico de origen porcino. Se procesa para eliminar todos los componentes celulares y conservar las fibras de elastina. Se encuentra tratada químicamente con 1-etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida para evitar una rápida degradación enzimática por las colagenasas y mantener los enlaces covalentes entre las fibras de colágeno (enlaces tipo crosslink) (Figura 9).

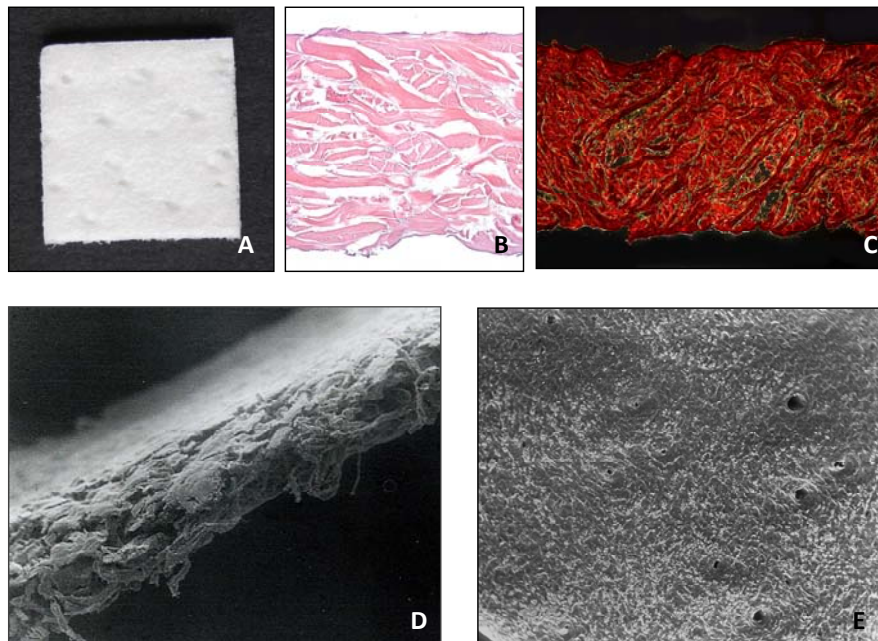


Figura 9. Caracterización de la prótesis de CollaMend®. A) Aspecto macroscópico de la prótesis. B) Tinción con hematoxilina eosina (160x) en la que se observa una disposición relativamente laxa de los haces de colágeno y la ausencia de núcleos celulares. C) Tinción con Rojo Sirio (160x). D) Vista lateral de la prótesis con MEB (50x). E) Superficie de la prótesis con MEB (100x).

Permacol® (Pe) (Covidien, Dublin, Ireland) es un implante biológico derivado de colágeno dérmico porcino provisto de enlaces covalentes (crosslink) conseguidos a través de un tratamiento con HMDI. Los depósitos de grasa, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y células se eliminan durante el proceso de fabricación, derivando en una matriz acelular de colágeno y fibras elásticas, que mantiene su estructura original de tres dimensiones (Figura 10).

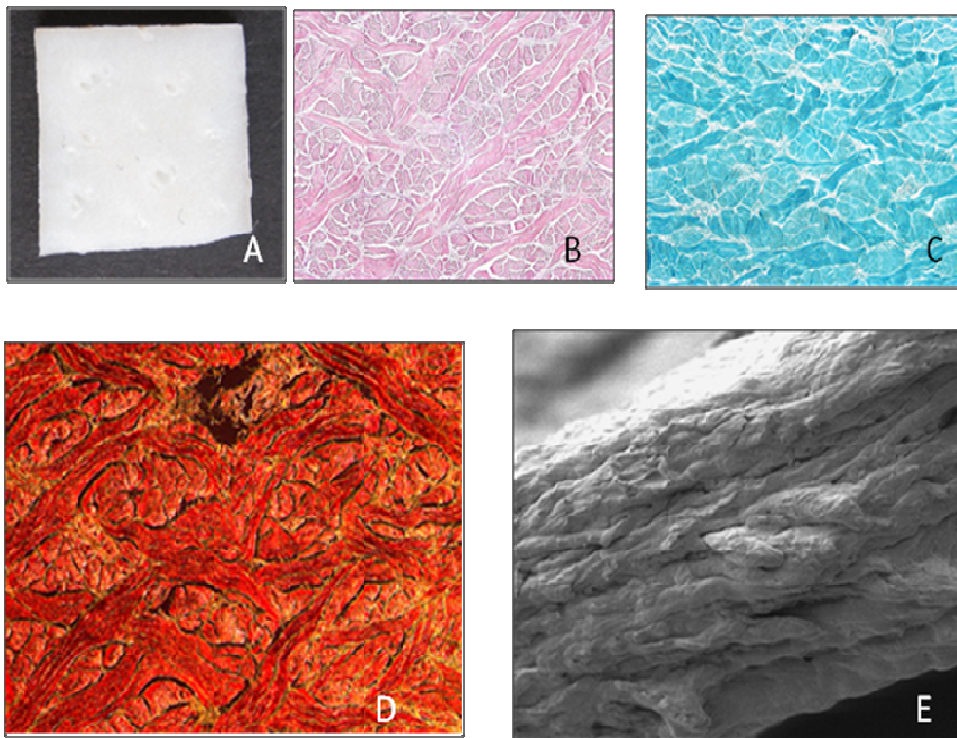


Figura 10. Caracterización de la prótesis de Permacol®. A) Aspecto macroscópico de la prótesis. B) Tinción con hematoxilina eosina (160x). Las fibras de colágeno se disponen en haces transversales y longitudinales. No se observan núcleos ni restos celulares. C) Tinción con tricrómico de Masson (160x). D) Tinción con Rojo Sirio (200x). E) Detalle de la superficie lateral vista con MEB (20x), se observa el aspecto laminar compacto de la prótesis.

Surgisis® (SIS) (Cook Inc., West Lafayette, IN, USA) es una prótesis biológica derivada de la submucosa del intestino delgado del cerdo que es tratada para eliminar todos los componentes celulares, aunque se ha objetivado la presencia de núcleos celulares en la ultraestructura del biomaterial. Conserva la matriz extracelular natural en 3 dimensiones (3D). Actúa como un andamio en el que las células pueden migrar y proliferar. Surgisis® tiene un alto contenido de colágeno (tipos I, III y V). La prótesis es degradada entre los 60 y 90 días después de la implantación, debido a la ausencia de enlaces covalentes (no crosslink) dentro de la molécula de colágeno (Figura 11).

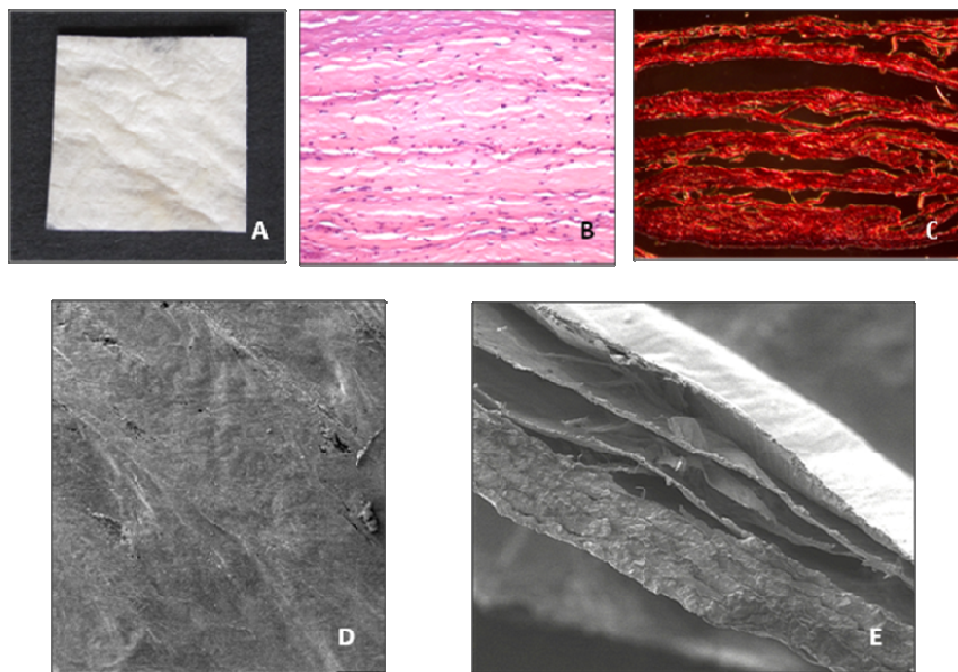


Figura 11. Caracterización de la prótesis de Surgisis®. A) Aspecto macroscópico. B) Tinción con hematoxilina eosina (320 x) en la que se observan restos de núcleos celulares. C) Tinción con Rojo Sirio (320x). La estructura de la prótesis se muestra poco compacta. Detalle de la superficie (D) y la sección transversal (E) del biomaterial a MEB (20x y 100x respectivamente), en la que se aprecia la superposición de láminas que componen la prótesis.

Preclude[®] (PTFE) (Gore, Flagstaff, AZ, USA), es un material de politetrafluoretileno expandido (PTFEe). Es un polímero similar al polietileno de alto peso molecular, donde los átomos de hidrógeno están sustituidos por flúor sobre la cadena carbonada. El PTFE es muy inerte, no reacciona con otras sustancias químicas excepto en situaciones muy especiales. Esta carencia de reactividad hace que su toxicidad sea prácticamente nula. Otra característica además de su impermeabilidad, manteniendo así sus cualidades en ambientes húmedos, es la de tener un coeficiente de rozamiento muy bajo por lo que puede estar en contacto con las vísceras. La variedad Preclude[®] está destinada a la sustitución de pericardio o duramadre. Carece de porosidad (Figura 12).

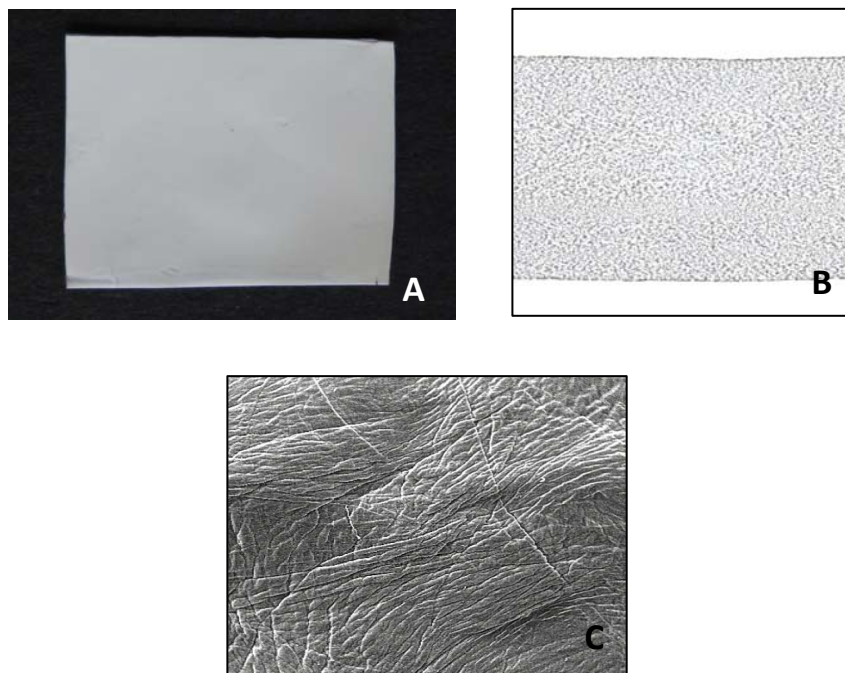


Figura 12. Caracterización de la prótesis de Preclude[®]. A) Detalle macroscópico. B) Visión del espesor de la prótesis a microscopía óptica, se puede observar su estructura no porosa (400x). C) Visión a MEB, en la que se observa la superficie externa del biomaterial (20x).

3.2. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Como animal de experimentación se utilizó el conejo blanco Nueva Zelanda macho. El peso de los animales se encontró comprendido entre los 3000 y 3200 gr al comienzo del estudio.

Los animales se mantuvieron en un módulo de estabulación compuesto de doce unidades para el alojamiento individual de cada uno de ellos. La alimentación consistió en una dieta completa de mantenimiento para conejo (PANLAB®) que fue administrada tanto en el periodo preoperatorio como a partir de las veinticuatro horas del posoperatorio.

Las condiciones de luz y temperatura fueron constantes durante todo el tiempo del estudio. El manejo de los animales se hizo conforme a la Normativa Internacional vigente sobre animales de experimentación (Ley 32/2007, RD 1201/2005, Directiva Europea 2010/63/UE y ETS123). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético de la Universidad de Alcalá y realizados en esta institución.

3.3. ANALGESIA Y ANESTESIA

La analgesia se realizó con buprenorfina a una dosis de 0,3 mg/mL/kg (Buprecare®, Divasa Farmavic, Barcelona, España) una hora antes y tres días después de la cirugía.

El protocolo anestésico se realizó por vía intramuscular con Imalgene® 1000 (100 mg/mL/kg) y Rompun® (20 mg/mL/kg). En algunos animales y de forma complementaria se administró una dosis adicional de anestesia por vía intraperitoneal.

3.4. MODELOS QUIRÚRGICOS

3.4.1. *Implantes intraperitoneales*

Para este estudio se usaron 18 conejos blancos Nueva Zelanda. En cada uno de los animales de experimentación se implantaron dos tipos diferentes de prótesis. En un lado de la pared abdominal una prótesis derivada de colágeno porcino (CollaMend®, Permacol® o Surgisis®), n=6 de cada implante y al otro lado de la pared abdominal una prótesis control (Preclude®), n=18. Las prótesis fueron hidratadas antes de su implantación, en una solución de suero salino, durante 5-10 segundos.

La técnica quirúrgica consistió en el rasurado y desinfección de toda la pared ventral del abdomen con povidona yodada. Se procedió a realizar una laparotomía media en una longitud de 6 cm partiendo siempre la misma de una distancia de 4 cm desde el apéndice xifoides.

Cada uno de los materiales protésicos, de dimensión 3x3 cm, se implantó a cada lado de la laparotomía y a 1cm de los bordes quirúrgicos sobre el peritoneo parietal en contacto directo con el contenido de la cavidad peritoneal. Los fragmentos protésicos se fijaron con cuatro puntos de PP de 4/0 situados a nivel de los ángulos del material, quedando unidos al peritoneo parietal (Figura 13). La manipulación visceral fue prácticamente mínima con el fin de evitar contactos o erosiones que dieran lugar a la formación de tejido regenerativo tipo adherencial. La pared abdominal fue cerrada con una sutura continua de Vicryl 2/0. La piel se cerró con una sutura continua de seda de 3/0.

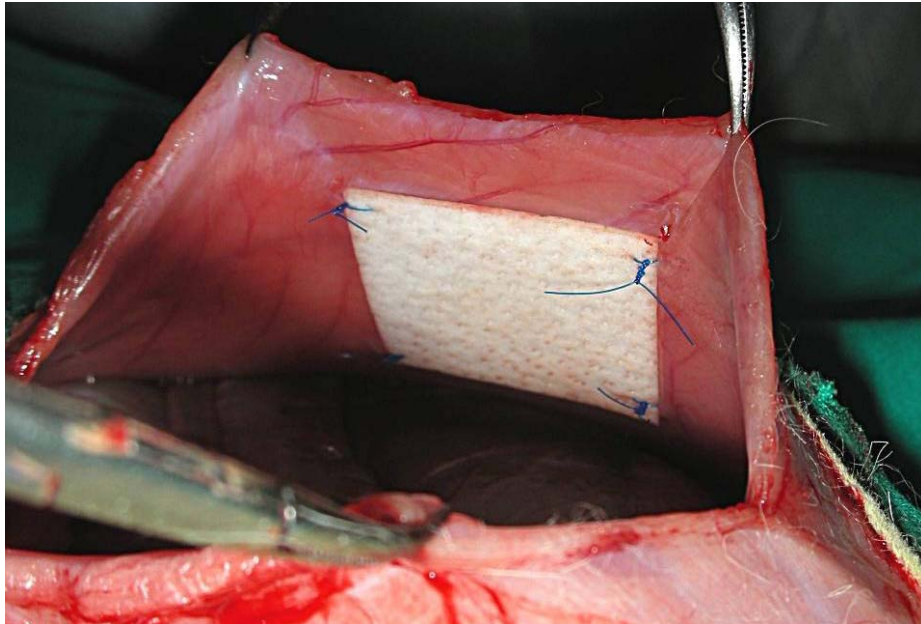


Figura 13. Implante intraperitoneal de CollaMend®. Fijación con puntos de PP.

Tras la cirugía, los animales fueron de nuevo anestesiados a los 3, 7 y 14 días y sometidos a un estudio mediante laparoscopia secuencial, para evaluar el grado y la evolución de la formación adherencial.

La técnica por laparoscopia se realizó mediante la inserción de un trocar metálico de 3,5 mm (Karl Storz) a través de una incisión de 0,5-0,6 cm, por la línea alba, situada a 1-1,5 cm del extremo inferior de la laparotomía. La óptica empleada fue de 3 mm (Karl Storz, Tutbingen, Germany).

El neumoperitoneo se realizó con CO₂ a una presión máxima de 8 mm Hg. Las pequeñas incisiones realizadas en la pared del abdomen, para el seguimiento laparoscópico de cada animal, fueron realizadas de nuevo en cada uno de los periodos de estudio. La duración de la exploración laparoscópica fue de un minuto y medio.

El procedimiento fue grabado en vídeo en todos los casos para facilitar la evaluación de los datos. El biomaterial fue dividido visualmente en 6 cuadrantes para determinar el porcentaje de superficie cubierta por las adherencias y trasladadas a plantillas de polietileno del mismo tamaño que la prótesis. Posteriormente dichas plantillas fueron sometidas a análisis de imagen, empleando un aparato computarizado (MICRON, Barcelona, España). Los resultados fueron expresados como el porcentaje de la superficie del implante ocupada por adherencias, del 0% al 100% (sin adherencias o completamente cubierto por adherencias). Se determinaron las estructuras intraabdominales adheridas, epiplón o intestino, su situación y el aspecto de los implantes (Figura 14).

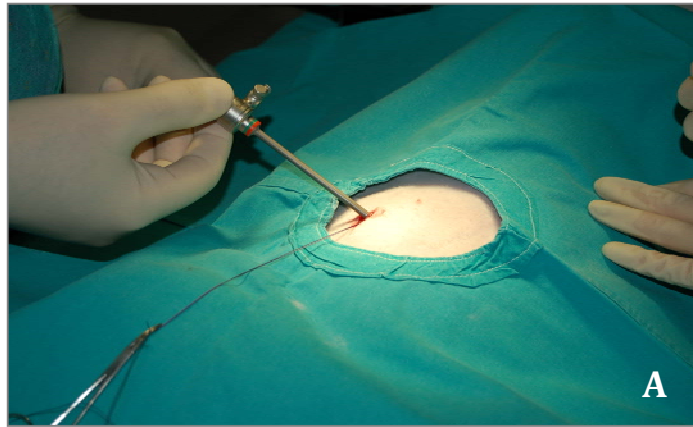


Figura 14. Exploración laparoscópica. A) Se observa la introducción del trocar de 3 mm en la línea infraumbilical media en el conejo Nueva Zelanda; B) Realización de la exploración laparoscópica con grabación tomando datos de las adherencias entre la prótesis-peritoneo visceral.

Las adherencias se clasificaron tomando como parámetro principal la consistencia de las mismas, según un protocolo establecido por nuestro grupo de investigación (Bellón y cols. 1996) (Figura 15):

- a) Laxas, de aspecto transparente y de fácil sección.
- b) Firmes, de aspecto blanquecino y más difícil a la sección.
- c) Integradas, con difícil plano de disección entre el biomaterial y la serosa intestinal.

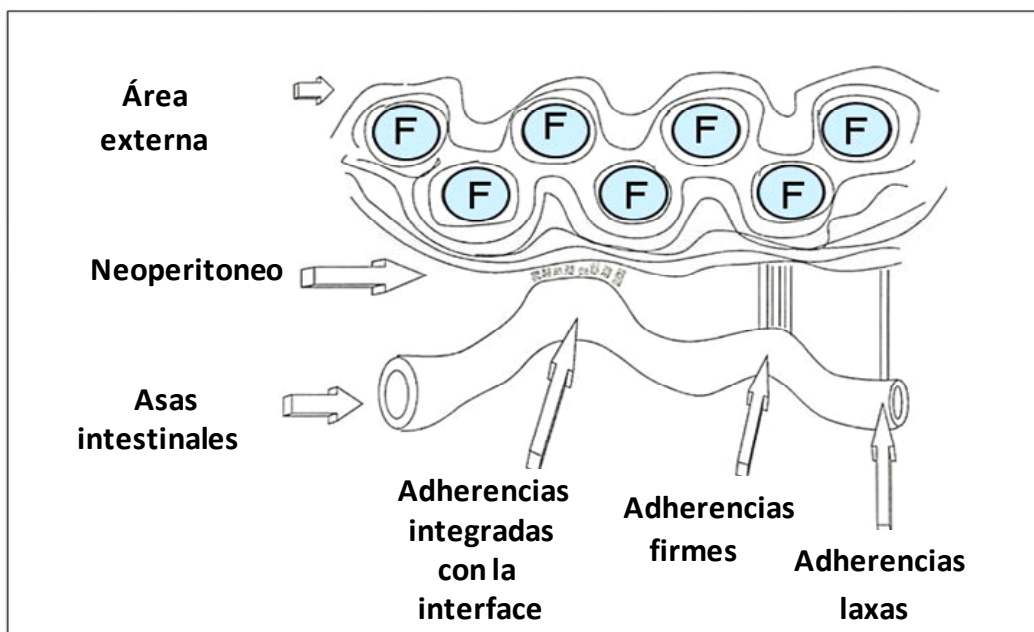


Figura 15. Se observan los filamentos de un implante protésico (F) y los diferentes tipos de adherencias que pueden formarse entre la interfaz prótesis-peritoneo visceral (Bellón y cols. 1996).

A los 90 días, los animales se sacrificaron, y se realizó una incisión a nivel de la línea alba que comprendía todos los planos de la pared abdominal. A través de la misma se realizó una visualización directa de los implantes, recogiendo la formación adherencial final con la misma metodología que en el estudio laparoscópico.

Las muestras se obtuvieron con el tejido subyacente “en bloque”, realizando con ellas una división en cuatro partes para su procesamiento mediante técnicas de microscopía óptica, electrónica de barrido (SEM) e inmunohistoquímica.

3.4.2. Implantes extraperitoneales

Para este estudio se usaron 36 conejos blancos Nueva Zelanda. En este tipo de implantes, la técnica quirúrgica consistió en el rasurado y desinfección con povidona yodada de toda la pared ventral y lateral del abdomen. Posteriormente se realizaron dos incisiones paramediales longitudinales de unos 4,5-5 cm.

Una vez incidida la piel y el tejido celular subcutáneo, se procedió a realizar un defecto parcial de la pared abdominal a cada lado, izquierdo y derecho, a 1 cm de la línea alba, de 3x3 cm, eliminando la aponeurosis y el músculo oblicuo, y conservando el músculo transverso y el peritoneo.

Los defectos se repararon con las prótesis objeto de estudio distribuidas según el siguiente esquema:

- Día 14 (n = 12): Coll / Pe (n=6)
PTFEe / SIS (n=6)
- Día 30 (n = 12): Coll / Pe (n=6)
PTFEe / SIS (n=6)
- Día 90 (n = 12): Coll / Pe (n=6)
PTFEe / SIS (n=6)

Las prótesis se fijaron a los bordes musculares (interfaz prótesis – tejido de anclaje) mediante una sutura continua de polipropileno de 4/0 interrumpida en los ángulos (Figura 16). La piel se cerró con sutura de seda de 3/0, con puntos continuos.

En ambos estudios las prótesis de SIS y Coll, previamente al implante, se hidrataron en suero salino, según las recomendaciones indicadas por el fabricante.

Durante el periodo posoperatorio los animales se examinaron macroscópicamente con el objetivo de recoger datos como dehiscencia de la herida cutánea, formación de seromas, presencia de signos de infección y/o incompatibilidad de la prótesis. Todos los datos que se obtuvieron fueron sistematizados en una base de datos. La información se recogió mediante fichas, como la que se incluye a continuación, que se aplicaron durante todo el periodo de estudio:

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

ANIMAL Nº:

PESO:

FECHA DE INTERVENCIÓN:

TIEMPO DE ESTUDIO:

FECHA DE SACRIFICIO:

MODELO EXPERIMENTAL: EXTRAPERITONEAL / INTRAPERITONEAL

MATERIAL PROTÉSICO:

Dcha.:

Izda.:

EXPLORACIÓN INTRAABDOMINAL:

ESTUDIO DE ADHERENCIAS:

INCIDENCIAS Y OBSERVACIONES:

EXPLORACIÓN DE ABDOMEN:

Fístulas

Dehiscencia Cutánea

Abscesos y seromas

MATERIAL PARA ESTUDIO:

OBSERVACIONES:

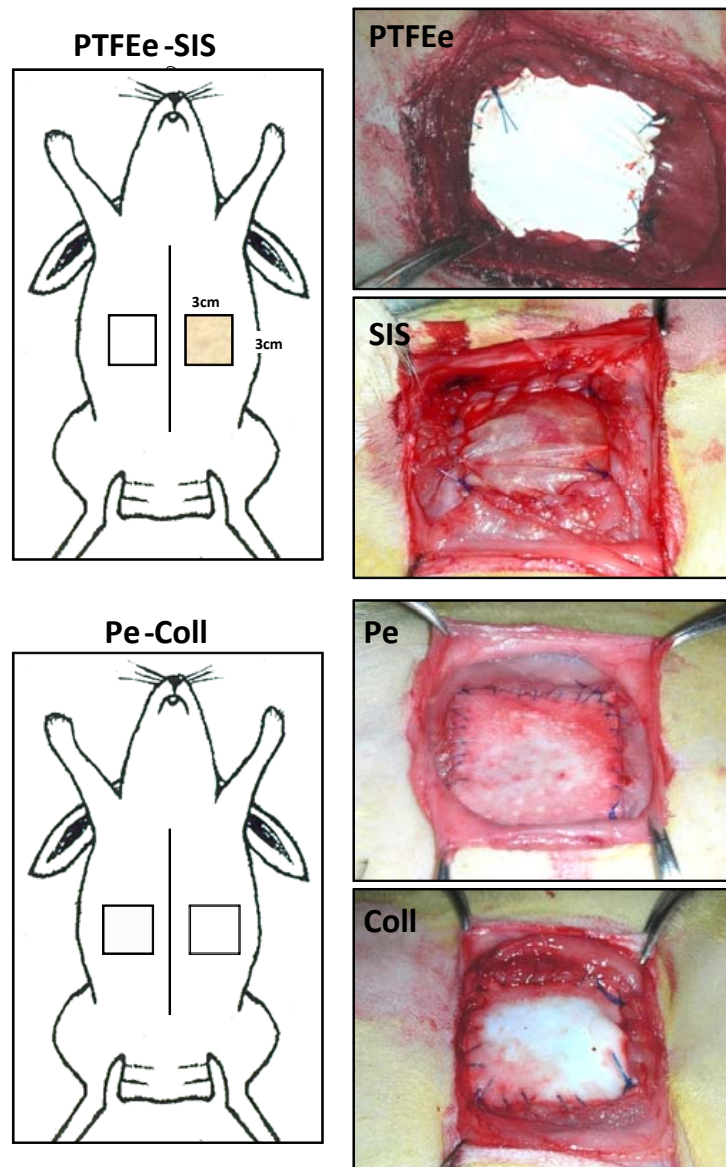


Figura 16. Esquema del diseño experimental, con imágenes del defecto (3x3 cm) realizado en la pared abdominal ventral/lateral del conejo Nueva Zelanda conservando el músculo transverso y el peritoneo. Las prótesis implantadas fueron fijadas con una sutura continua, interrumpida en los vértices de polipropileno de 4/0 a los bordes del defecto.

En menos de un 10 % de los casos, para evitar que los animales tuvieran contacto con las incisiones quirúrgicas, fue necesario recurrir a la colocación de collares isabelinos (Smart Collar www.companyofanimals.co.uk) durante los primeros días del posoperatorio con el fin de impedir la aparición de complicaciones en la herida operatoria.

En cada uno de los tiempos de estudio establecidos (14, 30 y 90 días) los animales fueron sacrificados, y sometidos a una incisión en U de convexidad inferior a nivel de la piel, para disecar esta y exponer los implantes. A continuación se procedió a la apertura de la cavidad abdominal a través de la línea media y se realizaron amplias incisiones alrededor de los implantes, dejando suficiente margen de tejido receptor. Las muestras obtenidas se destinaron a estudios morfológicos de microscopía óptica, SEM, inmunohistoquímica y estudios biomecánicos.

3.5. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

3.5.1. *Microscopía Óptica*

Las muestras destinadas al estudio microscópico se recogieron en el momento del sacrificio y se fijaron con F13, una mezcla fijadora compuesta por: etanol absoluto (60%), metanol (20%), polietilenglicol (7%) y agua destilada (13%).

Una vez transcurridos los periodos de tiempo establecidos para la correcta fijación de las muestras, se deshidrataron e incluyeron en parafina siguiendo el protocolo que se detalla a continuación:

- Alcohol 70%10 minutos.
- Alcohol 96%20 minutos.
- Alcohol 100%21 min (3x7 min.).
- Alcohol 100%-Acetato n-butilo (1:1)10 minutos.
- Acetato n-butilo20 min (2x10 min.).
- Acetato n-butilo-Parafina (1:1)*15 minutos.
- Parafina*30 minutos.

* Estos pasos deben realizarse en una estufa a 60°C.

Para finalizar la inclusión, las muestras se incorporaron en moldes que contenían parafina líquida a 60°C y orientaron en la posición correcta para que, una vez solidificada la parafina pudiesen ser cortadas con un microtomo rotatorio MICROM HM-325. De esta forma se obtuvieron cortes seriados de 5 µm que se estiraron en un baño de agua caliente y se recogieron en portaobjetos impregnados con una solución de poli-lisina al 10% en agua destilada para facilitar la adhesión de las muestras al vidrio.

Una vez secos, los cortes se desparafinaron con xilol (30 minutos) y se rehidrataron con alcoholes de concentración decreciente (100%, 96%, 70%)

hasta obtener su rehidratación completa con agua. Los cortes se destinaron a estudios morfológicos o a estudios inmunohistoquímicos.

Para los estudios histológicos se tiñeron con diferentes técnicas para la observación de los componentes de la pared abdominal: Hematoxilina-Eosina, Tricrómico de Masson (variante de Goldner-Gabe) y Rojo Sirio. Después, se observaron en un microscopio óptico (Zeiss Axiophot, Jena Alemania).

Hematoxilina-eosina

- Tinción con hematoxilina de Carazzi durante 20 minutos.
- Lavado con agua corriente durante 10 minutos para virar la hematoxilina.
- Tinción con eosina alcohólica durante 3 minutos.
- Lavado de los cortes en agua.
- Deshidratación en alcohol al 96% durante 5 minutos.
- Deshidratación en alcohol al 100% durante 5 minutos.
- Aclaramiento en xilol 5 minutos.
- Montaje con bálsamo de Canadá.

Tricrómico de Masson

- Tinción con hematoxilina de Carazzi durante 20 minutos.
- Lavado con agua corriente durante 10 minutos.
- Tinción con fucsina durante 10 minutos.
- Lavado rápido en agua acética al 1%.

- Tinción con Orange G durante 10 minutos.
- Lavado rápido en agua acética al 1%.
- Tinción con verde luz durante 10 minutos.
- Lavado con agua con unas gotas de alcohol al 96%.
- Deshidratación en alcohol al 96% durante 2 minutos.
- Deshidratación en alcohol al 100% durante 5 minutos.
- Aclaramiento en xilol 5 minutos.
- Montaje con bálsamo de Canadá.

Rojo Sirio

- Tinción con rojo sirio 30 minutos.
- Lavado con ácido clorhídrico 0,01N durante 10 minutos.
- Tinción con hematoxilina de Weigert 10 minutos.
- Lavado con agua corriente.
- Deshidratación rápida en alcohol al 100%.
- Aclaramiento en xilol y montaje con Bálsamo de Canadá o Dépex.

3.5.2. Microscopía electrónica de barrido

Las muestras destinadas para el estudio a microscopía electrónica se fijaron por inmersión en glutaraldehído al 3 % tras su obtención y se mantuvieron a una temperatura de 4⁰C. Transcurridas entre 1 y 3 horas, se sustituyó el fijador por un tampón Millionig (pH = 7,3).

Luego del lavado con tampón Millonig, las muestras se deshidrataron mediante el paso sucesivo por acetona de graduación creciente como se describe a continuación:

- Acetona 30%.....15 minutos.
- Acetona 50%.....15 minutos.
- Acetona 70%.....15 minutos.
- Acetona 90%.....15 minutos.
- Acetona 100%.....15 minutos.

Tras la deshidratación, las muestras se conservaron en acetona 100% hasta ser llevadas a un POLARON E-3000 (Polaron Ltd, England), donde se desecaron hasta el punto crítico. Posteriormente se montaron en platinas de aluminio para scanning de 0,5 pulgadas, siendo adheridas a estas mediante cinta adhesiva de doble cara. Por último, se metalizaron con oro-paladio y se estudiaron en un microscopio electrónico de barrido ZEISS DSM-950 (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

3.5.3. Inmunohistoquímica

El procesado de las muestras para la realización de la técnica inmunohistoquímica fue el mismo que se utilizó en los estudios de microscopía óptica (inclusión en parafina, microtomía y desparafinado de los cortes).

Se utilizó un anticuerpo monoclonal específico para macrófagos de conejo RAM-11 (DAKO M-633), sobre cortes incluidos en parafina. La técnica utilizada fue la avidina-biotina marcada con fosfatasa alcalina, mediante el siguiente protocolo:

En todos los casos, se utilizó como control negativo el mismo material biológico al que no se le había añadido anticuerpo primario, siendo sustituido por tampón lavador (TBS).

- Lavados con TBS (pH=7,4), tres pases de 5 minutos cada uno.
- Bloqueo de zonas de unión inespecíficas con BSA (albúmina sérica bovina) al 4% en TBS (pH=7,4), durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- Incubación con el Anticuerpo primario diluido en TBS-BSA 0,5%. Se mantiene durante toda la noche en cámara húmeda a 4 °C.
- Lavado con TBS-BSA 0,5 %, tres pases de 5 minutos cada uno.
- Incubación con el Anticuerpo secundario biotinado; diluido en TBS, durante 60 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente.
- Lavado con TBS-BSA 0,5 %, tres pases de 5 minutos cada uno.
- Complejo Extreptavidina®-Fosfatasa alcalina (1:200), durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- Lavado en TBS, tres pases de 5 minutos.
- Añadir el sustrato cromogénico e incubar 15 minutos (controlando la aparición de marcaje bajo el microscopio).

La preparación del sustrato cromogénico se realizó de la siguiente forma: Se prepara inmediatamente antes del revelado, añadiendo a 10 ml de TBS 10 mg de naftol AS-BI fosfato y se mezcla. A esta solución se le añade 10 mg de Fast red y se mezcla con lo anterior. Se añaden 100 ml de levamisole. Por último, se filtra toda la mezcla y se añade inmediatamente sobre el tejido. Esta técnica permite obtener un marcaje en rojo intenso.

- Lavado con agua destilada, tres pases de 5 minutos.
- Tinción de los núcleos celulares con hematoxilina de Carazzi, durante 15 minutos.
- Lavado en agua corriente, 10 minutos.
- Montaje en medio acuoso con Plasdon.

3.6. MORFOMETRÍA DEL NEOPERITONEO

En las muestras procedentes del estudio intraperitoneal se cuantificó el espesor del neoperitoneo formado sobre cada uno de los biomateriales en 25 secciones histológicas por grupo (x20), utilizando un sistema de análisis computarizado de imágenes. En cada sección, se realizaron dos medidas al azar del grosor del neoperitoneo, definida como la distancia entre el material protésico y la capa mesotelial.

3.7. ESTUDIO DE RESISTENCIA BIOMECÁNICA

El estudio mecánico se realizó en las muestras procedentes de los defectos parciales. Se obtuvieron muestras de las prótesis con dirección transversal de dos centímetros de ancho (Figura 17). Las muestras contenían la interfaz prótesis-tejido de anclaje. Una vez obtenidas, estas se conservaron en un medio de cultivo mínimo esencial (MEM), para así mantenerlas en condiciones óptimas antes de cada bioensayo.

Todas las pruebas tensiométricas se realizaron inmediatamente después del sacrificio de los animales.

Para la realización del ensayo mecánico se empleó un tensiómetro INSTRON modelo 3342 (Instron Corp., Canton, MA, USA) (Figura 18) provisto de mordazas neumáticas. La velocidad de travesía fue de 5 cm/min. Los datos obtenidos del estudio tensiométrico se recogieron por el programa informático Bluehill 2 (Figura 19). Los resultados obtenidos se expresaron en Newtons.

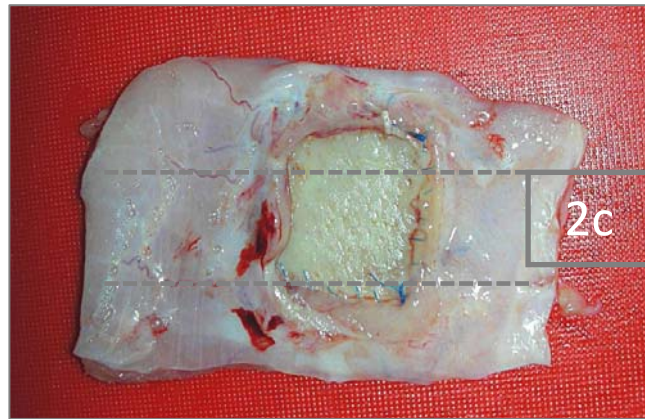


Figura 17. Obtención de las muestras para estudio mecánico. Las probetas se obtuvieron con una anchura de 2 cm e incluían tejido receptor, las suturas y el material protésico.

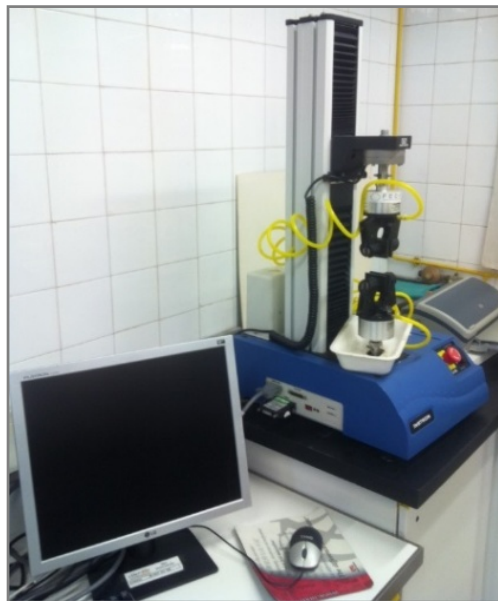


Figura 18. Tensiómetro INSTRON modelo 3342 (Instron Corp., Canton, MA, USA).

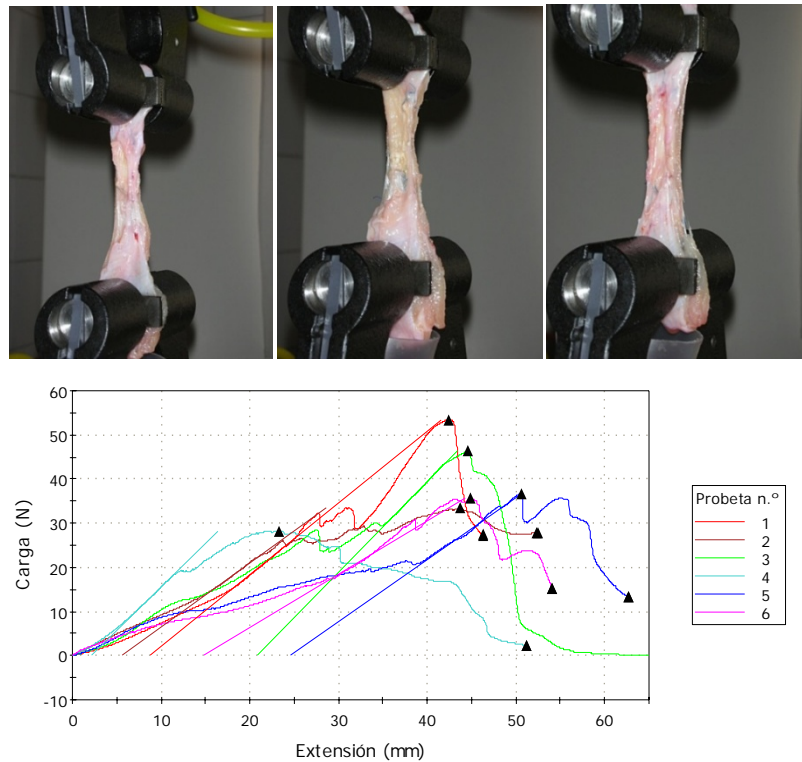


Figura 19. Secuencia de un ensayo de rotura y gráfica de resultados obtenidos tras la realización de varios ensayos.

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los estudios estadísticos se realizaron utilizando el programa informático Graph Pad 5 para Windows (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Los datos fueron comparados utilizando el test de la U de Mann-Whitney y se expresaron como la media \pm desviación standard. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor era $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

La formación de abscesos, infección del sitio quirúrgico, presencia de seroma organizado, hematomas y fístula cutánea fueron examinados en los animales de todos los grupos.

En el grupo de implante intraperitoneal, un animal murió a los 14 días postimplante debido a causas relacionadas con la anestesia durante la realización de un control laparoscópico. En los demás implantes no se objetivó mortalidad alguna.

En el implante extraperitoneal (defecto parcial) el seroma fue la complicación más frecuente a los 14 días.

Se produjo formación de seroma en 7 implantes de Coll, 6 de Pe, 4 de SIS y 5 de PTFEe. Se observó un caso de dehiscencia de la sutura a nivel de la piel en los grupos Coll, Pe, PTFEe y 2 casos en los implantes de SIS (Tabla II, Figura 20).

No fue objetivada infección de la herida en ninguno de los animales. A los noventa días y coincidiendo con el sacrificio de los animales, no fueron objetivadas zonas de relajación del tejido o presencia de herniación a nivel de las zonas receptoras de los implantes.

	CollaMend ®	Permacol ®	Surgisis ®	PTFEe
Seromas	7	6	4	5
Dehiscencia de suturas	1	1	2	1

Tabla II. Complicaciones observadas en cada una de las prótesis en el defecto parcial.

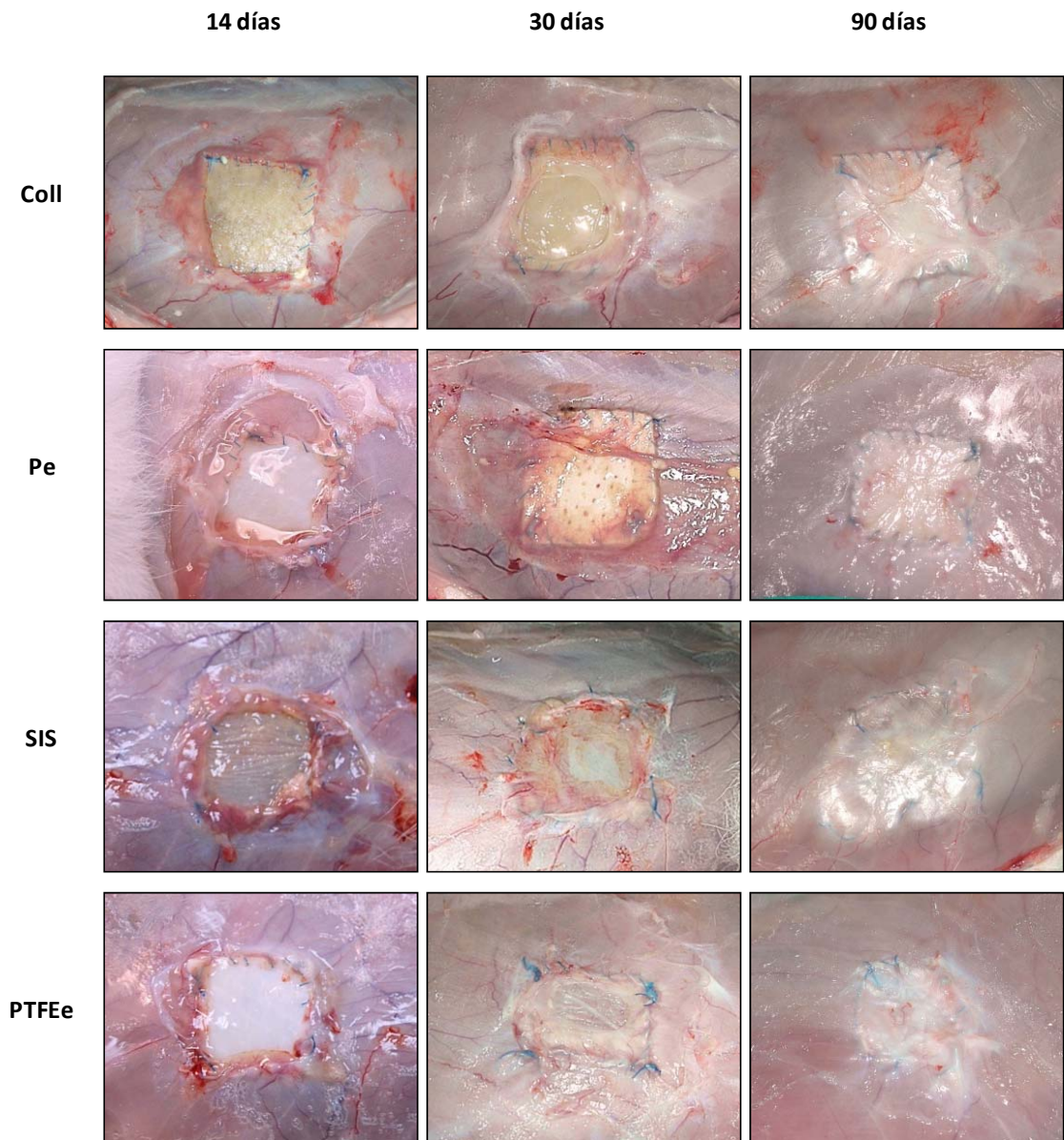


Figura 20. Imágenes macroscópicas de los implantes en los diferentes tiempos de estudios. Coll: ColaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®.

4.2. IMPLANTE INTRAPERITONEAL

4.2.1 Hallazgos por laparoscopia.

FORMACIÓN ADHERENCIAL

Todas las prótesis, con excepción del SIS, mostraron adherencias de consistencia firme y laxa, que afectaron al epiplón principalmente. SIS mostró menor formación adherencial que las otras prótesis biológicas de manera notable (Figura 21 y 22).

CollaMend®

Como se muestra en la figura 21, a los 3, 7 y 14 días postimplante, se observó formación de adherencias con consistencia laxa y firme, intensamente vascularizadas. En todos los casos, las estructuras implicadas correspondían a epiplón. La superficie del implante cubierta de adherencias pareció estabilizarse entre los días 7 y 14, sufriendo un pequeño incremento en el área de las mismas sin diferencias significativas (Tabla III).

La consistencia y el tipo de estructuras implicadas a los 90 días de estudio se correlacionaron con la objetivada en los de estudios anteriores (Figura 23). Del mismo modo, se observaron adherencias laxas y firmes, que afectaban al epiplón. La superficie cubierta del implante no mostró diferencias significativas con respecto a los tiempos de estudio anteriores.

Permacol®

A los 3, 7 y 14 días postimplante (Figura 21) se observó que las adherencias eran de consistencia firme mayoritariamente, aunque también se observaron laxas-firmes. La mayoría de las adherencias aparecieron ubicadas en las zonas de anclaje, a nivel de los puntos de sutura (vértices del implante).

En todos los casos, las estructuras adheridas correspondieron a epiplón. A pesar de que la superficie del implante cubierta de adherencias incrementó con respecto al tiempo no se apreciaron diferencias significativas (Tabla IV).

En el momento de la eutanasia, a los 90 días postimplante, no se observaron cambios notables con respecto a los tiempos anteriores, mostrando adherencias de consistencia firme que afectaban al epiplón (Figura 23).

Surgisis®

No se observaron adherencias a los 3 y 7 días postimplante en los estudios laparoscópicos (Figura 21). A los 14 días, la formación adherencial fue de consistencia laxa, visible en las zonas correspondientes a los puntos de sutura.

A los 90 días, a pesar de la formación adherencial visualizada a los 14 días, las muestras se encontraron libres de adherencias, debido a que la prótesis se encontraba prácticamente biodegradada (Figura 23). No hubo diferencias significativas entre los diferentes tiempos de estudio analizados (Tabla V).

Preclude®

A los 3, 7 y 14 días, las adherencias que presentaron los implantes de PTFEe fueron de consistencia principalmente firme, afectando al epiplón (Figura

21). Las adherencias fueron observadas a nivel de los puntos de fijación del material. Algunos de los implantes de PTFEe estaban libres de adherencias. Estos resultados se correlacionaron con los hallados a los 90 días en el momento de la eutanasia (Figura 23).

La superficie cubierta del implante no mostró diferencias significativas con respecto a ninguno de los tiempos de estudio (Tabla VI).

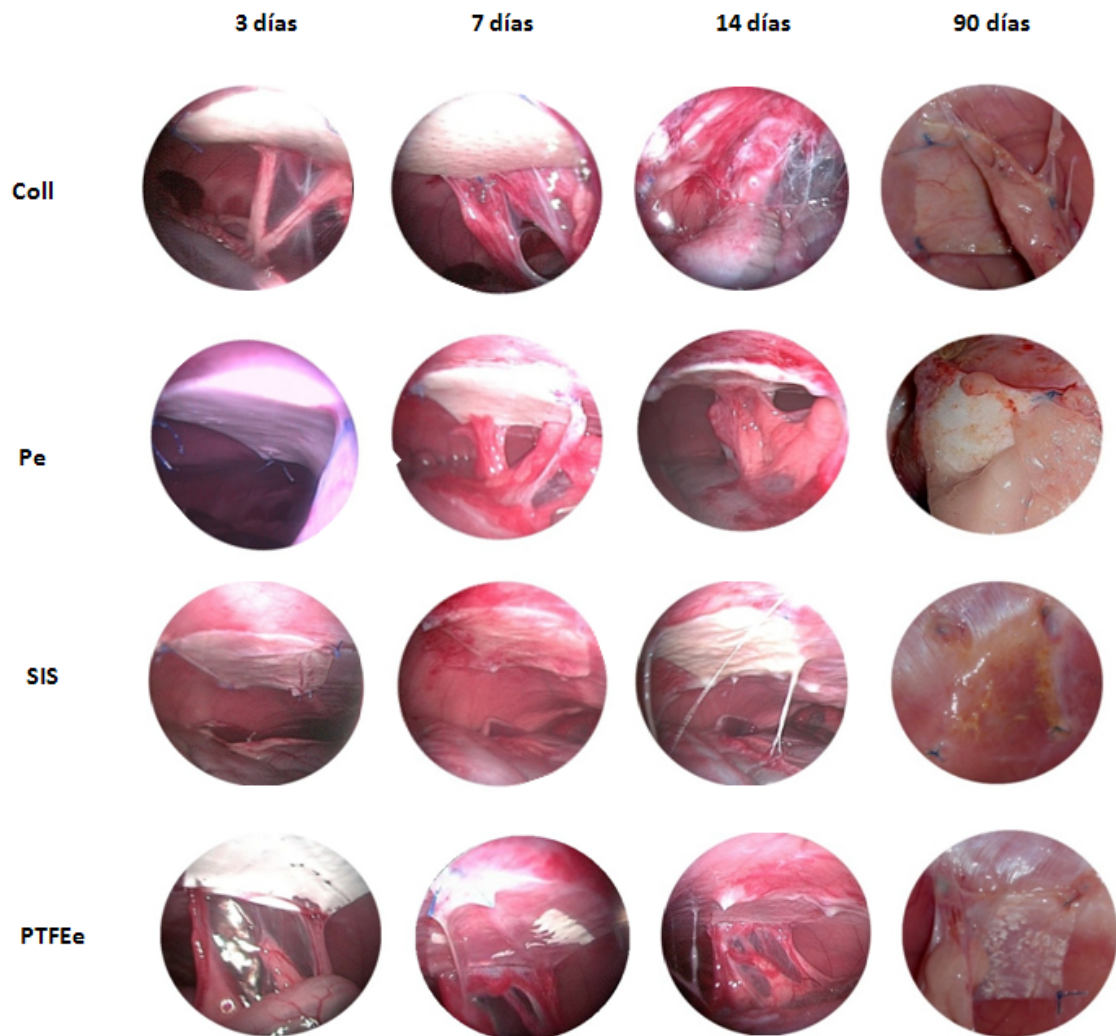


Figura 21. Comportamiento adherencial de los diferentes materiales implantados en la vertiente peritoneal, analizados por laparoscopia secuencial a 3, 7, 14 y 90 días postimplante. Coll: CollaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®

Como muestra la figura 22 no se observaron diferencias significativas al comparar el porcentaje de la zona cubierta por adherencias de cada biomaterial. SIS mostró una disminución significativa ($p < 0,05$) con respecto a los otros biomateriales en cada uno de los tiempos de estudio empleados.

Entre los 7 y 14 días se estabilizó el área de ocupación adherencial en cada material, manteniéndose similar a los 90 días postimplante.

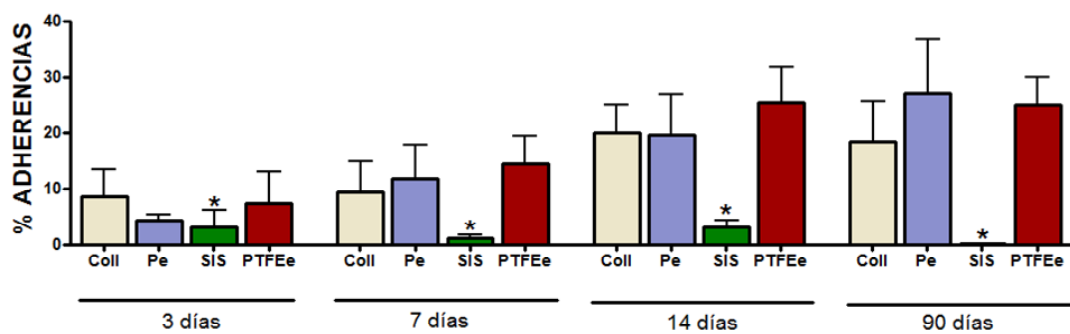


Figura 22. Porcentaje de adherencias en los diferentes tiempos de estudio. Surgisis® demostró diferencias significativas respecto a los otros biomateriales en todos los tiempos estudiados (*, $p < 0,05$). Coll: CollaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®

CollaMend®			
	Superficie (%)	Estructuras implicadas	Grado
3 días	8,62 ± 4,74	Epiplón	Laxas y firmes
7 días	9,39 ± 5,32	Epiplón	Laxas y firmes
14 días	19,99 ± 4,89	Epiplón	Laxas y firmes
90 días	18,26 ± 7,19	Epiplón	Laxas y firmes

Tabla III. CollaMend®. Porcentaje (%) de la superficie del implante cubierta por adherencias, estructuras intraabdominales implicadas y consistencia de las adherencias.

Permacol®			
	Superficie (%)	Estructuras implicadas	Grado
3 días	4,39 ± 0,85	Epiplón	Firmes
7 días	11,77 ± 6,05	Epiplón	Firmes
14 días	19,49 ± 7,19	Epiplón	Firmes
90 días	26,93 ± 9,88	Epiplón	Firmes

Tabla IV. Permacol®. Porcentaje (%) de la superficie del implante cubierta por adherencias, estructuras intraabdominales implicadas y consistencia de las adherencias.

Surgisis®			
	Superficie (%)	Estructuras implicadas	Grado
3 días	3,12 ± 3,02	Asas intestinales	Laxas
7 días	1,09 ± 0,57	-	-
14 días	3,08 ± 1,28	Epiplón	Laxas
90 días	0,10 ± 0,01	-	-

Tabla V. Surgisis®. Porcentaje (%) de la superficie del implante cubierta por adherencias, estructuras intraabdominales implicadas y consistencia de las adherencias.

Preclude®			
	Superficie (%)	Estructuras implicadas	Grado
3 días	7,37 ± 5,54	Epiplón	Laxas Firmes
7 días	14,32 ± 5,03	Epiplón	Firmes
14 días	25,39 ± 6,36	Epiplón	Firmes
90 días	25,01 ± 4,88	Epiplón	Firmes

Tabla VI. Preclude® Porcentaje (%) de la superficie del implante cubierta por adherencias, estructuras intraabdominales implicadas y consistencia de las adherencias.

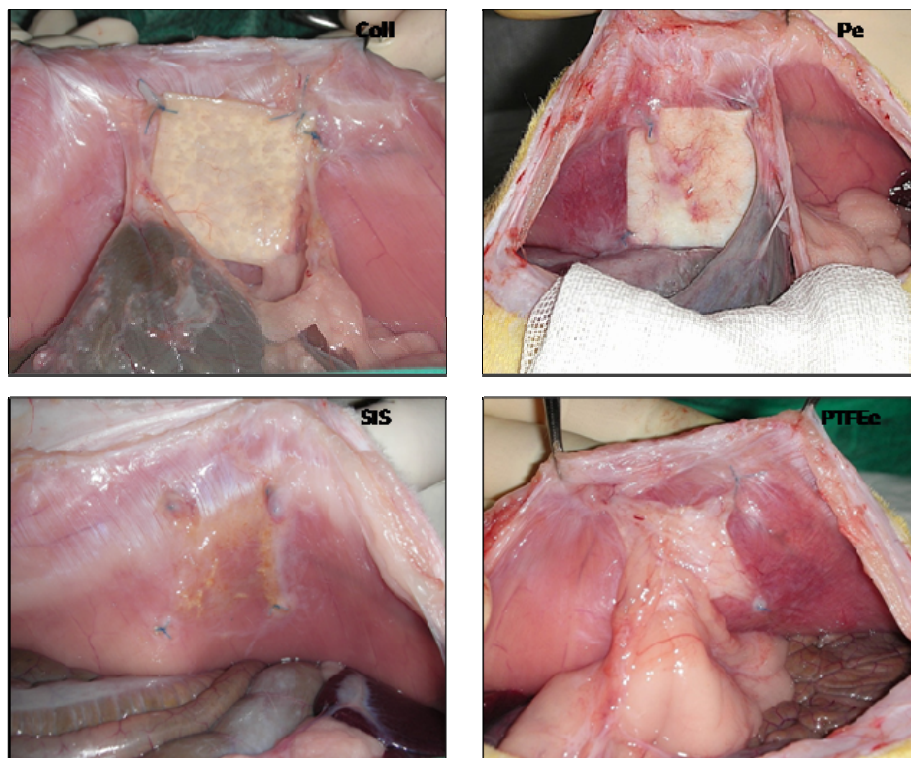


Figura 23. Imagen macroscópica de los implantes intraperitoneales a los 90 días. Coll: CollaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®.

4.2.2. Estudio histológico

CollaMend®

La prótesis de Coll se caracteriza por presentar una disposición de los haces de colágeno en diferentes direcciones. La estructura tridimensional de los haces de colágeno es parecida a la que presenta el Pe, la principal diferencia entre ambos materiales es que la trama de colágeno de Coll es más laxa.

La lámina de Coll al momento del sacrificio, a los 90 días, se encontró rodeada de numerosas células blancas, entre las que destacaban células de aspecto macrofágico y polimorfonucleares (fundamentalmente eosinófilos).

Los componentes celulares (fibroblastos y células blancas), entre los que se observó una notable presencia de linfocitos, penetraban hacia el interior del biomaterial, colonizando la prótesis en todo su espesor. Con la tinción de Rojo Sirio incluso fue posible observar la formación de pequeñas fibras de colágeno de tipo III o inmaduro (marcadas en tono amarillo) entre los haces de colágeno que conformaban la prótesis (aparecen en tono rojo). En las zonas de fenestración más grandes se distinguieron células infiltradas que colonizaban el biomaterial además de matriz extracelular y zonas de pequeños vasos.

El neoperitoneo estaba compuesto por una barrera celular en la zona adyacente al biomaterial y por debajo de esta, fibras de colágeno que se disponían de forma paralela a la prótesis.

No se observaron signos de degradación del biomaterial en este tiempo de estudio (Figura 24).

A microscopía electrónica de barrido, las células mesoteliales que tapizaban el neoperitoneo hacia la vertiente peritoneal se disponían formando una capa prácticamente continua de células de aspecto muy secretor. En las zonas en las que aparecía interrumpida, fue posible distinguir la matriz extracelular subyacente (Figura 25).

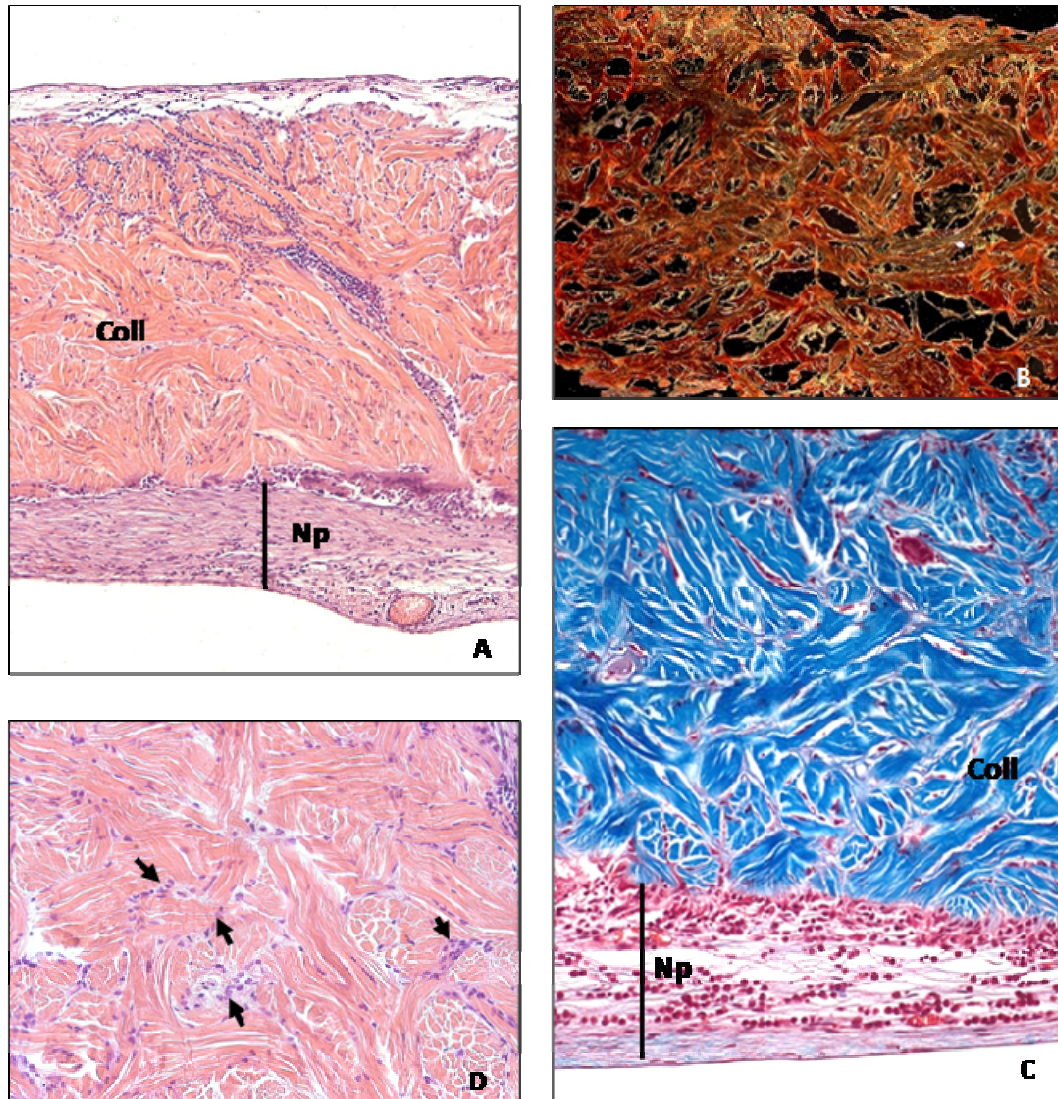


Figura 24. CollaMend® implante intraperitoneal a 90 días. A) Imagen a microscopía óptica en la que se observa la infiltración celular del biomaterial en todo su espesor y la capa peritoneal neoformada (Hematoxilina-Eosina, 100x); B) Tinción con Rojo Sirio. La prótesis aparece marcada en tono rojo-marrón. Las pequeñas fibras de colágeno de nueva formación aparecen en tonos amarillos (colágeno III o inmaduro) (100x); C) Detalle del neoperitoneo (Tricrómico de Masson, 200x); D) Células infiltradas entre los haces de colágeno (Hematoxilina-Eosina 250x). Coll: CollaMend®, Np: Neoperitoneo.

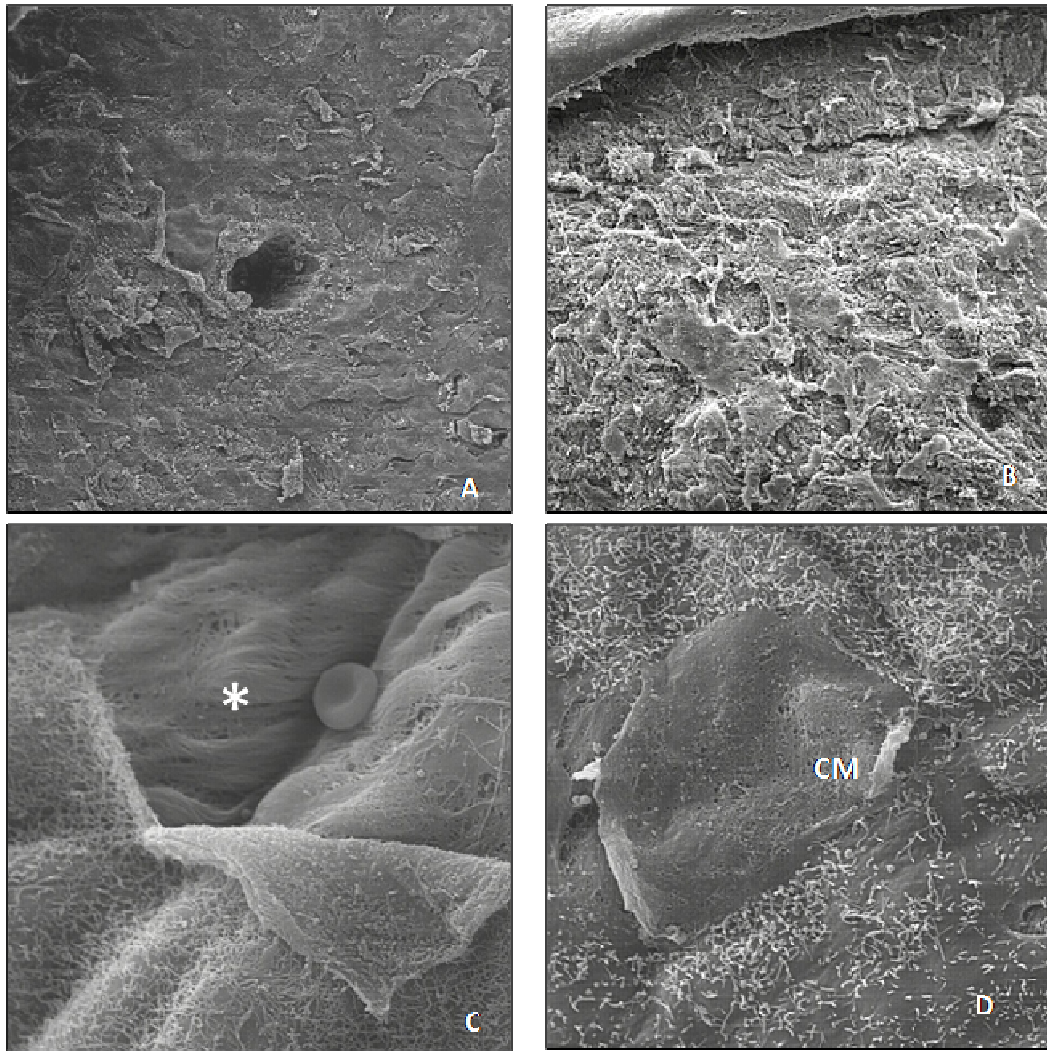


Figura 25. CollaMend® implante intraperitoneal a 90 días. A) Panorámica de la vertiente peritoneal (SEM, 50x); B) Capa mesotelial (SEM 500x); C) Zona desprovista de mesotelio (*) (SEM, 2000x); D: Células mesoteliales (CM) (SEM, 2000x).

Permacol®

Pe mostró una integración similar en el tejido del huésped al Coll. La prótesis también parecía rodeada por una capa de carácter inflamatorio que además penetraba en su interior. La infiltración celular fue significativamente menor que en caso de Coll. Los principales tipos celulares observados fueron fibroblastos y células blancas. Los espacios dejados por los poros de la prótesis estaban ocupados por tejido neoformado con la presencia de vasos sanguíneos.

A este tiempo de estudio, pudo apreciarse aun una importante proporción de colágeno III o colágeno inmaduro en el tejido conjuntivo que constituía el neoperitoneo.

No se observó degradación de la matriz de colágeno ni pérdida de la integridad estructural de la prótesis (Figura 26).

A microscopía electrónica de barrido (Figura 27) se observó una capa mesotelial más continua que en el caso de Coll.

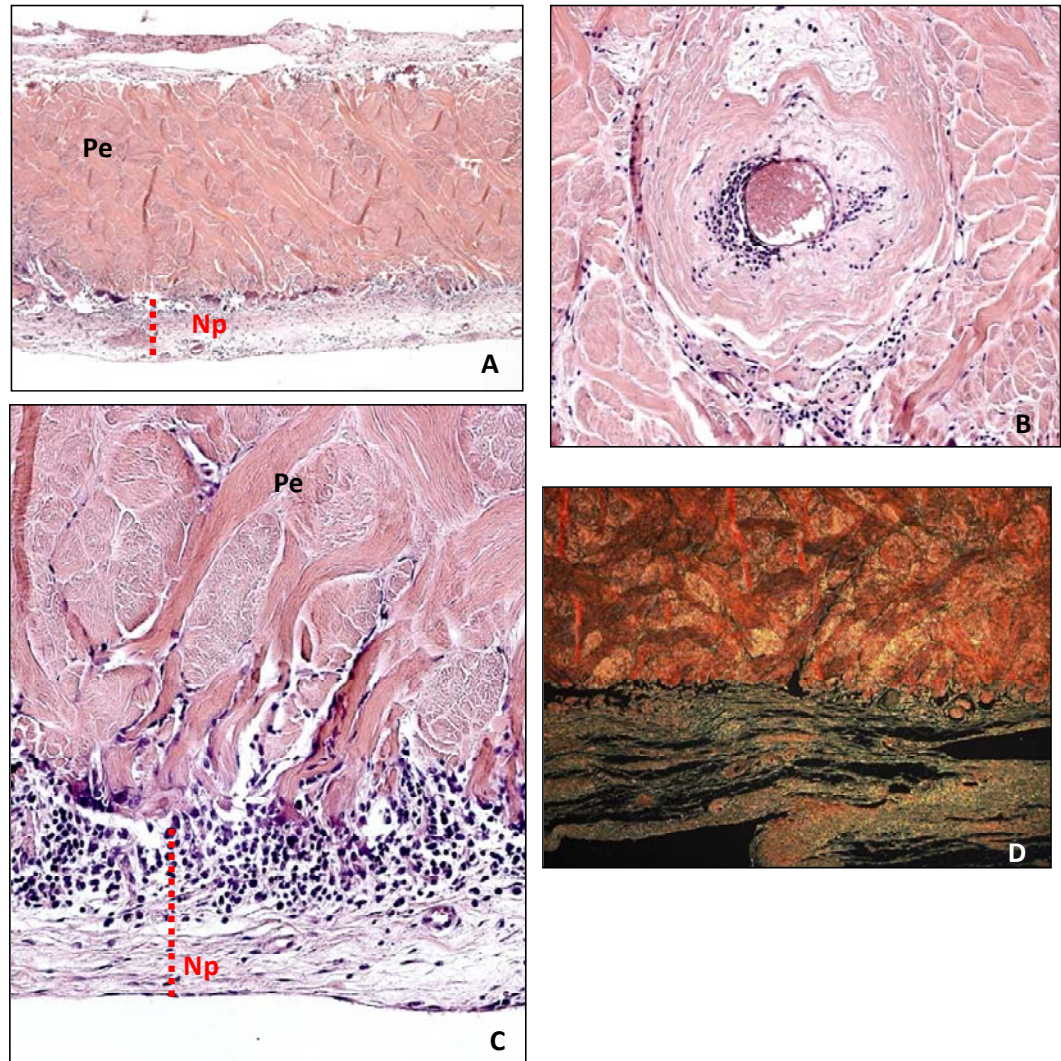


Figura 26. Permacol® implante intraperitoneal a 90 días. A) Panorámica a microscopía óptica (Hematoxilina-Eosina, 50x); B) Formación de vasos sanguíneos en el interior del biomaterial (200x); C) Detalle del neoperitoneo (100x); D) Rojo sirio (100x). Np: Neoperitoneo, Pe: Permacol®.

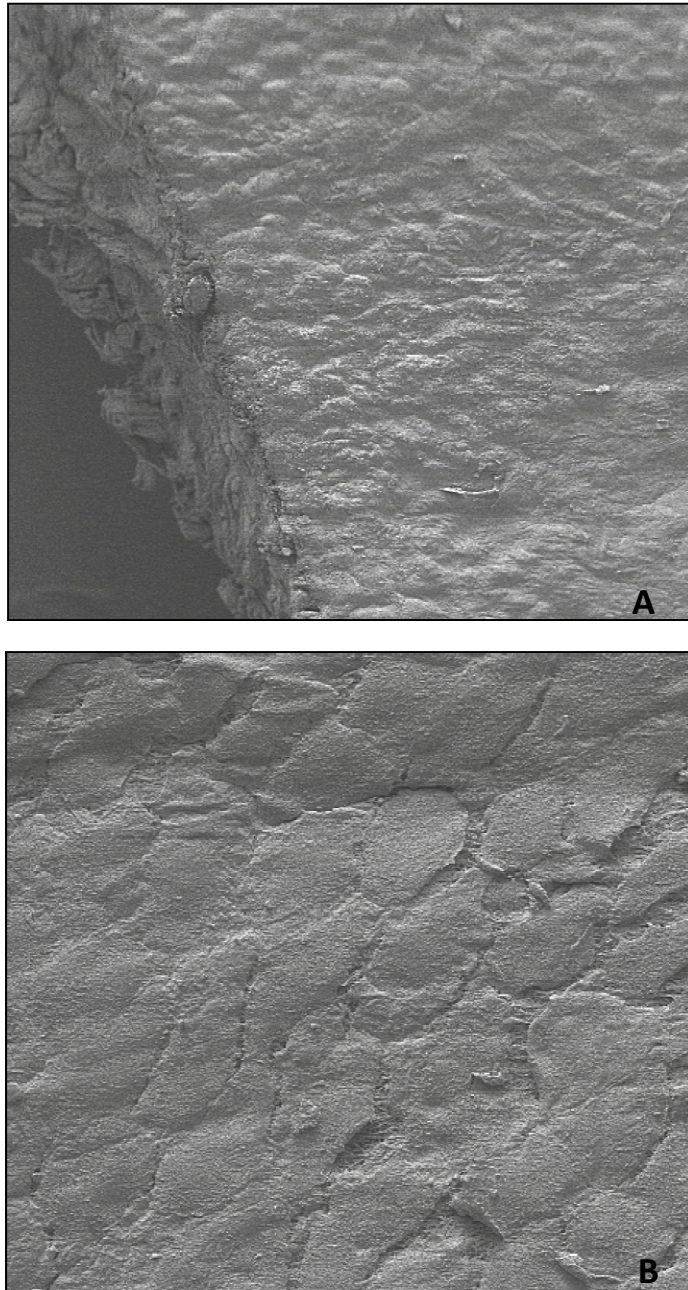


Figura 27. Permacol® implante intraperitoneal a 90 días. Imágenes a microscopía electrónica de barrido del neoperitoneo formado sobre la prótesis. A) Panorámica de la vertiente peritoneal (50x); B) Detalle de la capa mesotelial (500x).

Surgisis®

SIS presentó un rápido proceso de absorción. Al momento del sacrificio la prótesis había desaparecido prácticamente en su totalidad. Solo se apreciaron algunos restos del biomaterial rodeados de granulomas en algunas de las muestras.

En las zonas en las que la prótesis había desaparecido pudo observarse tejido conjuntivo denso, constituido en su mayor parte por colágeno de tipo I o colágeno maduro (marcado en rojo con la tinción de Rojo Sirio) en el que se podían apreciar pequeños granulomas, macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño. Hacia la vertiente visceral, los implantes presentaron una capa mesotelial continua con células de aspecto secretor (Figura 28).

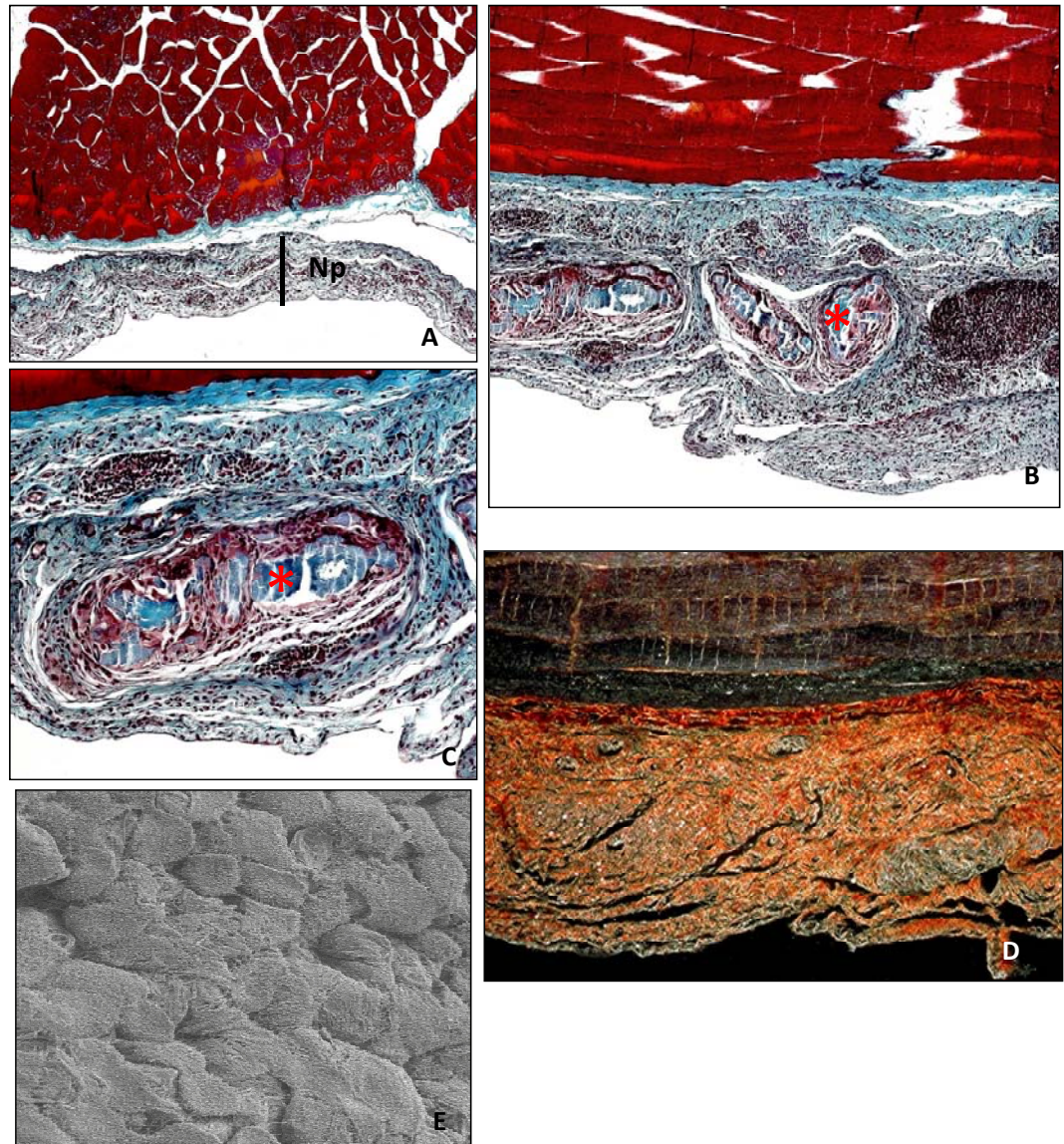


Figura 28. Surgisis® implante intraperitoneal a 90 días. A) Se observa la casi completa sustitución del biomaterial por la formación del neoperitoneo (Tricrómico de Masson, 100x); B) Los restos de la prótesis (*) que persistían aparecían rodeados de granulomas (100x); C) Detalle de uno de los granulomas (125x); D) Aspecto de la zona del implante, Rojo Sirio (100x); E) Células mesoteliales a microscopía electrónica de barrido (1000x). Np: Neoperitoneo.

Preclude®

A los 90 días del implante la prótesis se encontraba rodeada por un tejido conectivo denso con abundantes fibras de colágeno en las zonas de contacto con el tejido de anclaje. Dicho tejido estaba constituido por numerosas células que presentaban una morfología típica de fibroblastos y monocitos/macrófagos (Figura 29). En ningún caso se encuentra infiltración celular hacia el interior de la prótesis.

Esta cápsula fibrosa gruesa de tejido conectivo, mostraba numerosos vasos sanguíneos y una gran cantidad de fibras de colágeno tipo I (maduro).

A microscopía electrónica de barrido, fue posible determinar cómo el neoperitoneo progresaba desde el tejido receptor hacia la prótesis. La superficie aparecía tapizada por una monocapa de células mesoteliales (Figura 30).

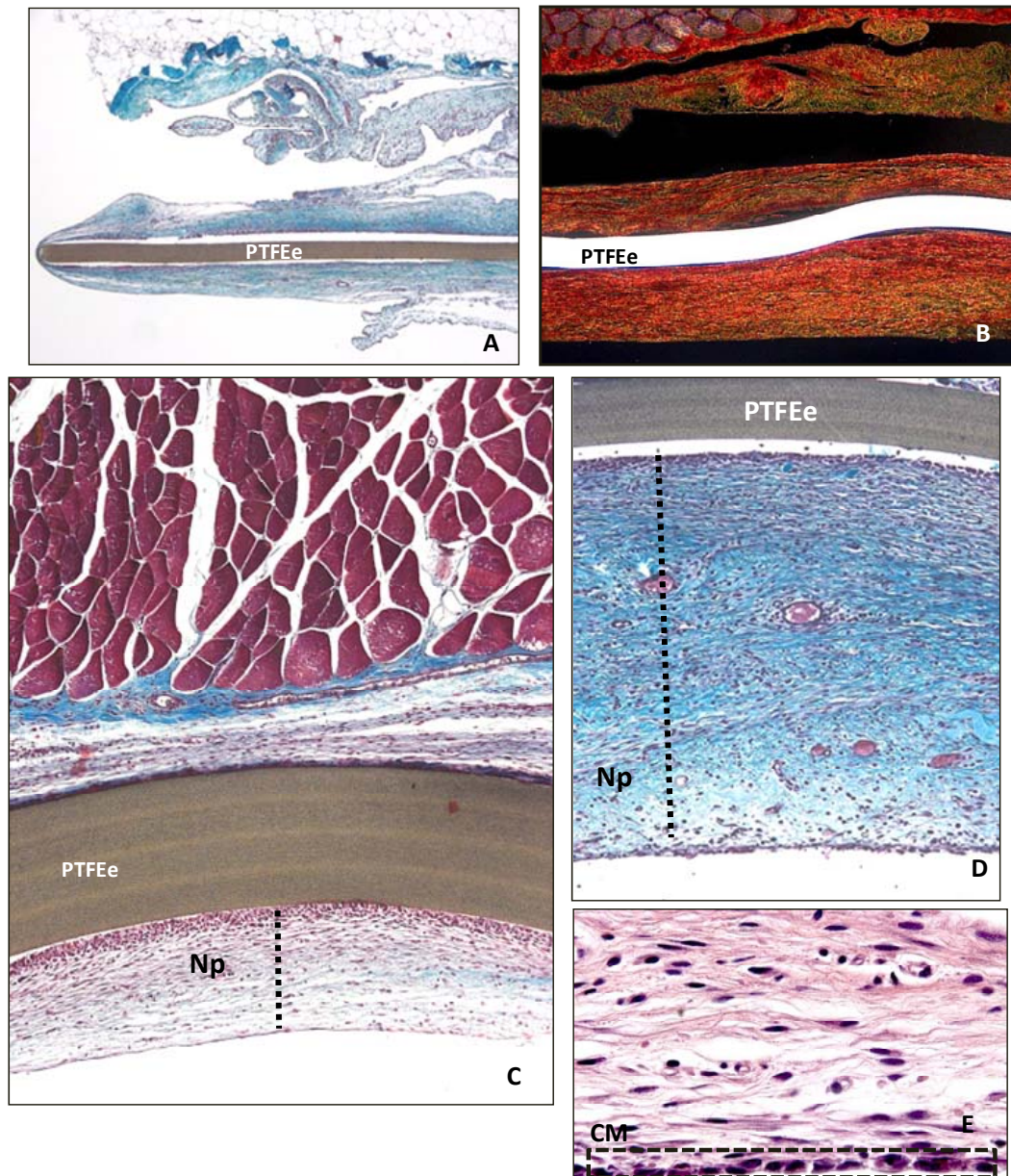


Figura 29. Preclude® implante intraperitoneal a 90 días. A) Panorámica del implante (Tricrómico de Masson, 50x); B) Rojo Sirio (100x); C) Panorámica a mayor aumento (100x); D) Detalle del espesor del neoperitoneo (200x); E) Monocapa de células mesoteliales hacia la vertiente visceral (640x). Np: neoperitoneo, CM: Células mesoteliales. PTFEe: Preclude®

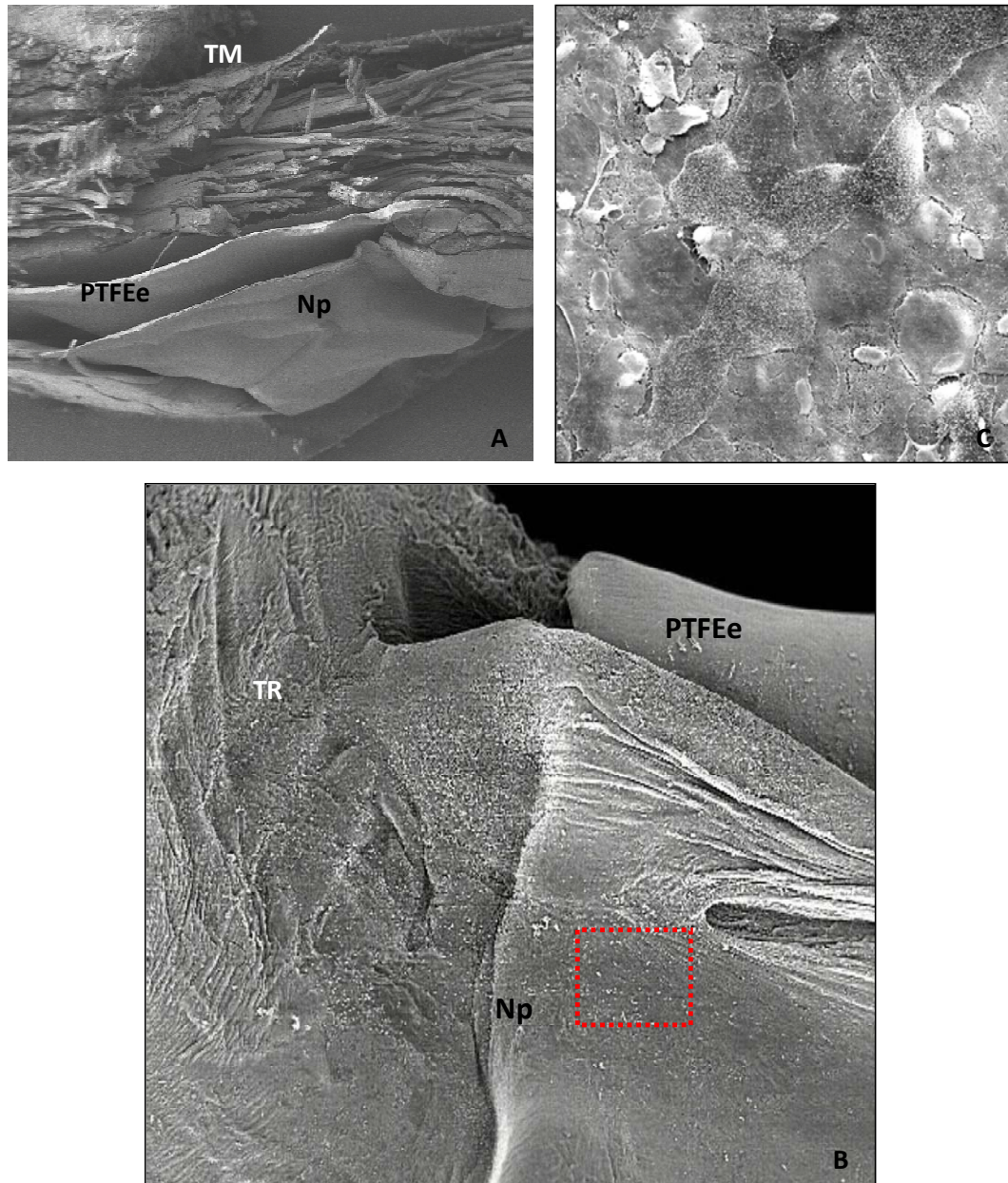


Figura 30 Preclude® implante intraperitoneal a 90 días. A) Panorámica de microscopía electrónica de barrido (20x); B) Detalle de células mesoteliales en área con líneas discontinuas hacia la vertiente visceral (500x); C) Células mesoteliales (500x). TM: Tejido muscular, Np: Neoperitoneo, TR: Tejido receptor, CM: Células mesoteliales PTFEe: Preclude®.

Formación de neoperitoneo

El neoperitoneo fue significativamente ($p < 0.05$) más delgado en Pe ($77,11 \pm 9,21 \mu\text{m}$ de espesor) que el formado por Coll ($501,60 \pm 39,94 \mu\text{m}$) y PTFEe ($355,90 \pm 39,94 \mu\text{m}$).

En las prótesis de SIS el espesor del neoperitoneo ($53,23 \pm 1,91 \mu\text{m}$) fue el menor de todas las prótesis en estudio siendo significativamente menor ($p < 0,01$) que el de Coll y PTFEe aunque no se establecieron diferencias estadísticamente significativas con Pe (Figura 31).

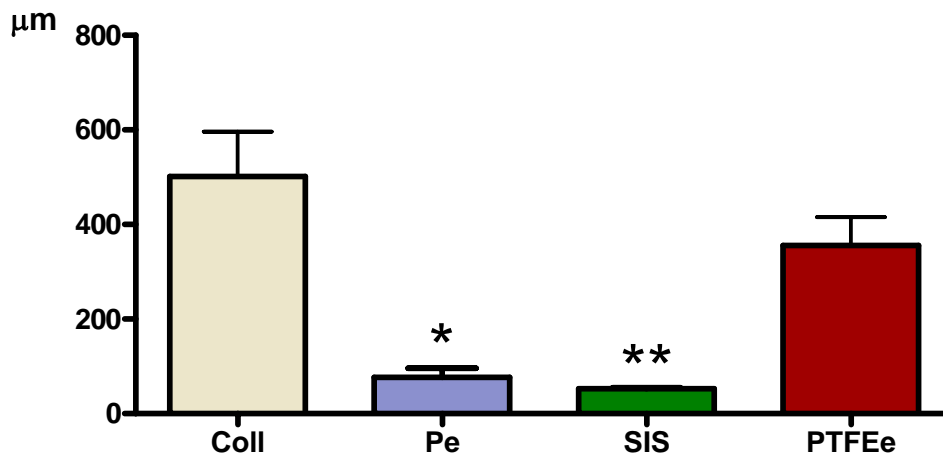


Figura 31. implante intraperitoneal Neoperitoneo a los 90 días. (*, $p < 0,05$ vs. Coll y PTFEe); (**, $p < 0,01$ vs. Coll y PTFEe). Coll: ColaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®.

Análisis inmunohistoquímico en macrófagos

En los implantes de Pe y Coll, las células RAM-11 positivas (macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño) se localizaron principalmente rodeando todo el perímetro de los biomateriales, en los intersticios de los haces de colágeno y en las pequeñas perforaciones existentes entre las láminas de colágeno.

En el caso de SIS, en las muestras donde la prótesis había sido sustituida por tejido receptor, se observó un número reducido de macrófagos. Tan solo en zonas donde persistían pequeños fragmentos de SIS rodeados por granulomas, se obtuvo un marcaje más intenso, pero en todo caso el marcaje fue menor que el resto de los biomateriales.

En el PTFEe, los macrófagos se localizaron únicamente a nivel de la barrera celular que rodea la lámina del implante.

El porcentaje de macrófagos fue significativamente mayor ($p < 0,05$) para Coll y Pe con respecto a los otros 2 grupos de estudio. El menor porcentaje de células macrofágicas fue observado en SIS, debido a la absorción del biomaterial mostrando diferencias significativas respecto al control (Figura 32).

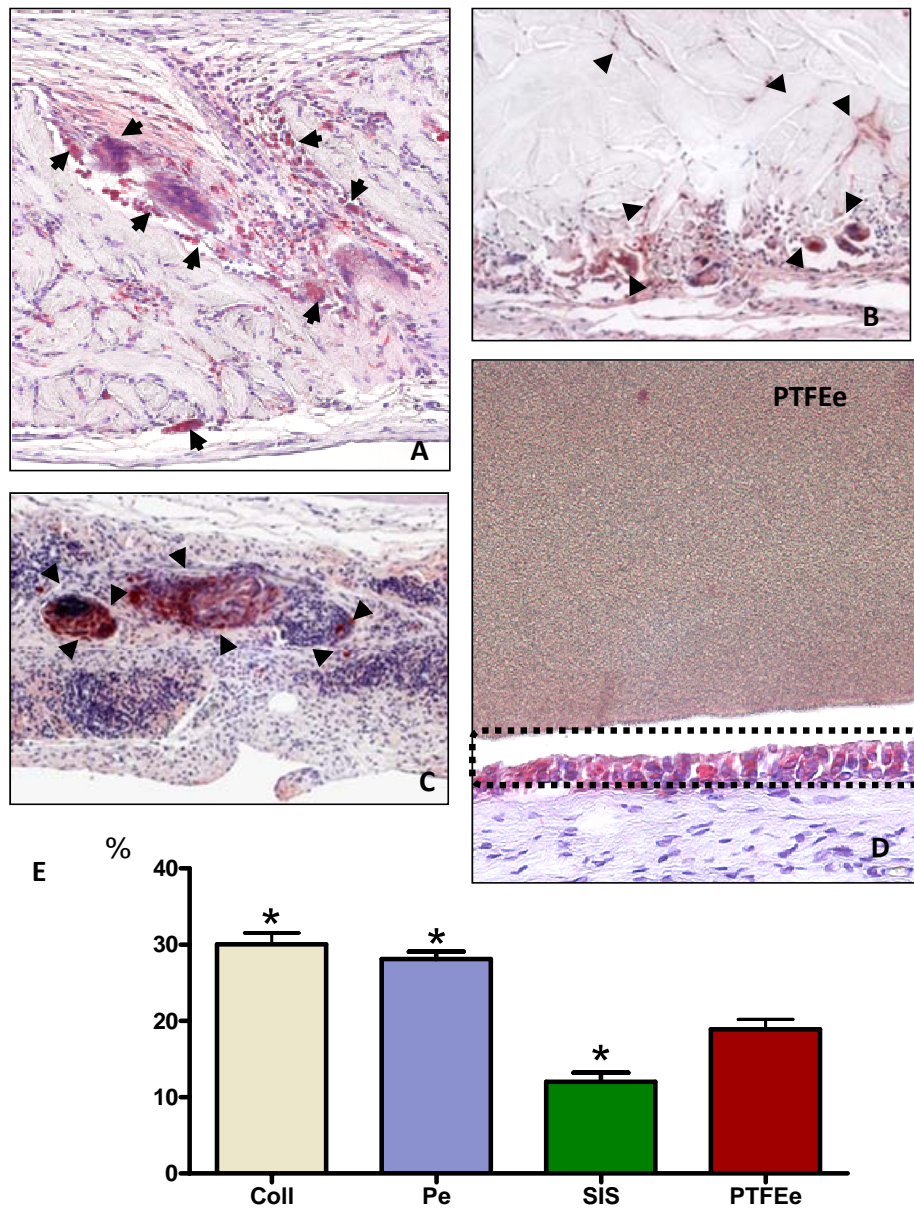


Figura 32. Marcaje inmunohistoquímico específico para macrófagos de conejo (flechas, color rojo) utilizando el anticuerpo monoclonal RAM-11 en implante intraperitoneal a los 90 días.. A) CollaMend® (200x); B) Permacol® (200x); C) Surgisis® (200x); D) Preclude® (200x); E) Porcentaje de células RAM-11 positivas para cada grupo de estudio (* $p < 0,05$). Coll: CollaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®

4.3. IMPLANTE EXTRAPERITONEAL

4.3.1. Estudio histológico

CollaMend® y Permacol®

El comportamiento histológico de las dos prótesis tipo crosslink (Coll y Pe) fue similar. A las dos semanas, ambos biomateriales aparecieron delimitados en su vertiente subcutánea y peritoneal por una capa celular compuesta principalmente por células blancas que los aislaron del tejido receptor. La zona entre esta capa celular y el músculo apareció ocupada por tejido conjuntivo en el que predominaban fibras de colágeno de tipo III. Pudo observarse la presencia de células en los tercios más externos de la prótesis, las cuales penetraban a través de los haces de colágeno del biomaterial.

A los 30 días, el aspecto de los implantes fue similar al observado en el tiempo de estudio anterior. Los pequeños poros naturales de Coll y Pe comenzaron a rellenarse de fibras de colágeno y en ellos pudo observarse la formación de pequeños vasos sanguíneos.

A diferencia del modelo intraperitoneal, a los 90 días se pudo apreciar una menor cantidad de células en el interior de los biomateriales. El proceso de colonización de las células fue mucho más reducido y pareció estancarse entre los 30 y los 90 días, observándose tan solo una pequeña cantidad de células aisladas en las zonas más centrales de las prótesis.

Este fenómeno fue mucho más acusado en Coll que en Pe, a pesar de que los haces de colágeno de la primera prótesis presentaron una estructura más laxa.

Tanto en la zona de los poros como en el tejido conjuntivo que rodeaba los implantes pudo observarse un incremento en la presencia de colágeno maduro o colágeno de tipo I (Figuras 33-36).

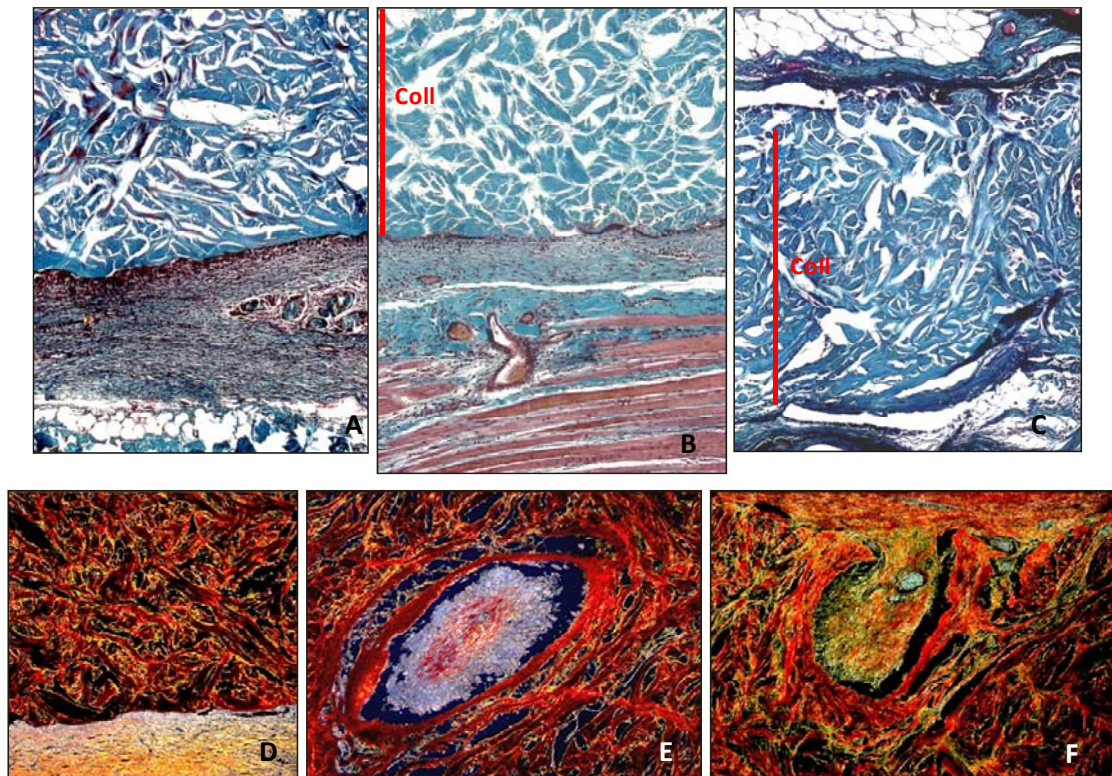


Figura 33 CollaMend® implante extraperitoneal. Evolución del implante a lo largo de los diferentes tiempos de estudio: A) Tricrómico de Mason, 14 días (100x); B) 30 días (100X); C) 90 días (100x). Maduración del componente de colágeno de los 14 a los 90 días. D) Rojo sirio 14 días (100x); E) 30 días (160x); F) 90 días (100x). Coll: CollaMend®

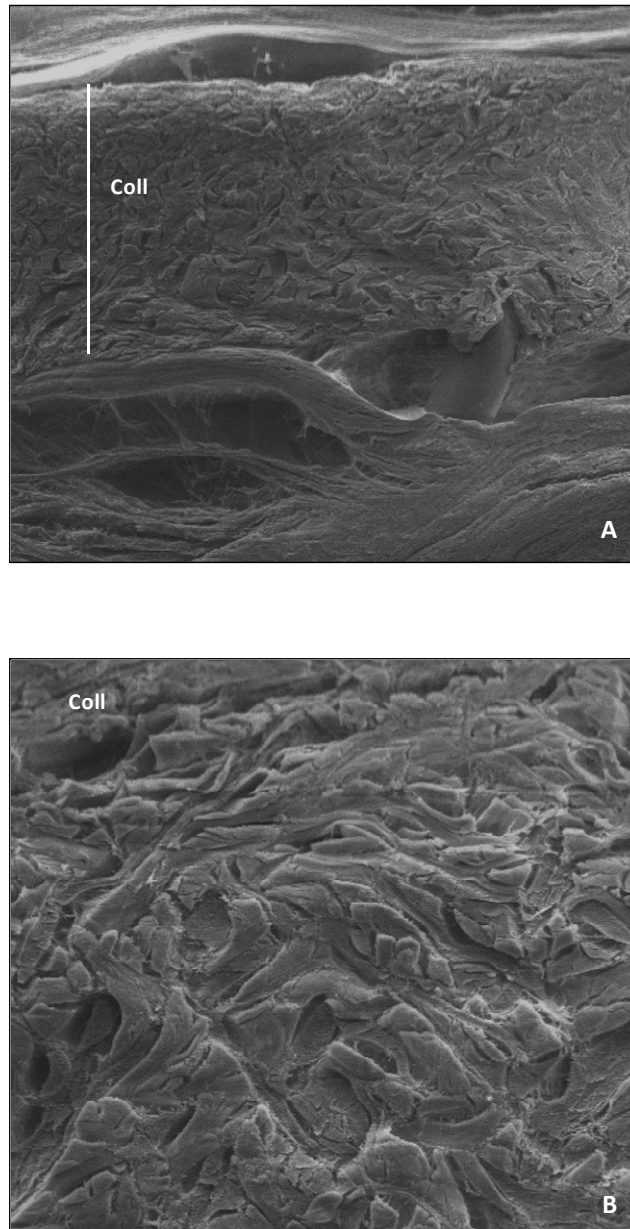


Figura 34. CollaMend® implante extraperitoneal. A) Panorámica de una sección transversal del implante a 90 días (SEM, 20x); B) Detalle de los haces de colágeno del biomaterial a mayor aumento (SEM, 200x).

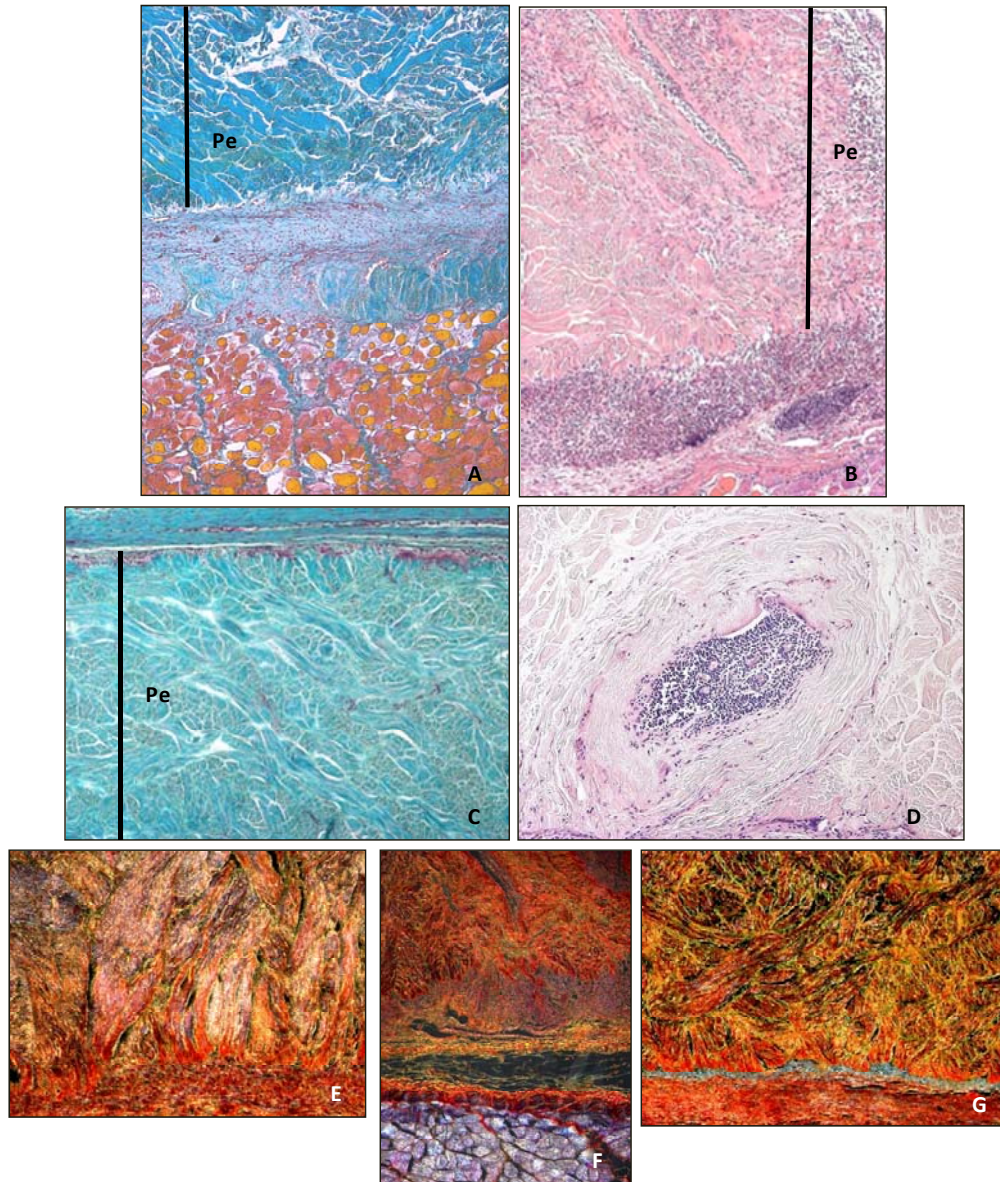


Figura 35. Permacol® implante extraperitoneal. A) Implante a los 14 días (Tricrómico de Mason, 80x); B) Imagen a microscopía óptica en la que se aprecia el componente celular que limita la prótesis a los 30 días (Hematoxilina-Eosina, 100x); C) Detalle de la vertiente subcutánea a los 90 días (100x); D) Células de aspecto linfocitario y pequeños vasos sanguíneos en uno de los espacios dejados por las fibras de colágeno a 90 días (160x); Tinción Rojo sirio a E) 14 días (200x); F) 30 días (100x); G) 90 días postimplante (160x); Pe: Permacol®.

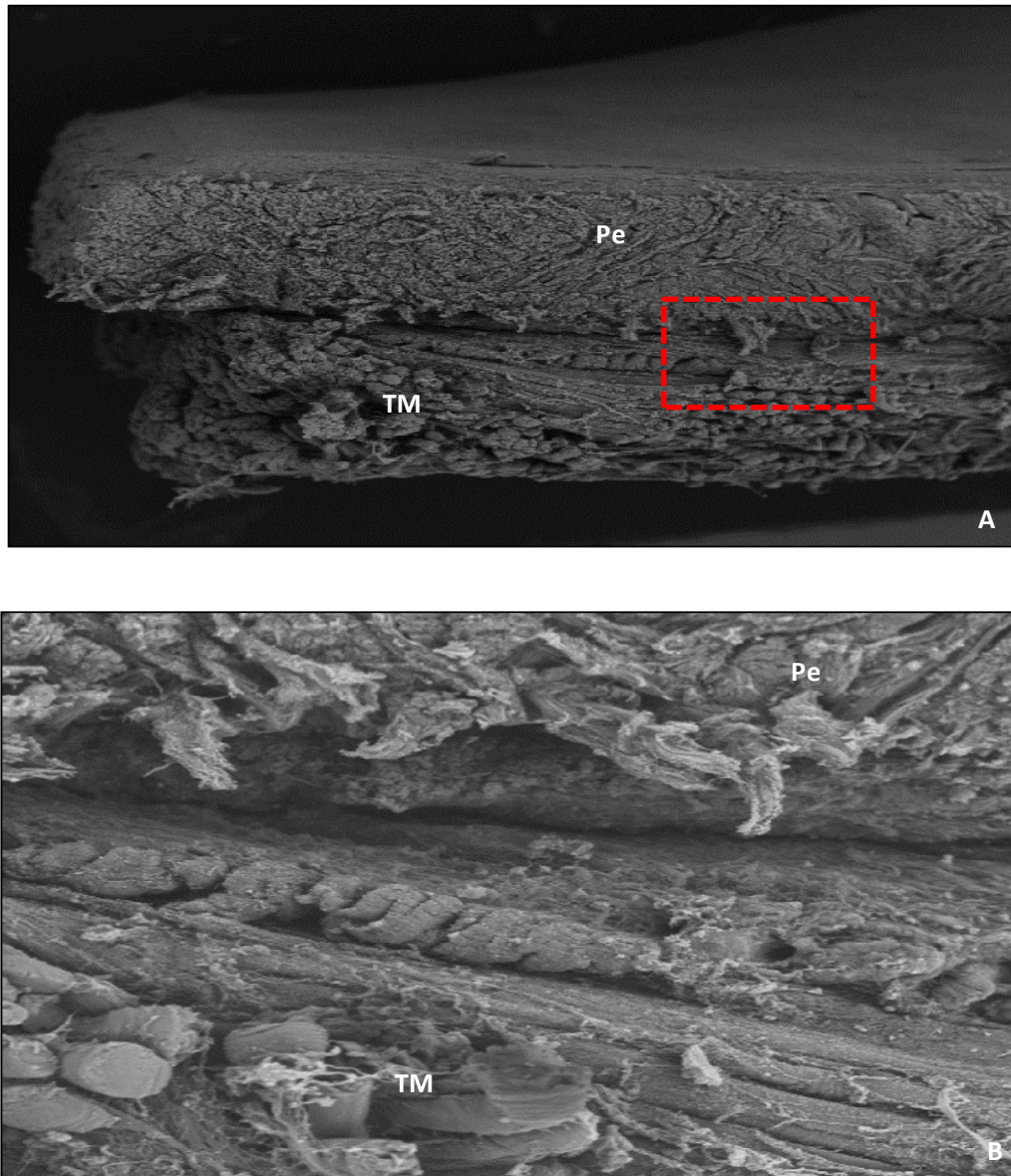


Figura 36. Permacol® implante extraperitoneal. A) Zona de contacto de la prótesis con el tejido receptor a los 30 días (20x); B) Detalle a mayor aumento (100x). Pe: Permacol®; TM: Tejido muscular.

Surgisis®

La estructura de SIS que consta de láminas superpuestas de colágeno condicionó considerablemente el proceso de remodelación. El implante SIS fue la prótesis que generó la mayor reacción inflamatoria. A los 14 días fue evidente la presencia de abundante tejido de granulación compuesto por linfocitos, macrófagos y polimorfonucleares. Estas células lograron infiltrarse entre las láminas de colágeno que forman la prótesis de Surgisis® en el tercio superior e inferior del biomaterial. A los 30 días se observaron células en todo el espesor de la prótesis.

El aspecto de la zona del implante a los 90 días, a diferencia de la observada en la prótesis de Coll y Pe, fue muy similar al implante intraperitoneal a este mismo tiempo de estudio. En algunas muestras solamente fue posible distinguir la presencia de tejido de sustitución en el lugar que antes ocupaba el biomaterial y en otras, la presencia de pequeños granulomas delató las zonas en las que aún quedaban algunos restos de material protésico.

En cuanto al componente de colágeno, a los 14 días fue mayoritaria la presencia de colágeno tipo III o inmaduro. A los 30 días pudo apreciarse un incremento en el componente de colágeno tipo I o maduro (Figuras 37 y 38).

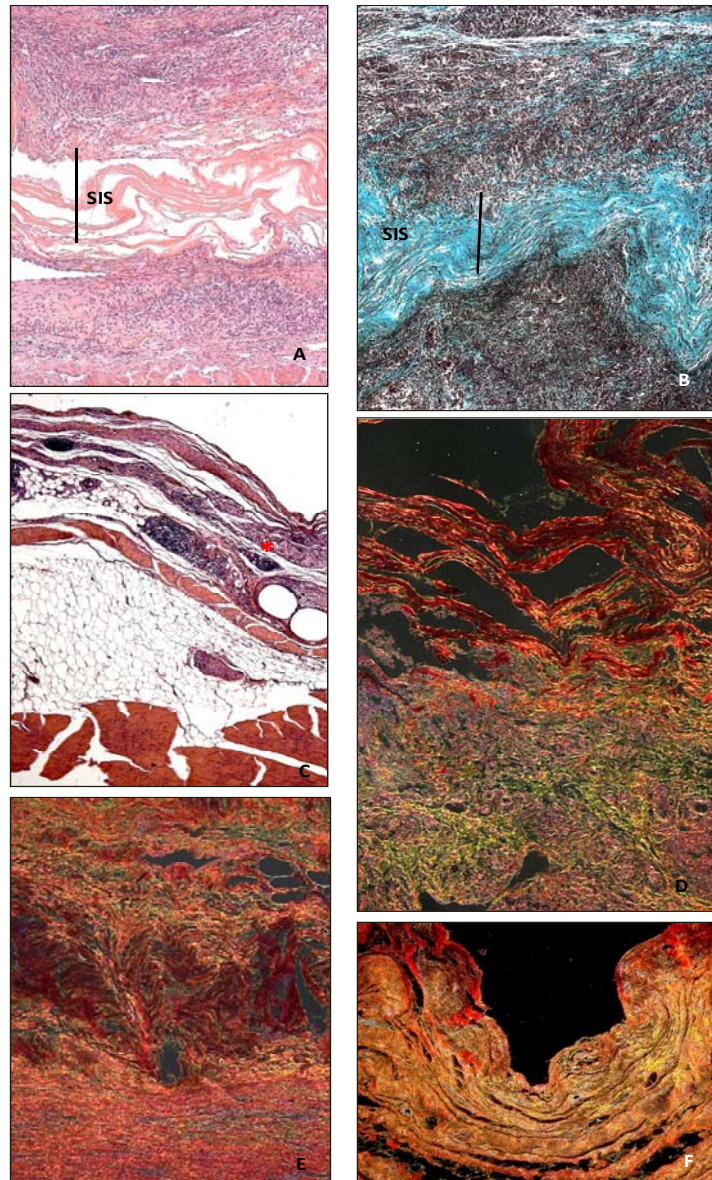


Figura 37. Surgisis® implante extraperitoneal. A) Aspecto del implante a los 14 días (Hematoxilina – Eosina, 100x); B) Acumulación de células inflamatorias que rodean la prótesis a los 30 días (Tricrómico de Masson, 100x); C) Tejido neoformado (*) que sustituye a la prótesis a los 90 días (Hematoxilina-Eosina, 100x); D) Tinción con Rojo sirio a 14 días (160x); E) 30 días (160x); F) 90 días (100).

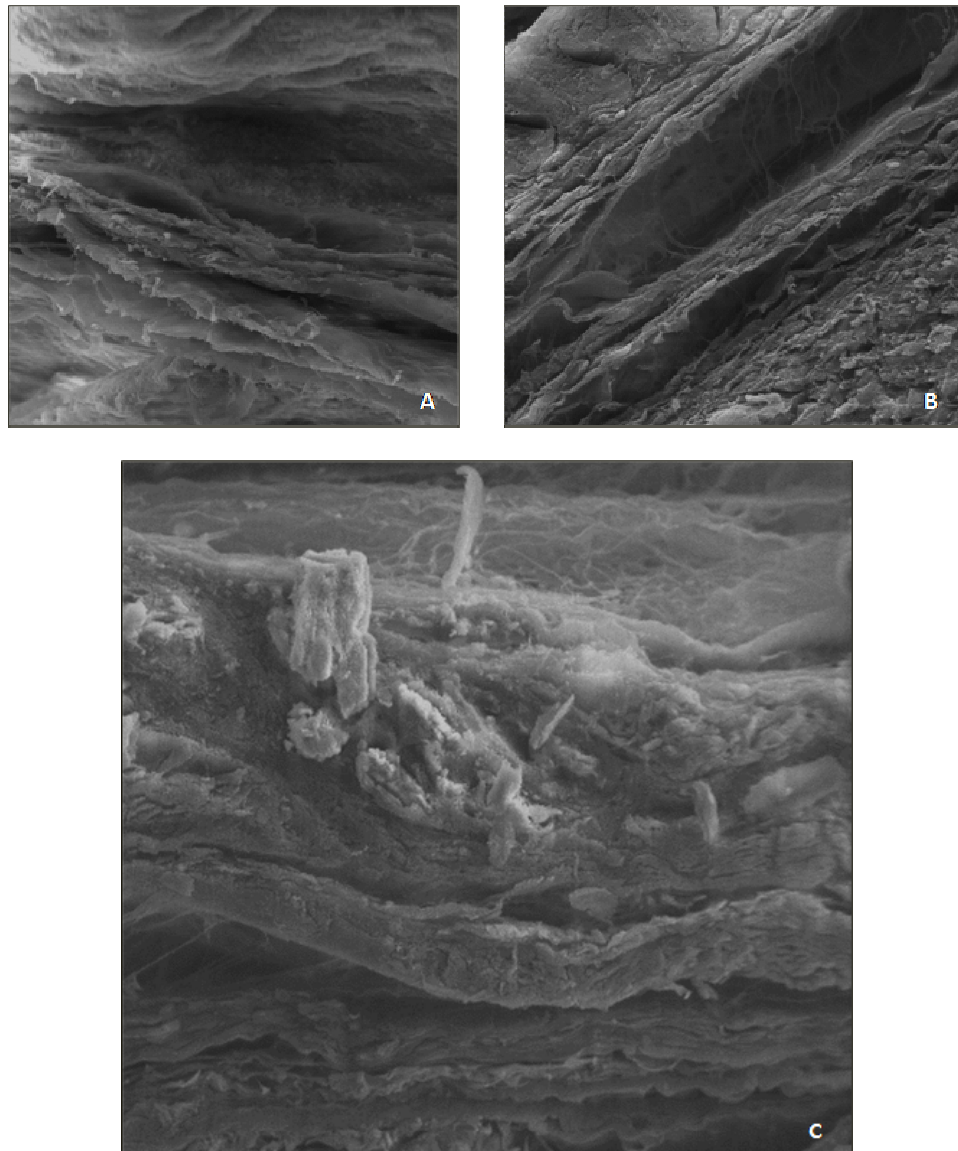


Figura 38. Surgisis® implante extraperitoneal. A) Lámina de colágeno de Surgisis® a los 14 días (100x); B) Aspecto del implante a los 30 días (500x); C) Tejido neoformado en la zona del implante a los 90 días (200x).

Preclude®

A los 14 días, la lámina de PTFEe apareció delimitada por una fina capa de células inflamatorias y una cápsula de tejido conjuntivo constituida principalmente por colágeno inmaduro.

A los 30 días postimplante, el tejido fibroso que envolvía el biomaterial presentó un contenido altamente celular y numerosos vasos sanguíneos.

A los 90 días no se apreciaron grandes diferencias en cuanto al tipo de tejido que rodeaba la lámina de PTFEe, aunque sí pudo constatar una maduración en el componente de colágeno, que a este tiempo de estudio fue mayoritariamente de tipo I (Figuras 39 y 40).

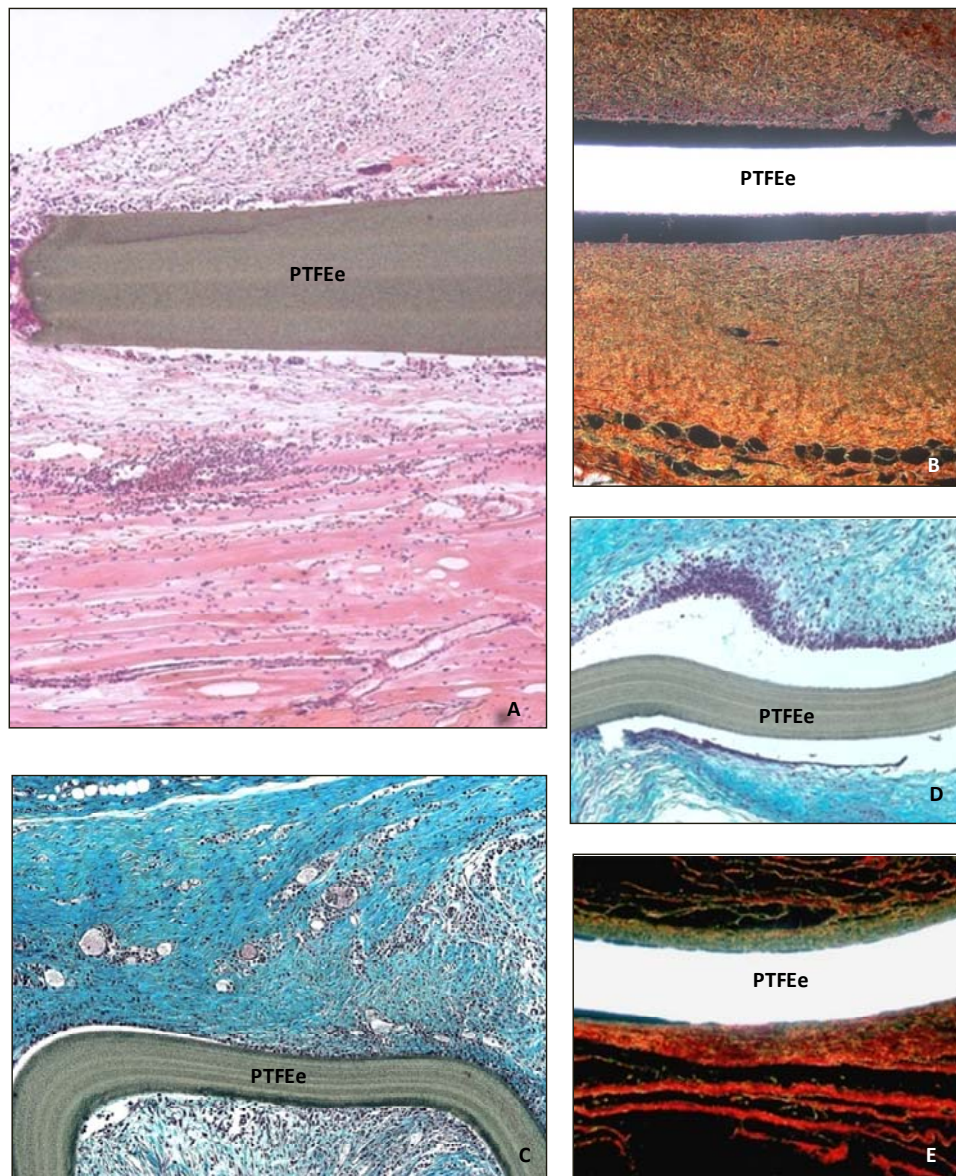


Figura 39. Preclude® implante extraperitoneal. Ausencia de infiltración y de degradación de la prótesis. Evolución de la cápsula fibrosa que envuelve el material: A) 14 días (Hematoxilina – Eosina, 125x); B) Cápsula de tejido conjuntivo, principalmente de colágeno inmaduro (amarillo) a 14 días (Rojo Sirio, 100x); C) Tejido fibroso con numerosas células y vasos sanguíneos a 30 días (Tricrómico de Masson, 100x); D) Detalle de la cápsula fibrosa a 90 días (Tricrómico de Masson, 200x); E) Presencia de colágeno maduro (color rojo) a 90 días (Rojo Sirio, 200x). PTFEe: Preclude®.

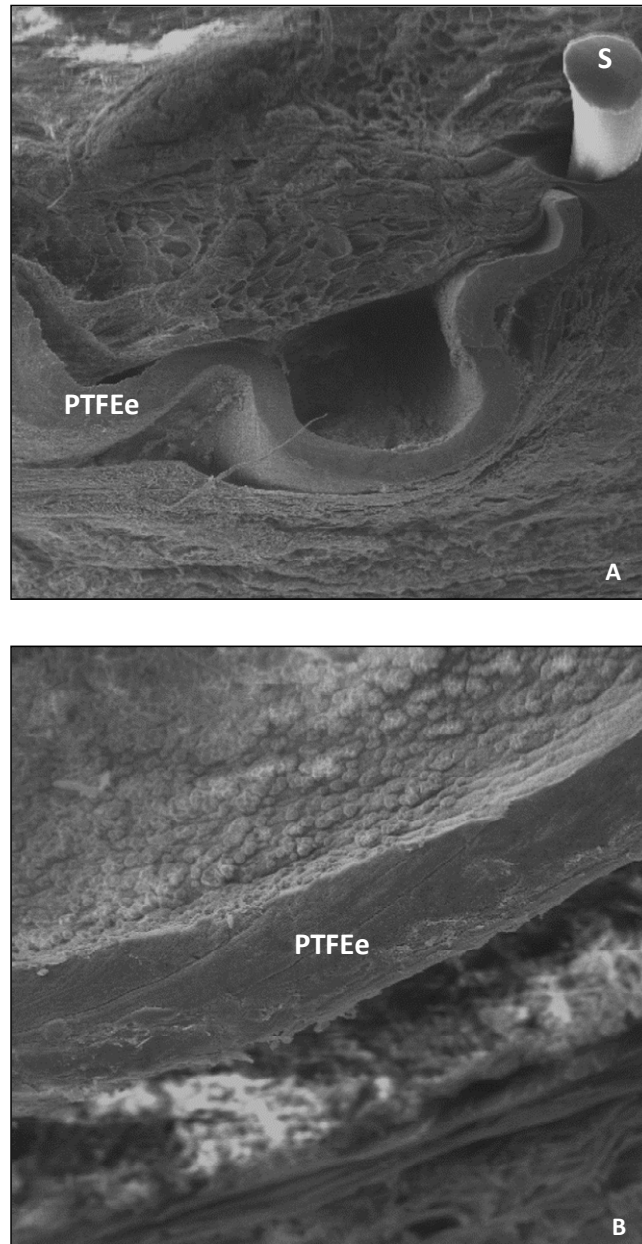


Figura 40. Preclude® implante extraperitoneal. A) Sección transversal de un implante a microscopía electrónica de barrido a los 90 días (50x); B) Detalle de la lámina de PTFEe (100x). PTFEe: Preclude®, S: Hilo de sutura.

Análisis inmunohistoquímico de macrófagos

La distribución de las células RAM-11 positivas fue similar a la observada en los diferentes biomateriales en el estudio intraperitoneal. Se encontraron rodeando los biomateriales e infiltradas entre los haces de colágeno (Figura 41)

A los 14 días las prótesis de colágeno presentaban un porcentaje de macrófagos significativamente mayor ($p < 0,05$) que los implantes de PTFEe.

A los 30 días los valores fueron similares para todos los biomateriales. A pesar de que el porcentaje mayor de macrófagos se registró en los implantes de SIS y el menor en las prótesis de PTFEe, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de estudio.

Transcurridos tres meses del implante, se observó una ligera disminución del número de células macrofágicas en los diferentes implantes respecto a los 30 días. Debido a la sustitución de SIS por tejido receptor, fue este grupo el que presentó menor porcentaje estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en el número de células marcadas respecto a los otros biomateriales. Pe y PTFEe también presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Figuras 41 y 42).

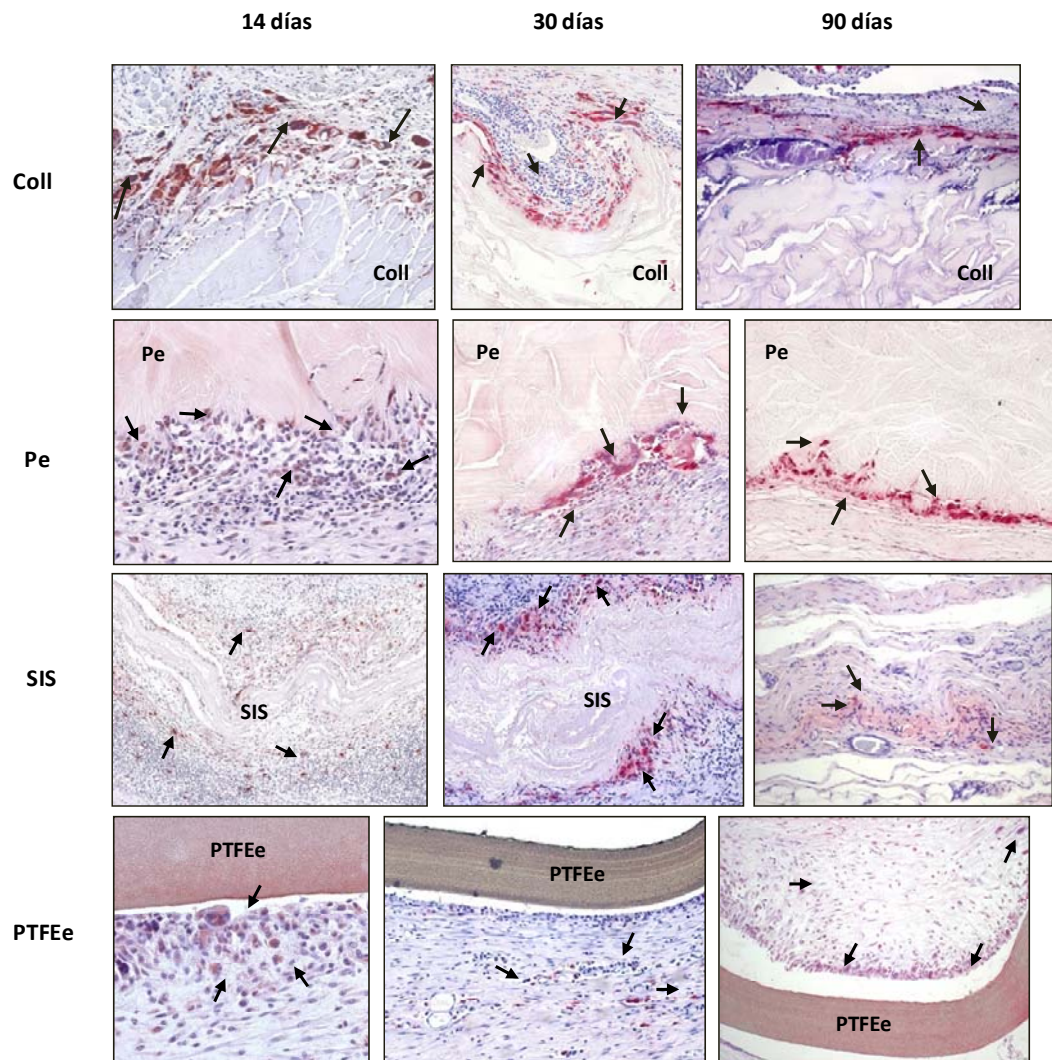


Figura 41. Marcaje inmunohistoquímico específico para macrófagos de conejo (flechas, color rojo) utilizando el anticuerpo monoclonal RAM-11 en implante extraperitoneal. Surgisis® 14 días (100x); Preclude® 14 días (400x); Resto de imágenes (200x). Coll: ColaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®.

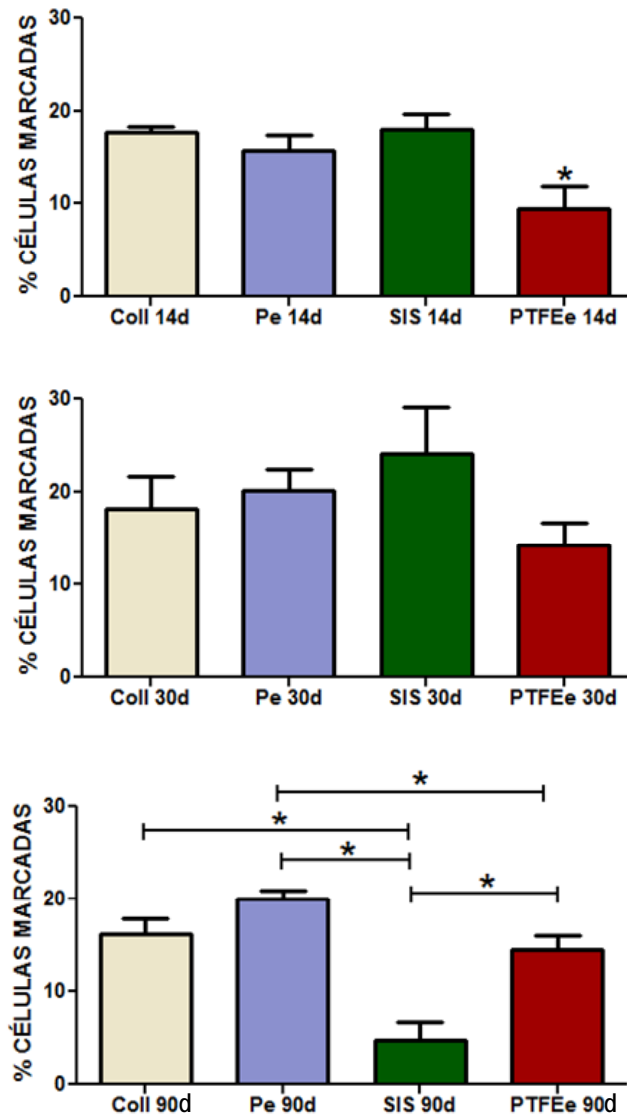


Figura 42. Porcentaje de células RAM-11 positivas por tiempo de estudio en implante extraperitoneal. (* $p < 0,05$). Coll: ColaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®

Biodegradación

En el estudio intraperitoneal y extraperitoneal ninguna de las prótesis de Coll, Pe ni PTFEe mostraron signos de degradación en el momento de la eutanasia a los 90 días postimplante. Sin embargo, prácticamente la totalidad de SIS se encontró degradado en ambos modelos experimentales.

No hubo diferencias significativas en ninguna de las prótesis al comparar el modelo intraperitoneal con el modelo extraperitoneal.

En el modelo intraperitoneal, las tres prótesis que no sufrieron degradación, Coll, Pe y PTFEe, mostraron diferencias significativas en el porcentaje de espesor con respecto al SIS ($p < 0,05$; $p < 0,01$ y $p < 0,01$, respectivamente).

En el caso del modelo extraperitoneal, las tres prótesis, Coll, Pe y PTFEe, mostraron diferencias significativas en el porcentaje de espesor, ($p < 0,01$, $p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente), con respecto al SIS (Figura 43).

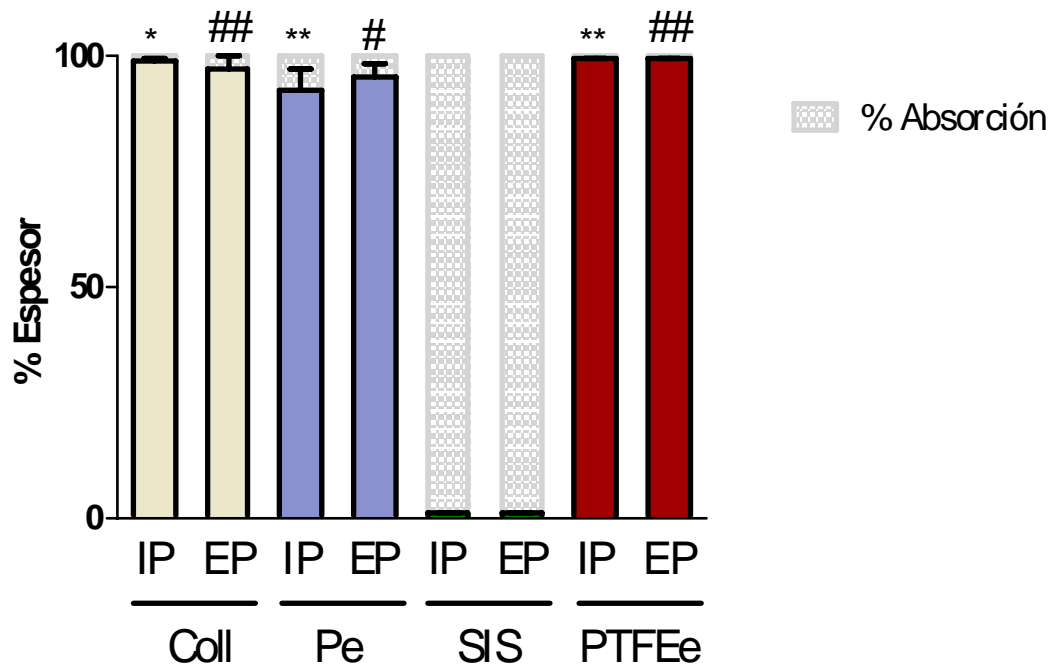


Figura 43 Porcentaje de espesor de las diferentes prótesis en los modelos intraperitoneal versus extraperitoneal a los 90 días postimplante. Coll: Colamend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®. *, $p < 0,05$ y **, $p < 0,01$ vs. SIS (IP); #, $p < 0,05$ y ##, $p < 0,01$ vs. SIS (EP).

4.3.2. Resistencia Biomecánica

Para cada uno de los implantes, los valores de menor resistencia a la tracción se registraron a los 14 días. En los grupos de Coll y Pe, la resistencia biomecánica aumentó de forma significativa a lo largo de los tiempos de estudio.

Cuando se comparó la resistencia biomecánica de las diferentes prótesis por tiempo de estudio, a los 14 días Coll presentó la mayor resistencia a la tracción, siendo significativamente superior que Pe ($p < 0,001$) y SIS ($p < 0,05$).

A los 30 días el implante de Coll siguió presentando diferencias estadísticamente significativas con Pe. Este a su vez mostró diferencias significativas con PTFEe.

Transcurridos 90 días, los valores de resistencia biomecánica fueron similares para todos los implantes a excepción de SIS que fue la prótesis que presentó los valores más bajos, si bien solo se registraron diferencias estadísticamente significativas entre este biomaterial y el Coll ($p < 0,05$) (Figura 44).

A continuación se muestran las gráficas que reflejan los datos del estudio tensiométrico medido en cada prótesis en los diferentes tiempos de estudio (Figuras 45-56).

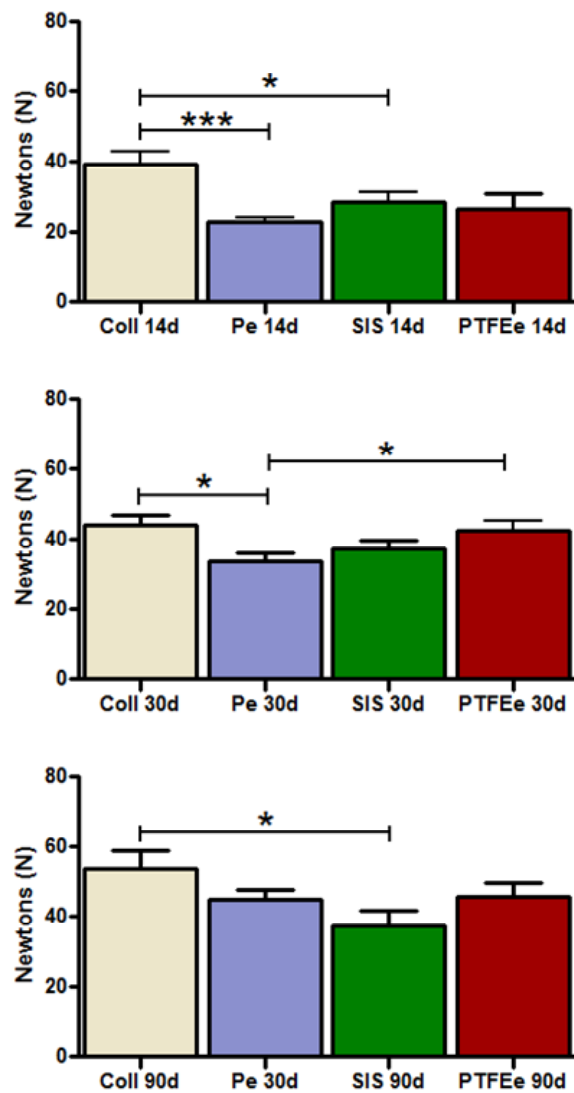
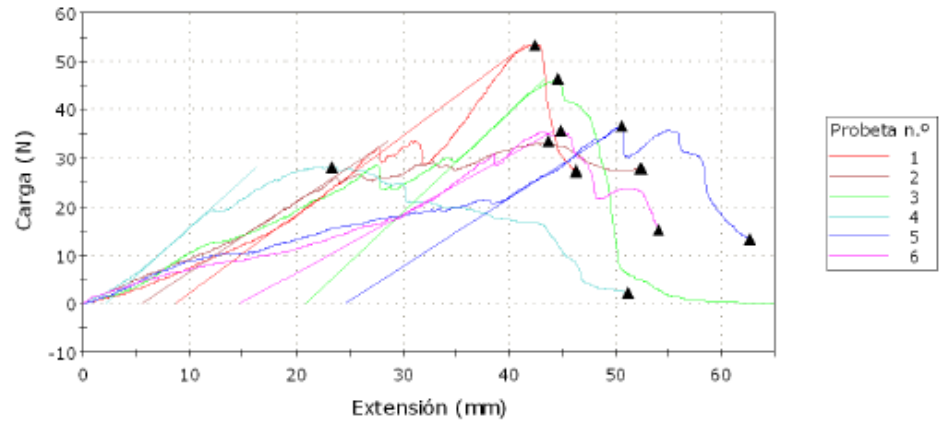


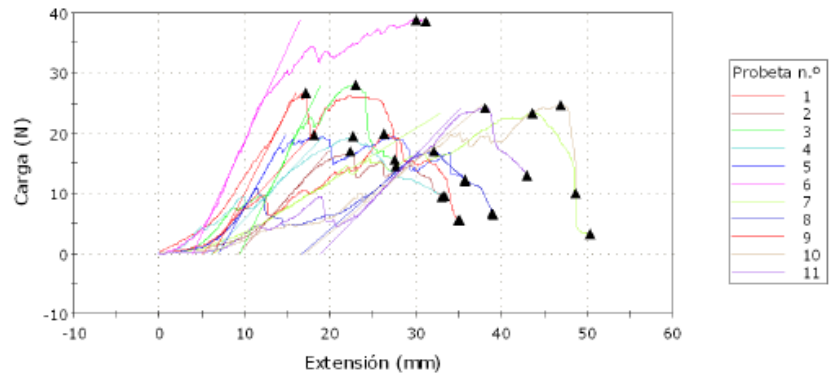
Figura 44. Resultados del estudio biomecánico para los diferentes biomateriales a los 14, 30 y 90 días postimplante. (*, $p < 0,05$; ***, $p < 0,001$). Coll: CollaMend®, Pe: Permacol®, SIS: Surgisis®, PTFEe: Preclude®.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 23,59	> 4,61	> 108,75	> 55,24	> 1303,11	> 0,83	> 0,49
2	> 23,05	> 4,17	> 96,12	> 52,63	> 1213,12	> 0,80	> 0,35
3	> 23,91	> 4,53	> 108,31	> 57,01	> 1363,11	> 1,08	> 0,43
4	> 21,70	> 4,29	> 93,09	> 54,61	> 1185,04	> 1,17	> 0,30
5	> 23,24	> 3,88	> 90,17	> 63,65	> 1479,23	> 0,99	> 0,41
6	> 24,14	> 4,08	> 98,49	> 49,90	> 1204,59	> 0,61	> 0,36
Máximo	24,14	4,61	108,75	63,65	1479,23	1,17	0,49
Mínimo	21,70	3,88	90,17	49,90	1185,04	0,61	0,30
Media	23,27	4,26	99,16	55,51	1291,37	0,91	0,39
Desviación estándar	0,86984	0,27612	7,78506	4,67245	114,48601	0,20565	0,06634

	C _{MAX} /SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,04	> 27,34	> 27,37	> 53,43	76,81
2	> 0,03	> 27,73	> 27,75	> 33,42	83,16
3	> 0,03	> 0,57	> 0,57	> 46,32	78,23
4	> 0,02	> 2,34	> 2,34	> 28,28	42,54
5	> 0,02	> 13,43	> 13,47	> 36,64	79,55
6	> 0,03	> 15,24	> 15,35	> 35,58	90,05
Máximo	0,04	27,73	27,75	53,43	90,05
Mínimo	0,02	0,57	0,57	28,28	42,54
Media	0,03	14,44	14,47	38,94	75,06
Desviación estándar	0,00645	11,69423	11,70535	9,22195	16,61797

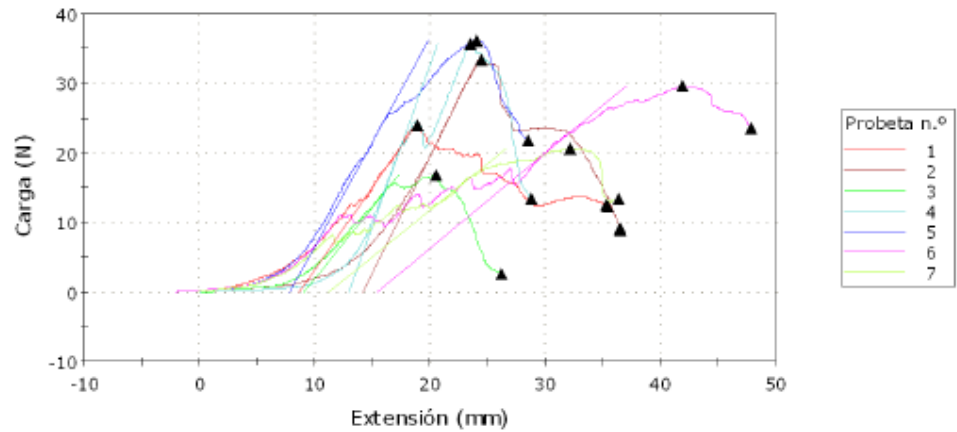
Figura 45. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis CollaMend® a los 14 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 20,16	> 3,36	> 67,74	> 28,49	> 574,36	> 1,16	> 0,39
2	> 18,59	> 5,13	> 95,37	> 28,49	> 529,63	> 0,48	> 0,18
3	> 16,98	> 3,70	> 62,83	> 28,49	> 483,76	> 1,35	> 0,45
4	> 17,97	> 2,19	> 39,35	> 28,49	> 511,97	> 1,09	> 0,49
5	> 17,09	> 3,30	> 56,40	> 28,49	> 486,89	> 1,30	> 0,35
X 6	> 21,85	> 3,23	> 70,58	> 33,77	> 737,87	> 1,48	> 0,55
7	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 28,49	> 555,84	> 0,19	> 0,18
X 8	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 28,49	> 555,84	> 0,27	> 0,13
9	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 28,49	> 555,84	> 0,33	> 0,15
10	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 28,49	> 555,84	> 0,26	> 0,19
11	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 28,49	> 555,84	> 0,32	> 0,19
Máximo	20,16	6,70	130,72	28,49	574,36	1,35	0,49
Mínimo	16,98	2,19	39,35	28,49	483,76	0,19	0,15
Media	18,76	4,94	93,84	28,49	534,44	0,72	0,29
Desviación estándar	1,16299	1,82731	37,84154	0,00000	33,13347	0,48951	0,13474

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,05	> 14,46	> 14,46	> 26,66	60,25
2	> 0,03	> 9,33	> 9,36	> 17,04	78,39
3	> 0,06	> 15,74	> 15,75	> 28,04	80,38
4	> 0,04	> 9,60	> 9,61	> 19,48	79,33
5	> 0,04	> 12,17	> 12,19	> 19,73	63,29
X 6	> 0,05	> 38,63	> 38,63	> 38,86	88,84
7	> 0,04	> 3,28	> 3,29	> 23,34	152,92
X 8	> 0,03	> 6,51	> 6,57	> 17,04	112,44
9	> 0,04	> 5,47	> 5,49	> 20,00	92,43
10	> 0,04	> 9,96	> 10,15	> 24,78	164,73
11	> 0,04	> 12,98	> 12,99	> 24,19	133,74
Máximo	0,06	15,74	15,75	28,04	164,73
Mínimo	0,03	3,28	3,29	17,04	60,25
Media	0,04	10,33	10,37	22,58	100,61
Desviación estándar	0,00735	4,05703	4,05297	3,70034	39,35346

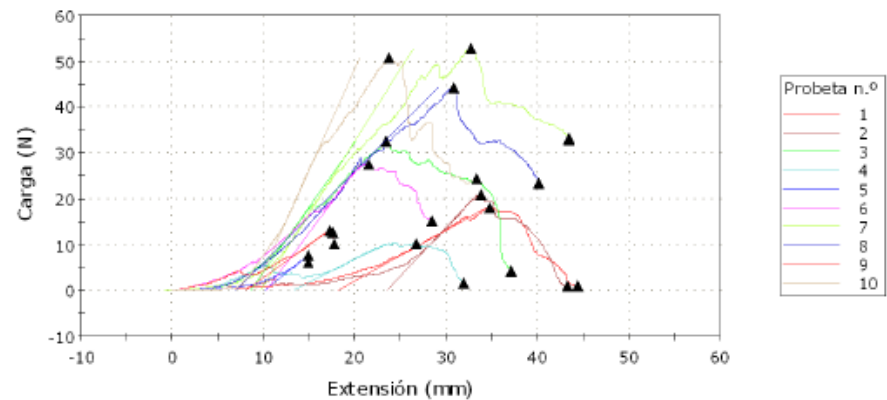
Figura 46. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Permacol® a los 14 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 20,13	> 4,40	> 88,57	> 28,49	> 573,50	> 0,75	> 0,27
2	> 21,12	> 2,44	> 51,53	> 28,49	> 601,71	> 1,86	> 0,65
3	> 10,30	> 2,60	> 26,78	> 28,49	> 293,45	> 2,20	> 0,63
4	> 21,74	> 3,66	> 79,57	> 33,25	> 722,86	> 1,93	> 0,45
5	> 19,67	> 3,11	> 61,17	> 28,49	> 560,40	> 1,39	> 0,59
6	> 19,70	> 4,81	> 94,76	> 28,49	> 561,25	> 0,41	> 0,31
7	> 19,64	> 5,53	> 108,61	> 28,49	> 559,54	> 0,35	> 0,19
Máximo	21,74	5,53	108,61	33,25	722,86	2,20	0,65
Mínimo	10,30	2,44	26,78	28,49	293,45	0,35	0,19
Media	18,90	3,79	73,00	29,17	553,24	1,27	0,44
Desviación estándar	3,87830	1,16604	28,17802	1,79911	128,56689	0,76318	0,18730

	C _{MAX} /SUPERFICIE (MPa)	CargaalPico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,04	> 12,38	> 12,43	> 24,07	66,45
2	> 0,06	> 9,02	> 9,04	> 33,45	85,76
3	> 0,06	> 2,63	> 2,64	> 16,91	71,96
4	> 0,05	> 13,43	> 13,47	> 35,83	70,87
5	> 0,06	> 21,66	> 21,67	> 36,12	84,48
6	> 0,05	> 23,57	> 23,59	> 29,55	146,95
7	> 0,04	> 13,45	> 13,45	> 20,59	112,79
Máximo	0,06	23,57	23,59	36,12	146,95
Mínimo	0,04	2,63	2,64	16,91	66,45
Media	0,05	13,73	13,76	28,07	91,32
Desviación estándar	0,00943	7,15568	7,15501	7,66653	28,99628

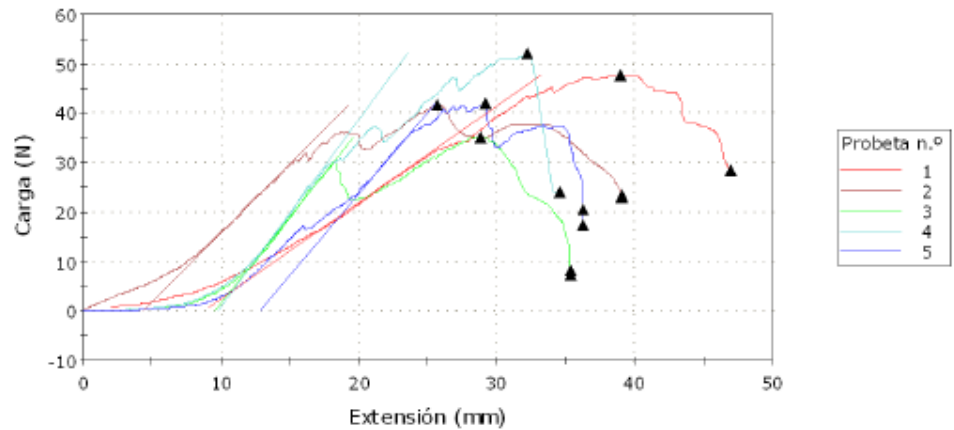
Figura 47. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Surgisis® a los 14 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 30,61	> 597,20	> 0,26	> 0,14
2	> 21,51	> 3,49	> 75,07	> 24,67	> 530,65	> 0,70	> 0,28
3	> 20,34	> 5,59	> 113,70	> 28,49	> 579,49	> 0,70	> 0,29
X 4	> 20,14	> 3,85	> 77,54	> 28,49	> 573,79	> 0,37	> 0,13
X 5	> 17,40	> 3,44	> 59,86	> 28,49	> 495,73	> 0,79	> 0,13
6	> 22,52	>	>	> 28,49	> 641,59	> 0,01	> 0,00
		404,00	9098,08				
X 7	> 21,33	> 2,50	> 53,33	> 40,00	> 853,20	> 2,37	> 0,99
8	> 22,23	> 2,48	> 55,13	> 40,00	> 889,20	> 1,46	> 0,80
9	> 20,31	> 2,46	> 49,96	> 40,00	> 812,40	> 1,15	> 0,26
X 10	> 18,82	> 2,73	> 51,38	> 40,00	> 752,80	> 3,43	> 0,99
Máximo	22,52	404,00	9098,08	40,00	889,20	1,46	0,80
Mínimo	19,51	2,46	49,96	24,67	530,65	0,01	0,00
Media	21,07	70,79	1587,11	32,04	675,09	0,71	0,30
Desviación estándar	1,19882	163,24951	3679,74823	6,45430	142,75025	0,53826	0,27240

	C _{MAX} /SUPERFICIE (MPa)	Carga a Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 0,91	> 0,92	> 18,12	113,59
2	> 0,04	> 0,89	> 0,89	> 20,82	136,88
3	> 0,06	> 4,32	> 4,33	> 32,49	82,36
X 4	> 0,02	> 1,67	> 1,68	> 10,25	93,83
X 5	> 0,02	> 6,19	> 7,59	> 7,74	52,19
6	> 0,04	> 15,20	> 15,22	> 27,68	75,35
X 7	> 0,06	> 32,89	> 33,06	> 52,75	81,91
8	> 0,05	> 23,51	> 23,54	> 44,36	77,08
9	> 0,02	> 10,13	> 12,64	> 13,06	43,25
X 10	> 0,07	> 24,30	> 24,32	> 50,72	59,50
Máximo	0,06	23,51	23,54	44,36	136,88
Mínimo	0,02	0,89	0,89	13,06	43,25
Media	0,04	9,16	9,59	26,09	88,09
Desviación estándar	0,01433	8,97831	9,09950	11,29913	32,73278

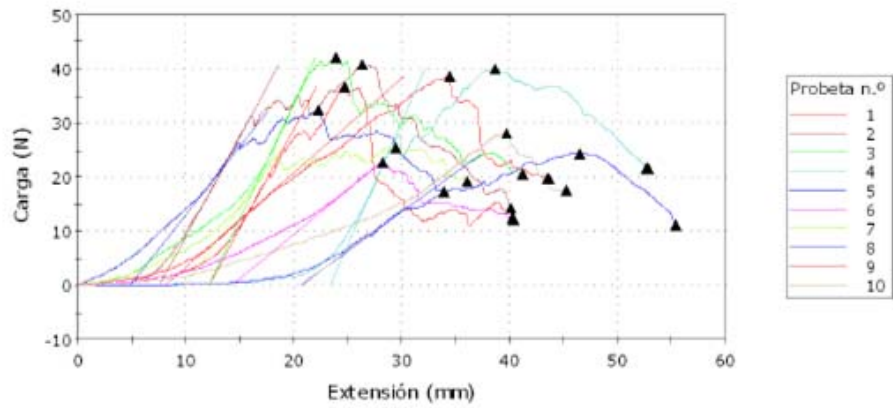
Figura 48. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Preclude® a los 14 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 23,17	> 6,04	> 139,95	> 51,81	> 1200,44	> 0,72	> 0,34
2	> 20,25	> 3,72	> 75,33	> 50,11	> 1014,73	> 1,87	> 0,55
3	> 20,54	> 4,78	> 98,18	> 51,53	> 1058,43	> 1,86	> 0,36
4	> 23,19	> 4,65	> 107,83	> 50,51	> 1171,33	> 1,77	> 0,48
5	> 21,36	> 4,95	> 105,73	> 50,44	> 1077,40	> 1,58	> 0,40
Máximo	23,19	6,04	139,95	51,81	1200,44	1,87	0,55
Mínimo	20,25	3,72	75,33	50,11	1014,73	0,72	0,34
Media	21,70	4,83	105,40	50,88	1104,46	1,56	0,43
Desviación estándar	1,40932	0,82847	23,21545	0,74344	78,40004	0,48393	0,08993

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga a Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,04	> 28,54	> 28,55	> 47,58	75,24
2	> 0,04	> 23,14	> 23,37	> 41,73	51,29
3	> 0,03	> 7,36	> 8,17	> 35,23	55,96
4	> 0,04	> 24,01	> 24,01	> 52,13	63,82
5	> 0,04	> 17,41	> 20,66	> 42,09	57,83
Máximo	0,04	28,54	28,55	52,13	75,24
Mínimo	0,03	7,36	8,17	35,23	51,29
Media	0,04	20,09	20,95	43,75	60,83
Desviación estándar	0,00408	8,14550	7,68759	6,41003	9,22569

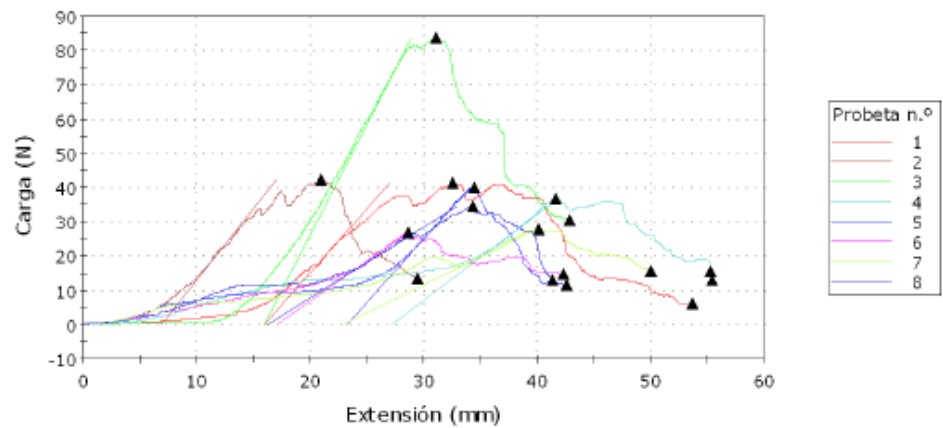
Figura 49. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis CollaMed® a los 30 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10% - 90%) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 25,56	> 4,71	> 120,39	> 30,00	> 766,80	> 0,91	> 0,31
2	> 20,75	> 4,64	> 96,28	> 30,00	> 622,50	> 1,15	> 0,42
X 3	> 23,61	> 3,70	> 87,36	> 30,00	> 708,30	> 1,47	> 0,48
4	> 22,83	> 3,06	> 69,86	> 30,00	> 684,90	> 1,95	> 0,57
5	> 20,83	> 3,75	> 78,11	> 30,00	> 624,90	> 0,56	> 0,31
X 6	> 18,89	> 4,22	> 79,72	> 34,40	> 649,82	> 0,72	> 0,29
7	> 21,08	> 3,92	> 82,63	> 34,40	> 725,15	> 1,19	> 0,31
8	> 21,14	> 5,70	> 120,50	> 34,40	> 727,22	> 0,72	> 0,27
9	> 21,45	> 8,39	> 179,97	> 34,40	> 737,88	> 0,33	> 0,21
10	> 21,51	> 4,78	> 102,82	> 34,40	> 739,94	> 0,52	> 0,27
Máximo	25,56	8,39	179,97	34,40	766,80	1,95	0,57
Mínimo	20,75	3,06	69,86	30,00	622,50	0,33	0,21
Media	21,89	4,87	106,32	32,20	703,66	0,92	0,33
Desviación estándar	1,61830	1,63003	35,09517	2,35190	54,29155	0,51461	0,11267

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	CargaalPico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carca (%)
1	> 0,05	> 12,08	> 12,08	> 36,84	82,56
2	> 0,07	> 14,40	> 14,46	> 40,82	87,67
X 3	> 0,06	> 20,53	> 20,55	> 42,19	79,55
4	> 0,06	> 21,63	> 21,65	> 39,96	128,78
5	> 0,04	> 11,15	> 11,21	> 24,37	155,11
X 6	> 0,04	> 12,30	> 12,36	> 22,75	81,98
7	> 0,04	> 19,09	> 19,12	> 25,43	85,75
8	> 0,04	> 17,42	> 17,42	> 32,46	64,73
9	> 0,05	> 19,73	> 19,75	> 38,62	100,00
10	> 0,04	> 17,48	> 17,48	> 28,07	115,51
Máximo	0,07	21,63	21,65	40,82	155,11
Mínimo	0,04	11,15	11,21	24,37	64,73
Media	0,05	16,62	16,65	33,32	102,51
Desviación estándar	0,01066	3,73643	3,72712	6,67192	29,17467

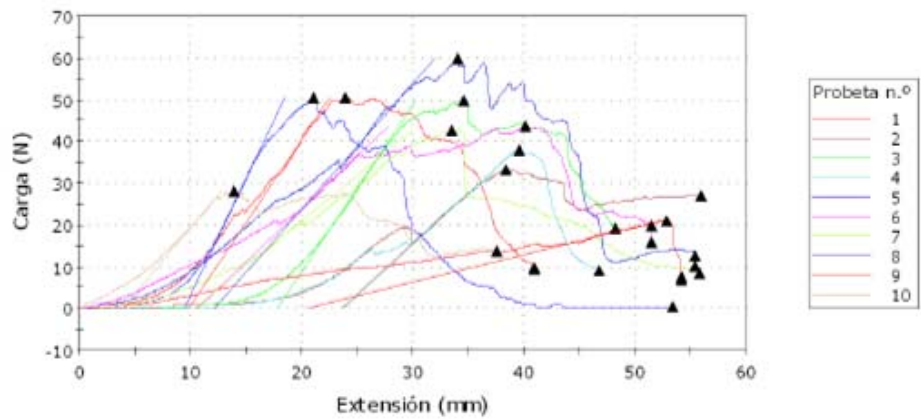
Figura 50. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Permacol® a los 30 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 18,28	> 8,04	> 146,97	> 30,00	> 548,40	> 0,76	> 0,28
2	> 21,13	> 6,93	> 146,43	> 30,00	> 633,90	> 0,85	> 0,29
X 3	> 19,42	> 4,32	> 83,89	> 34,40	> 668,05	> 2,65	> 1,00
4	> 25,86	> 8,57	> 221,62	> 34,40	> 889,58	> 0,39	> 0,17
5	> 21,98	> 4,07	> 89,46	> 34,40	> 756,11	> 1,42	> 0,45
X 6	> 20,38	> 4,94	> 100,68	> 34,40	> 701,07	> 0,80	> 0,27
7	> 19,42	> 4,32	> 83,89	> 34,40	> 668,05	> 0,67	> 0,33
8	> 18,92	> 4,01	> 75,87	> 34,40	> 650,85	> 0,94	> 0,46
Máximo	25,86	8,57	221,62	34,40	889,58	1,42	0,46
Mínimo	18,28	4,01	75,87	30,00	548,40	0,39	0,17
Media	20,93	5,99	127,37	32,93	691,15	0,84	0,33
Desviación estándar	2,78532	2,10420	55,87550	2,27215	117,82121	0,34073	0,11001

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,08	> 6,24	> 6,28	> 41,22	108,67
2	> 0,07	> 13,48	> 13,48	> 42,18	69,78
X 3	> 0,13	> 30,54	> 30,56	> 83,58	90,31
4	> 0,04	> 13,13	> 15,49	> 36,91	120,93
5	> 0,05	> 11,62	> 11,63	> 40,04	100,29
X 6	> 0,04	> 14,59	> 14,60	> 27,02	83,24
7	> 0,04	> 15,50	> 15,52	> 28,06	116,76
8	> 0,05	> 12,86	> 12,91	> 34,55	99,61
Máximo	0,08	15,50	15,52	42,18	120,93
Mínimo	0,04	6,24	6,28	28,06	69,78
Media	0,06	12,14	12,55	37,16	102,67
Desviación estándar	0,01341	3,15224	3,42449	5,28621	18,24816

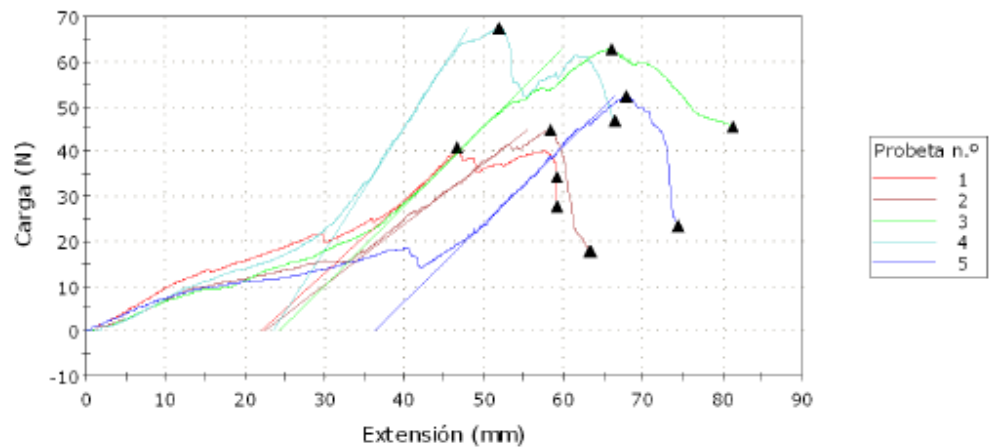
Figura 51. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Surgis® a los 30 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 21,60	> 8,00	> 172,80	> 30,00	> 648,00	> 0,69	> 0,29
2	> 20,00	> 4,20	> 84,00	> 30,00	> 600,00	> 0,87	> 0,40
3	> 24,28	> 5,88	> 142,77	> 30,00	> 728,40	> 0,84	> 0,35
4	> 26,03	> 6,70	> 174,40	> 30,00	> 780,90	> 0,42	> 0,22
5	> 15,37	> 11,84	> 181,98	> 40,00	> 614,80	> 1,23	> 0,28
6	> 23,77	> 7,30	> 173,52	> 40,00	> 950,80	> 0,59	> 0,25
7	> 22,46	> 5,49	> 123,31	> 40,00	> 898,40	> 0,71	> 0,35
X 8	> 26,29	> 6,99	> 183,77	> 40,00	> 1051,60	> 0,66	> 0,33
X 9	> 20,13	> 3,93	> 79,11	> 40,00	> 805,20	> 0,34	> 0,27
10	> 19,82	> 4,49	> 88,99	> 40,00	> 792,80	> 1,41	> 0,32
Máximo	26,03	11,84	181,98	40,00	950,80	1,41	0,40
Mínimo	15,37	4,20	84,00	30,00	600,00	0,42	0,22
Media	21,67	6,74	142,72	35,00	751,76	0,85	0,31
Desviación estándar	3,31149	2,44157	39,83948	5,34522	129,14809	0,32858	0,05776

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	CargaalPico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,08	> 9,62	> 9,70	> 50,44	79,89
2	> 0,06	> 27,23	> 27,24	> 33,27	127,78
3	> 0,07	> 19,24	> 19,29	> 49,74	115,33
4	> 0,05	> 9,08	> 9,11	> 38,06	131,78
5	> 0,08	> 0,36	> 0,36	> 50,63	52,83
6	> 0,05	> 15,83	> 19,77	> 43,60	100,42
7	> 0,05	> 8,29	> 8,30	> 42,76	83,67
X 8	> 0,06	> 10,21	> 12,55	> 60,05	85,08
X 9	> 0,03	> 6,80	> 7,57	> 21,08	132,00
10	> 0,04	> 13,64	> 13,65	> 28,17	34,66
Máximo	0,08	27,23	27,24	50,63	131,78
Mínimo	0,04	0,36	0,36	28,17	34,66
Media	0,06	12,91	13,43	42,08	90,80
Desviación estándar	0,01667	8,09310	8,40820	8,38142	34,85462

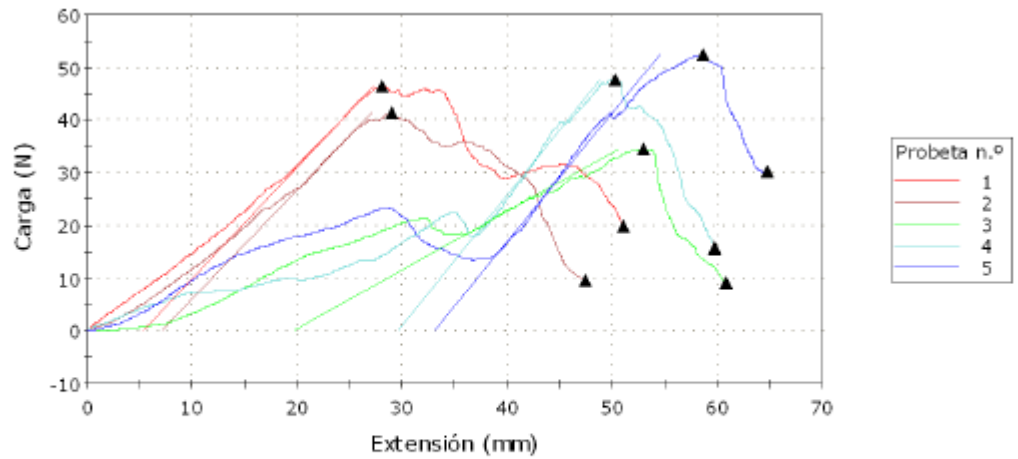
Figura 52. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Preclude® a los 30 días



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 22,74	> 4,23	> 96,19	> 52,92	> 1203,40	> 0,89	> 0,42
2	> 20,51	> 6,34	> 130,03	> 49,44	> 1014,01	> 0,52	> 0,35
3	> 21,07	> 5,51	> 116,10	> 50,00	> 1053,50	> 0,76	> 0,54
4	> 19,57	> 4,92	> 96,28	> 50,00	> 978,50	> 1,43	> 0,70
5	> 19,51	> 6,70	> 130,72	> 28,49	> 555,84	> 0,38	> 0,40
Máximo	22,74	6,70	130,72	52,92	1203,40	1,43	0,70
Mínimo	19,51	4,23	96,19	28,49	555,84	0,38	0,35
Media	20,68	5,54	113,86	46,17	961,05	0,80	0,48
Desviación estándar	1,32529	1,01082	17,11621	9,97717	242,17033	0,40769	0,14212

	C _{MAX} /SUPERFICIE (MPa)	CargaalPico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 27,82	> 34,45	> 40,63	88,06
2	> 0,04	> 17,66	> 17,72	> 44,86	118,06
3	> 0,06	> 45,55	> 45,59	> 62,81	132,13
4	> 0,07	> 47,00	> 47,08	> 67,57	103,80
5	> 0,09	> 23,66	> 23,66	> 52,32	238,21
Máximo	0,09	47,00	47,08	67,57	238,21
Mínimo	0,03	17,66	17,72	40,63	88,06
Media	0,06	32,34	33,70	53,64	136,05
Desviación estándar	0,02337	13,23663	13,01228	11,46904	59,41247

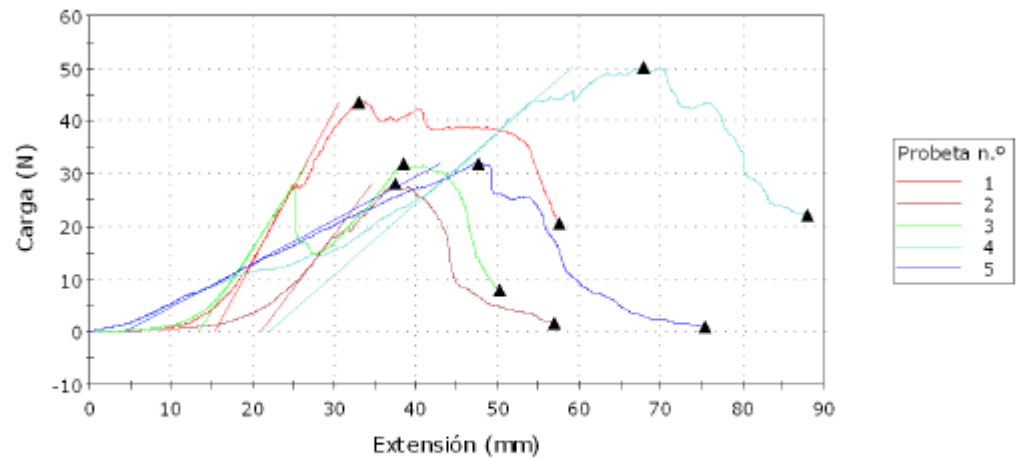
Figura 53. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis CollaMend® a los 90 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 19,80	> 4,90	> 97,02	> 54,00	> 1069,20	> 1,19	> 0,48
2	> 19,72	> 4,29	> 84,60	> 46,45	> 915,99	> 1,14	> 0,49
3	> 21,62	> 5,62	> 121,50	> 50,00	> 1081,00	> 0,46	> 0,28
4	> 21,43	> 5,37	> 115,08	> 50,00	> 1071,50	> 1,08	> 0,41
5	> 21,05	> 6,44	> 135,56	> 50,00	> 1052,50	> 0,90	> 0,39
Máximo	21,62	6,44	135,56	54,00	1081,00	1,19	0,49
Mínimo	19,72	4,29	84,60	46,45	915,99	0,46	0,28
Media	20,72	5,32	110,75	50,09	1038,04	0,95	0,41
Desviación estándar	0,90406	0,80376	20,13971	2,67217	68,99347	0,29510	0,08318

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	CargaalPico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,04	> 20,02	> 20,04	> 46,55	52,10
2	> 0,05	> 9,45	> 9,46	> 41,50	62,43
3	> 0,03	> 9,22	> 9,24	> 34,57	106,07
4	> 0,04	> 15,58	> 15,71	> 47,66	100,60
5	> 0,05	> 30,21	> 30,21	> 52,37	117,20
Máximo	0,05	30,21	30,21	52,37	117,20
Mínimo	0,03	9,22	9,24	34,57	52,10
Media	0,04	16,90	16,93	44,53	87,68
Desviación estándar	0,00661	8,70498	8,69637	6,77634	28,63362

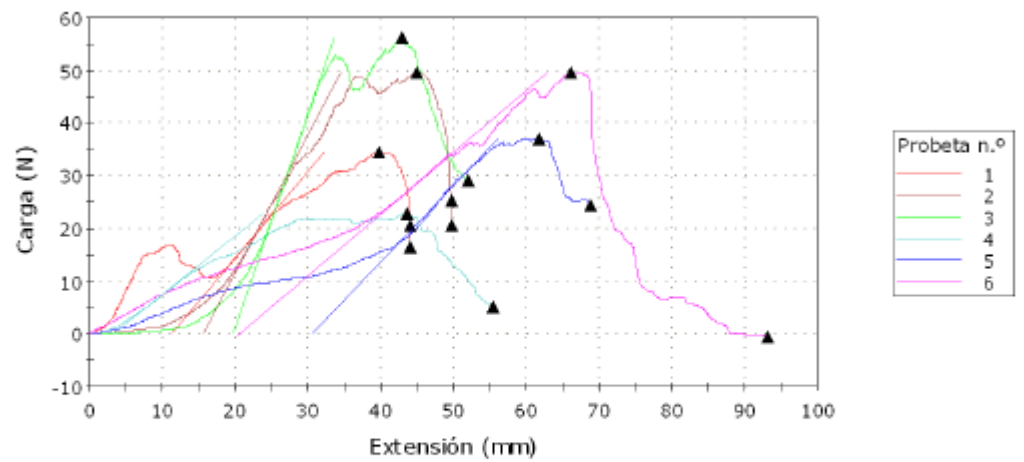
Figura 54. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Permacol® a los 90 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 18,95	> 1,82	> 34,49	> 49,67	> 941,25	> 4,14	> 1,26
2	> 14,96	> 1,20	> 17,95	> 48,34	> 723,17	> 5,48	> 1,56
3	> 19,86	> 3,29	> 65,34	> 48,07	> 954,67	> 1,75	> 0,49
4	> 2,06	> 3,64	> 7,50	> 53,00	> 109,18	> 9,53	> 6,68
5	> 21,46	> 4,19	> 89,92	> 28,49	> 611,40	> 0,26	> 0,36
Máximo	21,46	4,19	89,92	53,00	954,67	9,53	6,68
Mínimo	2,06	1,20	7,50	28,49	109,18	0,26	0,36
Media	15,46	2,83	43,04	45,51	667,93	4,24	2,07
Desviación estándar	7,86368	1,26435	34,13388	9,71659	344,73564	3,59047	2,62834

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,05	> 20,48	> 20,54	> 43,57	66,57
2	> 0,04	> 1,64	> 1,66	> 28,04	77,37
3	> 0,03	> 7,83	> 7,83	> 31,84	79,95
4	> 0,46	> 22,23	> 22,23	> 50,11	127,99
5	> 0,05	> 1,14	> 1,14	> 32,05	167,43
Máximo	0,46	22,23	22,23	50,11	167,43
Mínimo	0,03	1,14	1,14	28,04	66,57
Media	0,13	10,66	10,68	37,12	103,86
Desviación estándar	0,18631	10,12619	10,13723	9,30675	42,68169

Figura 55. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Surgis® a los 90 días.



	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Area (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 20,30	> 3,94	> 79,98	> 47,35	> 961,21	> 0,98	> 0,43
2	> 20,99	> 4,33	> 90,89	> 46,61	> 978,34	> 1,34	> 0,54
3	> 19,73	> 6,35	> 125,29	> 44,94	> 886,67	> 1,47	> 0,45
4	> 15,02	> 5,36	> 80,51	> 50,00	> 751,00	> 0,69	> 0,28
5	> 18,08	> 4,39	> 79,37	> 50,00	> 904,00	> 0,92	> 0,47
6	> 17,65	> 5,22	> 92,13	> 50,00	> 882,50	> 0,64	> 0,54
Máximo	20,99	6,35	125,29	50,00	978,34	1,47	0,54
Mínimo	15,02	3,94	79,37	44,94	751,00	0,64	0,28
Media	18,63	4,93	91,36	48,15	893,95	1,01	0,45
Desviación estándar	2,18465	0,88511	17,56550	2,17178	80,45549	0,33683	0,09483

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	CargaalPico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,04	> 16,63	> 20,70	> 34,41	83,91
2	> 0,05	> 20,74	> 25,24	> 49,46	96,76
3	> 0,06	> 29,17	> 29,17	> 56,13	95,54
4	> 0,03	> 5,15	> 5,16	> 22,79	87,20
5	> 0,04	> 24,44	> 24,44	> 37,04	123,47
6	> 0,06	< -0,42	< -0,42	> 49,47	132,07
Máximo	0,06	29,17	29,17	56,13	132,07
Mínimo	0,03	-0,42	-0,42	22,79	83,91
Media	0,05	15,95	17,38	41,55	103,16
Desviación estándar	0,01261	11,44372	12,06454	12,33878	19,86128

Figura 56. Datos del estudio tensiométrico realizados en la prótesis Preclude® a los 90 días.

5. DISCUSIÓN

La investigación y desarrollo sobre materiales protésicos destinados a reparar defectos de pared abdominal ha evolucionado en los últimos años, con la finalidad de conseguir mejoras en el resultado reparativo.

Aunque inicialmente el origen de estos materiales era casi exclusivamente de tipo polimérico, de forma progresiva han ido apareciendo las denominadas bioprótesis, constituidas mayoritariamente por colágeno de procedencia animal. La estructura de estas prótesis es de tipo laminar, pudiendo tener macroperforaciones que tratan de conseguir una mejor integración tisular y también evitar la formación de seromas postimplante. Otra peculiaridad de estas bioprótesis es que ya, como hemos visto en su caracterización, pueden ir provistas de enlaces (crosslink) que estabilizan la molécula de colágeno impidiendo la degradación de la misma, o bien carecer de estos enlaces (no crosslink) pudiendo sufrir entonces una progresiva y variable biodegradación en el tiempo (Liang y cols. 2004, De Castro y cols. 2012). Estas últimas bioprótesis son interesantes, ya que debido a su biodegradación no solamente pueden reparar, sino también ayudar a la regeneración del tejido, sirviendo de andamio o "scaffold", con la ventaja añadida para el organismo receptor de no dejar residuo alguno de material en los tejidos neoformados.

Las características de biodegradación son importantes no solo desde el punto de vista reparativo, sino también desde el punto de vista mecánico. Estudios de degradación enzimática "*in vitro*" incluyendo bioprótesis provistas o no de enlaces covalentes, han sido efectuados por el grupo de Deeken (Annor y cols. 2012). Sin embargo, las condiciones "*in vivo*" obviamente cambian,

fundamentalmente por la acción de algunas enzimas como las metaloproteinasas e incluso la propia reacción macrofágica al implante, pudiendo existir diferentes comportamientos en relación con su ubicación.

Mantener un equilibrio entre la tasa de degradación del material y su infiltración o sustitución constituye una de las claves para generar una bioprótesis con un rendimiento tanto desde el punto de vista reparativo como desde el punto de vista regenerativo del tejido. Todo ello repercutirá finalmente en el resultado mecánico del implante.

En el momento actual en clínica, las bioprótesis son empleadas en terrenos contaminados (Cavallaro y cols. 2010), en los cuales las prótesis poliméricas ofrecen malos resultados. Existen también otras aplicaciones, han sido empleadas en la reparación laparoscópica de defectos herniarios (Franklin y cols. 2011) y en la reconstrucción de suelo pélvico después de cirugías oncológicas de extensión fundamentalmente por cáncer rectal (Han y cols. 2010; Wille-Jorgensen y cols. 2009). El empleo en la interfaz peritoneal de estas bioprótesis se debe a que su estructura laminar permite conseguir una buena mesotelización y minimizar efectos adversos (Ott y cols. 2005) que pueden aparecer con el empleo de otros materiales fundamentalmente de estructura reticular (PP, PO).

Entre los factores determinantes del comportamiento de las prótesis biológicas están: la existencia de enlaces entre la estructura que compone el implante (crosslink vs no crosslink), el espesor del material, la zona del implante y finalmente la existencia de un terreno contaminado o no.

En un estudio previo, nuestro grupo (García-Pumarino y cols. 2013) pudo demostrar de forma experimental tanto *in vitro* como *in vivo*, ensayando las mismas bioprótesis que las empleadas en el presente estudio y el mismo control (PTFEe Preclude®), el comportamiento ante la infección de los mismos. Pudimos constatar que no había diferencia en cuanto a comportamiento entre las prótesis biológicas desprovistas de crosslink respecto a la polimérica de PTFEe cuando la infección era provocada por cepas de *S.aureus* / *S.epidermidis*, con tasas de contaminación de 10^6 CFU. Sí objetivamos diferencias cuando la bioprótesis carecía de enlaces. El efecto bacteriano degradaba más rápidamente estas prótesis con respecto a las que tenían enlaces.

Probablemente en estos resultados haya influido el que la prótesis de PTFEe empleada en su variedad Preclude® no es porosa. Pero a pesar de ello, el comportamiento *in vitro* e *in vivo* (presencia de abscesos, exudado periprotésico....), era similar entre las bioprótesis crosslink y la prótesis de PTFEe.

En trabajos clínicos, prótesis poliméricas tipo PTFEe han sido empleadas como soporte temporal en abdomen traumático catastrófico (Vertrees y cols. 2008).

Después de analizado el comportamiento en presencia de contaminación bacteriana, el objetivo fundamental del presente trabajo de Tesis ha sido realizar un estudio comparativo del comportamiento entre prótesis biológicas ampliamente utilizadas en la clínica (crosslink vs no crosslink), implantando las mismas en territorios diferentes y en ausencia de contaminación bacteriana. Naturalmente el territorio extraperitoneal es en todos los estudios el más

empleado, pero dadas las nuevas aplicaciones en general de las prótesis biológicas hemos querido estudiar también de forma puntual el comportamiento en la interfaz peritoneal. Esta interfaz por sus características puede causar una diferente biodegradación de los materiales protésicos, especialmente cuando los mismos están desprovistos de enlaces.

El animal de experimentación empleado ha sido el conejo blanco Nueva-Zelanda, con el que hemos realizado numerosos trabajos de investigación. Es un animal idóneo, aunque de tamaño medio, fácil de estabular, muy sensible a los materiales extraños cuando no son biológicamente compatibles. Permite la realización de implantes amplios (al contrario de la rata) y cuando la interfaz intraperitoneal está implicada, permite de forma fácil la realización de estudio laparoscópico.

La metodología quirúrgica empleada ha sido realizar implantes tanto intra como extraperitoneal de un tamaño similar (3x3 cm). El modelo intraperitoneal ha consistido en la colocación del material encima del peritoneo parietal, anclándolo al mismo con cuatro puntos de polipropileno en los extremos del material protésico. Hemos evitado realizar lesión peritoneal pues pretendimos estudiar la interfaz peritoneo visceral / material protésico sin que existiera ningún tipo de interferencia en el proceso reparativo. Ello nos podría indicar de forma clara el comportamiento por sí mismo de todos los materiales implantados en esta interfaz.

En la vertiente extraperitoneal hemos realizado los implantes después de realizar una exéresis parcial de la pared abdominal, que comprendía los planos

fascial y muscular, dejando el músculo transverso y el peritoneo parietal. Este modelo ha sido ensayado empleando otros implantes pero de tipo polimérico. El material protésico queda “apoyado” sobre el plano muscular del transverso y el peritoneo parietal, siendo fijado a los bordes del defecto con una sutura continua de polipropileno interrumpida en los ángulos. Es por tanto un modelo de defecto parcial.

Cuando los implantes fueron intraperitoneales, realizamos el control evolutivo de los mismos a través de la realización de una laparoscopia secuencial. Esta metodología comunicada en el año 2006 a propósito de otros ensayos preclínicos (Bellón y cols. 2006), fue introducida por Baptista y cols. (2000) en un modelo experimental para estudiar formación adherencial a materiales protésicos.

La laparoscopia secuencial permite seguir en un mismo animal la dinámica evolutiva el comportamiento del material protésico en la interfaz peritoneal, y la formación de adherencias en los diferentes tiempos de estudio diseñados. En nuestro caso además, el propio examen laparoscópico fue grabado en video en cada una de las exploraciones efectuadas, con lo cual el examen posterior del mismo, junto con un examen final a la hora del sacrificio del animal, permite realizar una evaluación muy exacta en cuanto a formación adherencial.

Trabajos sobre el efecto mecánico de la laparoscopia en la formación de adherencias han sido publicados (Ordoñez y cols. 1997, Molinas y cols. 2005, Brokelman y cols. 2011), pero también debatidos (Mynbaev y cols. 2013), por lo

que actualmente existen controversias sobre la influencia del efecto del CO₂ y el tiempo de duración de la laparoscopia.

Nuestra técnica ensayada después de múltiples experimentos de acuerdo con otros autores (Rosch y cols. 2011) no ha encontrado influencias de la misma en la génesis adherencial. El tiempo de exploración por laparoscopia en nuestros estudios es mínimo, a veces menos de un minuto y la presión de CO₂ controlada siempre a 8 mm de Hg.

El examen de la formación adherencial fue realizado de una forma cuantitativa y cualitativa. Para efectuar el primero de ellos, diseñamos unas plantillas de polietileno que dividimos en cuadrantes para, después de cada examen laparoscópico, ir dibujando las zonas en las cuales se encontraban las adherencias (Bellón y cols. 2007). De forma cualitativa hemos empleado una clasificación propia (Bellón y cols. 1996) que ordena a las adherencias en cuanto a su consistencia en laxas, firmes e integradas, dependiendo de la dificultad en la disección de las mismas.

Analizando la incidencia de formación adherencial encontrada en los diversos implantes, un hecho común en relación con estos ha sido encontrar de forma puntual la formación adherencial en las zonas de fijación de los puntos de polipropileno. Esta eventualidad sucede también en clínica cuando después de fijar un material protésico con "tackers", las adherencias se ubican sobre ellos (Bellón y cols. 2006).

La formación adherencial analizada de forma cuantitativa fue significativamente menor en los implantes de SIS. Los otros materiales biológicos, tanto Pe como Coll mostraron un comportamiento similar al igual que la prótesis de PTFEe. La disminución de la formación adherencial en SIS está relacionada de forma directa con la biodegradación que sufre esta bioprótesis al no estar provista de crosslink. A los 90 días del sacrificio de los animales en algunos casos, no se podía apreciar cual había sido la ubicación del material a nivel del peritoneo parietal. Estos hallazgos no coinciden con los de Kosntatinovic y cols. 2005, los cuales encuentran en un modelo experimental de roedor, una mayor formación adherencial a los tres meses de estudio.

De forma general las adherencias fueron vistas en todos los implantes a los 3 días del examen laparoscópico. En algunos casos, estas aumentaban hasta el 7º día del implante, pero por lo general existe una estabilización entre los 7 y 14 días del implante, hecho que persiste hasta los noventa días, momento del sacrificio. Estos hallazgos coinciden con los de otros autores (Felemovicious y cols. 2004, Matthews y cols. 2005) empleando otro tipo de materiales protésicos.

De acuerdo con Petter-Puchner y cols. (2010), podríamos considerar el séptimo día postimplante como clave en la formación adherencial.

En general hemos observado una mínima formación adherencial en la zona central de los implantes. Cuando esto sucede y de acuerdo con otros estudios (Kaleya 2005, Gaertner y cols. 2007), este hecho suele obedecer a zonas no correctamente mesotelizadas. Aunque algunos autores (Baptista y cols. 2000) no aprecian células mesoteliales sobre el implante a los tres días de realizado el

mismo, nuestro grupo en trabajos previos (Bellón y cols. 2000), y en modelos experimentales similares, aunque utilizando otro tipo de materiales, sí ha podido apreciar depósito de células mesoteliales aisladas sin formar todavía monocapa a los tres días de efectuado el implante.

Así cuando la estructura del material protésico es de tipo laminar, la mesotelización del mismo es correcta, independientemente de su composición química. En el presente modelo experimental, en el cual la prótesis queda fijada en sus extremos pero colocada sobre el peritoneo parietal, el depósito mesotelial procede mayoritariamente de las células mesoteliales libres circulantes peritoneales. Sería, por tanto, un proceso similar a una siembra de células mesoteliales *in vitro*, pero con todas las implicaciones de un modelo *in vivo*. En algunos implantes de PTFEe a microscopia electrónica de barrido, fue posible observar proliferación mesotelial desde los bordes del implante.

Por tanto en cuanto a formación adherencial, las prótesis biológicas provistas de crosslink (Pe/Coll) tuvieron un comportamiento similar a la prótesis polimérica control de PTFEe. Por el contrario SIS mostró un comportamiento adherencial óptimo debido a su rápida biodegradación.

Un parámetro también analizado en los implantes intraperitoneales fue realizar una medida del espesor del neoperitoneo formado. Este parámetro fue en cuanto al espesor significativamente menor en las prótesis Pe y SIS, respecto a Coll y PTFEe. No hemos encontrado una correlación entre espesor del neoperitoneo y formación adherencial. La integración tisular de los diferentes materiales en la vertiente intraperitoneal fue correcta para Pe y Coll. Esta

integración procede de la vertiente de peritoneo parietal sobre la que se coloca la prótesis. El PTFEe presentó encapsulación formada por tejido conectivo, con importante angiogénesis y fibras de colágeno. La diferente integración fue modulada por la porosidad de las prótesis. En el caso del control de PTFEe al no ser poroso, la respuesta integradora fue la encapsulación, mientras que en los materiales biológicos la integración no solamente se produjo en la vertiente externa del material sino que se hizo también hacia el interior de la prótesis.

En los implantes extraperitoneales, una incidencia importante fue la aparición de seroma. Este fue más importante en las prótesis crosslink que en las no crosslink y el control. La aparición de seroma, que aparece también en la clínica, es frecuente en los implantes de prótesis de tipo laminar. En este sentido, era frecuentemente visto tras reparaciones en clínica con prótesis de PTFEe. Debido a este efecto adverso, cuya evolución puede ser hacia la infección, una de las modificaciones que han sufrido las prótesis estrictamente laminares ha sido, su multiperforación. Ello fue realizado primero en prótesis poliméricas de PTFEe (MicroMesh®) y después en algunas biológicas (últimas generaciones de prótesis derivadas de submusa y dermis porcina). Evolutivamente, el seroma sufrió reabsorción tisular, aunque en alguno de los animales de este estudio provocó una dehiscencia de la piel.

En ninguno de los implantes fue objetivada infección de la herida operatoria a pesar de la incidencia de seroma.

Cuando se realizaron los sacrificios en el periodo final de estudio de 90 días no se observaron zonas de relajación después de los implantes, y tampoco

en los implantes de SIS. En algunos implantes alogénicos en clínica se han encontrado zonas de relajación después de realizados los mismos, siendo una causa de recidiva, cuando fueron empleados para sustitución en lugar de refuerzo tisular.

En cuanto al proceso de integración tisular, el mismo fue muy similar para las prótesis crosslink. Tanto en Coll como en Pe, la infiltración celular en la prótesis fue máxima en los primeros 30 días, estabilizándose posteriormente hasta los 90.

A partir de los 30 días del implante fue posible ver presencia de vasos y fibras de colágeno tanto en Coll como en Pe.

En los implantes de SIS la infiltración celular fue fácil debido a la estructura multilaminar de la prótesis. A los 90 días el material estaba prácticamente biodegradado en su totalidad, cuyo aspecto fue muy parecido al encontrado en los implantes intraperitoneales. En la zona receptora del implante fue posible observar restos de material, estando el resto sustituido por un neotejido. La colagenización fue secuencialmente buena, predominando el colágeno tipo III a los 14 días del implante y apareciendo colágeno tipo I a los 30 días.

La prótesis control de PTFEe al carecer de porosidad fue encapsulada por tejido conectivo, mostrando una reacción celular inflamatoria intensa en las dos primeras semanas, situada en ambos lados de la prótesis. El colágeno evolucionó de colágeno III a colágeno maduro de tipo I a lo largo del tiempo del implante.

Un dato importante en el momento del sacrificio fue constatar de una forma macroscópica la integración de las diferentes bioprótesis. Con relación a las provistas de crosslink, pudimos observar una mejor “adaptación” a la zona receptora de Pe. Por el contrario Coll mostraba un aspecto de mayor “rigidez” en la zona del implante.

Un efecto adverso en estos implantes descrito en la literatura (De Castro y cols. 2012) es la calcificación de los mismos. En los tiempos de estudio realizados no fue constatado en ninguno de los implantes.

Con relación a la respuesta macrofágica en los implantes intraperitoneales, la reacción más positiva fue la observada en Coll y Pe. SIS presentó una menor respuesta, salvo en las zonas no biodegradadas en donde se podía observar una ostensible reacción macrofágica. Esta menor respuesta obedeció a la degradación del material.

La reacción macrofágica en los implantes extraperitoneales mostró un similar comportamiento entre las prótesis biológicas, aunque la prótesis de PTFEe tuvo una menor respuesta macrofágica. Esta diferencia se equilibró al mes del implante, pero a los tres meses se establecieron diferencias importantes con relación a SIS, por su biodegradación.

Aunque el examen de la reacción macrofágica en la vertiente intraperitoneal fue analizado a los 90 días, realizando una comparación entre las dos interfases intra y extraperitoneal a este tiempo de estudio, podemos deducir que SIS mostró la menor reacción macrofágica de todos los implantes debido a

su biodegradación, y los demás implantes se comportaron de forma similar. Un hecho importante y ya constatado en otros trabajos, es la objetivación de una disminución de la reacción macrofágica en los diferentes materiales y en los diferentes tiempos de estudio realizados.

Otro aspecto importante es la tasa de biodegradación de las diferentes prótesis biológicas en las diferentes interfaces. A veces, a pesar de la existencia de enlaces, si estos no son realmente “efectivos”, dependiendo de la interfaz en la cual se lleve a cabo el implante, puede haber una mayor o menor degradación del mismo. Desde el punto de vista traslacional a la clínica, este hecho es importante dado el empleo actual que se está dando a las prótesis biológicas para la reconstrucción del suelo pélvico en situación intraperitoneal. Asimismo la propia biodegradación del material es importante con el fin de determinar la resistencia final del implante. Del estudio realizado, en situación intra como extraperitoneal, las dos prótesis provistas de crosslink (Coll/Pe) no han presentado biodegradación alguna, en los tiempos de estudio transcurridos. Obviamente, con relación a este parámetro, el presente trabajo tiene la limitación de haberse realizado a tres meses de tiempo final de implante. Hay que considerar que el proceso de biodegradación protésica se prolongaría a lo largo de la existencia de la prótesis en el organismo receptor.

La biodegradación de forma similar en situación intra y extraperitoneal fue objetivada con el implante de SIS. Este material, dada la ausencia de enlaces, se degrada de forma rápida, especialmente en el tipo de prótesis estudiada. En el momento actual este material ha sido modificado en cuanto a su espesor y

número de capas, para “frenar” su biodegradación y por tanto, poder ser empleado como prótesis reparadora.

El estudio mecánico realizado solamente en los implantes extraperitoneales dio como resultado el aumento de la resistencia a la tracción en todos los implantes de forma paulatina y progresiva entre los 14 y 90 días de estudio. La prótesis que mayor resistencia a la tensión de rotura mostró fue Coll en todos los tiempos de estudio (14, 30 y 90 días respectivamente). Estos resultados pueden ser sorprendentes con relación a una prótesis como SIS® que muestra una biodegradación bastante rápida en el tiempo.

Algunos autores como Ayubi y cols. (2008), en un estudio experimental en perros comparando este material con Pe, en un modelo en rata, observaron mayor resistencia tensil en los implantes de SIS. También Rice y cols. (2010) demostraron igual resistencia a la tracción comparando este material con Alloderm® y una prótesis polimérica biodegradable.

En el presente modelo experimental hay que tener en cuenta que el test mecánico se ha realizado sobre un defecto parcial de tejido. La probeta del ensayo mecánico incluye por tanto, además del material protésico, la zona de la sutura y un fragmento de tejido receptor. Aunque a 90 días sí hubo diferencias estadísticamente significativas entre Coll y SIS, estas no aparecieron respecto a las otras dos prótesis, Pe y PTFEe. De lo cual podemos deducir que SIS genera después de su biodegradación un tejido de nueva formación que mecánicamente iguala en el tiempo la resistencia mecánica de los otros dos implantes (Pe y PTFEe).

6. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos y respondiendo a las preguntas de hipótesis planteadas podemos establecer las siguientes conclusiones:

A) Las prótesis biológicas provistas de enlaces covalentes (crosslink) implantadas de forma intraperitoneal mostraron un comportamiento similar a prótesis laminares poliméricas de PTFEe en cuanto a formación adherencial. La prótesis desprovista de enlaces covalentes (no crosslink) mostró un comportamiento diferente debido a su rápida y paulatina biodegradación, generando una menor formación adherencial.

B) En situación intraperitoneal, tanto las prótesis biológicas (crosslink) como las poliméricas (Preclude®) podrían ser válidas para procesos que impliquen reparación tisular.

C) En los implantes extraperitoneales, la integración tisular fue similar para las prótesis biológicas provistas de enlaces covalentes. La prótesis polimérica control sufrió encapsulación debido a su falta de porosidad. Surgisis® dio lugar a la regeneración de un neot Tejido provisto de una buena estructura de colágeno. El estudio mecánico presentó una buena resistencia a la rotura en todos los implantes realizados.

D) La situación intra o extraperitoneal del implante no influyó en su biodegradación, siendo similar en todos los materiales protésicos.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abraham GA, Murray J, Billiar K, Sullivan SJ. Evaluation of the porcine intestinal collagen layer as biomaterial. *J Biomed Mat Res* 2000;51:442-452.

Abrahams JL, Jonassen OT. The use of polyvinyl sponge in the repair of abdominal wall hernias. *Contemporary Surg* 1957; 42: 336-340.

Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *J Wound Care* 2009; 18: 349-351.

Adler RH, Firme C. The use of nylon prostheses for diaphragmatic defects. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104: 669-674.

Adler RH, Darby C. Use of a porous synthetic sponge (Ivalon) in surgery: II Studies of tensile strength. *U.S. Armed Forces Med J* 1960; 11: 1349-1349.

Agresta F, Bedin N. Transabdominal laparoscopic inguinal hernia repair: is there a place for biological mesh? *Hernia* 2008;12:609-612.

Albanese AR. Las incisiones de descarga en el tratamiento de las grandes eventraciones supraumbilicales. *Pren Med Argent* 1966; 53: 2222-2227.

Alponat A, Lakshminarasappa ST, Rajnakova A, Moochhala S, Goh PMY, Chan STF. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: an incisional hernia model in rabbits. *J Surg Res* 1997; 68: 126-132.

Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL, Sostrin S, Young J, Hakakha M. Experimental evaluation of a new composite mesh with the selective property of incorporation to the abdominal wall without adhering to the intestines. *J Biomed Mat Res* 1994; 28: 373-375.

Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Laparoscopic or open inguinal herniorrhaphy?. *Arch Surg.* 1995;130: 448.

Annor AH, Tang ME, Pui ChL, Ebersole GC, Frisella MM, Matthews BD, Deeken CR. Effect of enzymatic degradation on the mechanical properties of biological scaffold materials. *Surg Endosc* 2012; 26: 2767-2778.

Ayubi FS, Armstrong PJ, Mattia MS, Parker DM. Abdominal wall hernia repair: a comparison of Permacol® and Surgisis® grafts in a rat model. *Hernia* 2008;12:373-378.

Babcock WW. The range of usefulness of commercial stainless steel cloths in general and special forms of surgical practice. *Ann Western Med Surg* 1952; 6:15-23.

Badylak S, Kokini K, Tullius B, Whitson B. Strength over time of a resorbable, bioscaffold for body wall repair in a dog model. *J Surg Res* 2001;99:282-287.

Badylak S, Kokini K, Tullius B, Simmons-Byrd A, Morff R. Morphologic study of small intestinal submucosa as a body wall repair device. *J Sur Res* 2002;103:190-202.

Badylak SF, Coftey AC, Lantz GC. Comparison of the resistance to infection of intestinal submucosa arterial autografts versus polytetrafluoroethylene arterial prostheses in a dog model. *J Vasc Surg* 1994;19:465-472.

Badylak SF, Tullius R, Kokini K, Shelbourne KD, Klootwyk T, Voytik SL, Kraine MR, Simmons C. The use of xenogenic small intestinal submucosa as a biomaterial for Achilles tendon repair in a dog model. *J Biomed Mat Res* 1995;29:977-985.

Badylak SF, Kropp B, McPherson T, Liang H, Snyder P. Small intestine submucosa: a rapidly resorbed bioscaffold for augmentation cytoplasty in a dog model. *Tissue Eng* 1998;4:379-387.

Ball L. The repair of inguinal hernia and the use of filigrees. *Br J Surg* 1958; 45: 562.

Baptista ML, Bonsack ME, Delany JP. Seprafilm reduces adhesions to polypropilene mesh. *Surgery* 2000; 128: 86-92.

Bartlett W. An improved filigree for the repair of large defects in the abdominal wall. *Ann Surg* 1903; 38: 47-62.

Bauer JJ, Salky BA, Gelernt IM, Kreel I. Repair of large abdominal wall defects with expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE). *Ann Surg* 1987; 206: 65-69.

Bellón JM, Buján J, Contreras L, Hernando A, Jurado F. Macrophage response to experimental implantation of polypropylene prostheses. *Eur Surg Res* 1994; 26: 46-53.

Bellón JM, Buján J, Contreras L, Hernando A. Integrations of biomaterials implanted into abdominal wall: process of scar formation and macrophage response. *Biomaterials* 1995; 16: 381-387.

Bellón JM, Buján J, Contreras L, Carrera-San Martín A, Jurado F. Comparison of a new type of polytetrafluoroethylene patch (Mycro Mesh) and polypropylene prosthesis (Marlex) for repair of abdominal wall defects. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 11-18.

Bellón JM, Buján J, Contreras L, Hernando A. Interface formed between visceral peritoneum and experimental polypropylene or polytetrafluoroethylene abdominal wall implants. *J Mat Sci (Mat Med)* 1996; 7: 331-336.

Bellón JM, Contreras L, Buján J, Jurado F. Phosphatidylcholine does not inhibit the process of peritoneal adhesion following implantation of polypropylene prostheses. *Biomaterials* 1996; 17: 1369-1372.

Bellón JM, Buján J, Contreras L, Hernando A, Jurado F. Similarity in behavior of polytetrafluoroethylene (ePTFE) prostheses implanted into different interfaces. *J Biomed Mat Res* 1997; 31: 1-9.

Bellón JM, Contreras LA, Sabater C, Buján J. Pathologic and clinical aspects of repair of large incisional hernias after implant of a polytetrafluoroethylene prosthesis. *World J Surg* 1997; 21: 402-406.

Bellón JM, Contreras LA, Sabater C, Buján J. Pathologic and clinical aspects of repair of large incisional hernias after implant of a polytetrafluoroethylene prosthesis. *World J Surg* 1997; 21: 402-406.

Bellón JM, Contreras L, Pascual G, Buján J. Neoperitoneal formation after implantation of various biomaterials for the repair of abdominal wall defects in rabbits. *Eur J Surg* 1999; 165:145-150.

Bellón JM, Contreras L, Pascual G, Buján J. Evaluation of the acute scarring response to the implant of different types o biomaterial in the abdominal wall. *J Mat Sci (Mat Med)* 2000; 11: 25-29.

Bellón JM, Jurado F, García-Honduvilla N, López R, Carrera-San Martín A, Buján J. The structure of a biomaterial rather than its chemical composition modulates the repair process at the peritoneal level. *Am J Surg* 2002; 184: 154-159.

Bellón JM, Carnicer E, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Serrano-Amarilla N, Buján J: Estudio experimental comparativo entre una prótesis compuesta (PL-PU99) y una prótesis biológica (Surgisis) en el cierre temporal abdominal. *Cir Esp* 2005; 78: 103-108.

Bellón JM, García-Honduvilla N, Rodríguez M, Pascual G, Gómez-Gil V, Buján J: Influence of the structure of new generation prostheses on shrinkage after implant in the abdominal wall. *J Biomed Mat Res (Appl Biomater)* 2006; 78: 340-346.

Bellón JM, López-Hervás P, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Pascual G, Buján J. Midline abdominal wall closure: A new prophylactic mesh concept. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 490-497.

Bellón JM, Rodríguez M, Garcia-Honduvilla N, Pascual G, Buján J. Efficiency of 4% Icodextrin in preventing adhesions to spiral tacks used to fix intraperitoneal prostheses. *Eur Surg Res* 2006; 38: 458-463.

Bellón JM, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Pascual G, Buján J. Partially absorbable meshes for hernia repair offer advantages over nonabsorbable meshes. *Am J Surg* 2007; 194: 68-74.

Bellón JM, Rodríguez M, García-Honduvilla N, Pascual G, Gómez-Gil V, Buján J. Peritoneal effects of prosthetic meshes used to repair abdominal wall defects:

monitoring adhesions by sequential laparoscopy. *J Lapar & Adv Surg Then* 2007; 17: 160-166.

Bellón JM, Rodríguez M, Gómez-Gil V, Sotomayor S, Buján J, Pascual G. Postimplant intraperitoneal behavior of collagen-based meshes followed by laparoscopy. *Surg Endosc* 2012; 26: 27-35.

Bellows CF, Albo D, Berger DH, Awad SS. Abdominal wall repair using human acellular dermis. *Am J Surg* 2007;194:192-198.

Bendavid R. Composite mesh (polypropylene ePTFE) in the intraperitoneal position. A report of 30 cases. *Hernia* 1997; 1: 5-8.

Bendavid R. Abdominal wall hernias. Principles and management. Springer-Verlag. New York, Inc 2001.

Berliner SD. Clinical experience with an inlay expanded polytetrafluoroethylene soft tissue patch as an adjunct in inguinal hernia repair. *Surg Gynecol Obstet*, 1993; 176: 323-326.

Berrevoet F, Maes L, De Baerdemaeker L, Rogiers X, Troisi R, De Hemptinne B. Comparable results with 3 year follow up for large-pore versus small-pore meshes in open incisional hernia repair. *Surgery* 2010; 148: 969-975.

Bhangu A, Fitzgerald JE, Singh P, Battersby N, Marriott P, Pinkney T. Systematic review and meta-analysis of prophylactic mesh placement for prevention of incisional hernia following midline laparotomy. *Hernia* 2013; 17: 445-455.

Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *New Eng J Med* 1994; 331: 1286-1292.

Brokelman WJA, Lensvelt M, Borel Rinkes LHM, Klinkenbhijl JHG, Reijnen MMP. Peritoneal changes due to laparoscopy surgery. *Surg Endosc* 2011; 25: 1-9.

Brown GL, Richarson JD, Malangoni MA, Tobin GR, Ackerman D, Polk HC. Comparison of prothetic materials for abdominal wall reconstruction in the presence of contamination and infection. *Ann Surg* 1985; 201: 705-711.

Buinewicz B, Rosen B. Acellular cadaveric dermis (AlloDerm): a new alternative for abdominal hernia repair. *Ann Plast Surg* 2004;52:188-194.

Burgess PL, Brockmeyer JR, Johnson EK. Amyand hernia repaired with Bio-A : a case report and review. *J Surg Educ* 2011; 68: 62-66.

Burton CC. Fascia lata, cutis, and tantalum grafts in repair of a masive abdominal incisional hernias. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 621-628.

Butler CE, Langstein HN, Kronowitz SJ. Pelvic, Abdominal, and chest wall reconstruction with Alloderm in patients at increased risk for mesh-related complications. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1263 -1275.

Butler CE. The role of bioprosthethics in abdominal wall reconstruction. *Clin Plast Surg* 2006;33:199-211.

Butler CE, Burns NK, Campbell KT, Mathur AB, Jaffari MV, Rios CN. Comparison of cross-linked and non-cross-linked porcine acellular dermal matrices for ventral hernia repair. *J Am Coll Surg* 2010;211:368-376.

Catena F, Ansaloni L, Leone A, De Cataldis A, Gagliardi S, Gazzotti F, Peruzzi S, Agrusti S, D'Alessandro L, Taffurelli M. Lichtenstein repair of inguinal hernia with Surgisis inguinal hernia matrix soft-tissue graft in immunodepressed patients. *Hernia* 2005;9:29-31.

Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Gagliardi S, Di Saverio S, D'Alessandro L, Pinna AD. Use of porcine dermal collagen graft (Permacol) for hernia repair in contaminated fields. *Hernia* 2007;11:57-60.

Cavallaro A, Lo Menzo E, Di Vita M, Zanghi A, Cavallaro V, Veroux PF, Cappellani A. Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields. *World J Gastroenterol* 2010; 21: 1928-1933.

Chavarriaga LF, Lin E, Losken A, Cook MW, Jeansonne LO, White BC, Sweeney JF, Galloway JR, Davis SS Jr. Management of complex abdominal wall defects using acellular porcine dermal collagen. *Am Surg* 2010;76:96-100.

Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: Transforming growth factor β (TGF- β). *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 17-23.

Chew DK, Choi LH, Rogers AM. Enterocutaneous fistula 14 years after prosthetic mesh repair of a ventral incisional hernia. A life-long risk?. *Surgery* 2000; 125: 109-111.

Chuback JA, Sigh RS, Sill C, Dick LS. Small bowel obstruction resulting from mesh plug migration after open inguinal hernia repair. *Surgery* 2000; 127: 475-476.

Clarke KM, Lantz GC, Salisbury SK, Badylak SF, Hiles MC, Voytik SL. Intestine submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall repair in dogs. *J Surg Res* 1996;60:107-114.

Cobb WS, Kercher KW, Henniford RT. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair. *Surg Inn* 2005; 12: 63-69.

Connor J, McQuillan D, Sandor M, Wan H, Lombardi J, Bachrach N, Harper J, Xu H. Retention of structural and biochemical integrity in a biological mesh supports tissue remodeling in a primate abdominal wall model. *Regen Med* 2009;4:185-195.

Conze J, Kingsnorth AN, Flament JB, Simmermacher R, Arlt G, Langer C. Randomized clinical trial comparing light-weight composite mesh with polyester or polypropylene mesh for incisional hernia repair. *Br J Surg* 2005; 92: 1488-1493.

Cumberland VH. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia. *Med J Austr* 1952; 1: 143-144.

De Castro LE, Shurey S, Sibbons PD. Evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic prostheses for abdominal hernia repair. *Hernia* 2012; 16: 77-89.

De Moya MA, Dunham M, Inaba K, Bahouth H, Alam HB, Sultan B, Namias N. Long-term outcome of acellular dermal matrix when used for large traumatic open abdomen. *J Trauma* 2008;65:349-353.

De Virgilio Ch, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Armin S, Stabile BE. Fibrin Glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg* 1999; 178: 577-580.

DeBord JR, Wyffels PL, Marshall S, Miller G, Marshall WH. Repair of large ventral incisional hernias with expanded polytetrafluoroethylene prosthetic patches. *Postgrad Gen Surg* 1992; 4: 156-160.

Deeken CR, Melman L, Jenkins ED, Greco SC, Frisella MM, Matthews BD. Histologic and biomechanical evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic meshes in a porcine model of ventral incisional hernia repair. *J Am Coll Surg* 2011;212:880-888.

Deonaraine K, Panelli MC, Stashower ME, Jin P, Smith K, Stade HB. Gene expression profiling of cutaneous wound healing. *J Tanst Med* 2007; 5: 11

Dinsmore RC, Calton WC. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a rabbit model. *Am Surg* 1999; 65: 383-387.

Doran FSA, Gibbins RE, Whitehead R. A report on 313 inguinal herniae repaired with nylon nets. *Br J Surg* 1961; 48: 430.

Douglas DM. Repair of large hernia with tantalum gauze. *Lancet* 1948; 1: 936.

Dvonch VM, Murphey RJ, Matsuoka J, Grotendorst GR. Changes in growth factor levels in human wound fluid. *Surgery* 1992; 112: 18-23.

Efthimiou M, Symeonidis D, Kouboulis G, Tepetes K, Zacharoulis D, Tzouvaras G. Open inguinal hernia repair with the use of a polyglycolic acid-trimethylene carbonate absorbable mesh: a pilot study. *Hernia* 2011; 15: 181-184.

Espinosa de los Monteros A, de la Torre JI, Marrero I, Andrades P, Davis MR, Vasconez LO. Utilization of human cadaveric acellular dermis for abdominal hernia reconstruction. *Ann Plast Surg* 2007;58:264-267.

Felemovicious I, Bonsack ME, Hageman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polypropylene mesh. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 53-58.

Fishman AJ, Marrinam MS, Huang TC, Kanowitz SJ. Total tympanic membrane reconstruction: AlloDerm versus temporalis fascia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:906-915.

Flynn WJ, Brant AE, Nelson GG. A four and one-half year analysis of tantalum gauze used in the repair of ventral hernia. *Ann Surg* 1951; 134: 1027-1034.

Franklin M, Russek K. Use of porcine small intestine submucosa as a prosthetic material for laparoscopy hernia repair in infected and potentially contaminated fields: long-term follow-up assessment. *Surg Endosc* 2011; 25: 1693-1694.

Franklin ME Jr, Gonzalez JJ Jr, Michaelson RP, Glass JL, Chock DA. Preliminary experience with new bioactive prosthetic material for repair of hernias in infected fields. *Hernia* 2002;6:171-174.

Franklin ME Jr, Gonzalez JJ Jr, Glass JL. Use of porcine small submucosa as a prosthetic device for laparoscopic repair of hernias in contaminated fields: 2-year follow-up. *Hernia* 2004;8:186-189.

Franklin ME Jr, Treviño JM, Portillo G, Vela I, Glass JL, Gonzalez JJ. The use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic material for laparoscopic hernia repair in infected and potentially contaminated fields: long-term follow up. *Surg Endosc* 2008;22:1941-1946.

Gaertner WB, Bonsack ME, Delaney JP. Experimental evaluation of four biologic prostheses for ventral hernia repair. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1275-1285.

Gallie WE, Le Mesurier AB. Late results of living suture operation in ventral and inguinal hernia. *Can Med Assoc J* 1930; 23: 265.

García-Pumarino R, Pascual G, Rodríguez M, Pérez-Köhler B, Manuel Bellón J. Do collagen meshes offer any benefits over preclude® ePTFE implants in contaminated surgical fields? A comparative in vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2013 (En Prensa)

Georgiades AH, Bauer WF. Repeat abdominal acces. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 392-394.

Goepel R. Under Der Verschluss von Nabel und Bauchwand hernien Verwendung gegliederter Silberdrahtnetze (Silberdrahtpelotten). *Verh Dtsch Ges Chir* 1900; 19: 174-177.

Gore RW. US Patent 3.953566 (to W.L. Gore and Assoc.), April 27, 1976.

Greenstein SM, Murphy TF, Rush BF, Alexander H. The experimental evaluation of a carbonpolylactic acid mesh for a ventral herniorrhaphy. *Curr Surg* 1984; 41: 358-362.

Gupta A, Zahriya K, Mullens PL, Salmassi S, Keshishian A. Ventral herniorrhaphy: experience with two different biosynthetic mesh materials, Surgisis and Alloderm. *Hernia* 2006;10:419-425.

Hamer-Hodges DW, Scott NB. Replacement of an abdominal wall defect using expanded PTFE sheet (Gore-Tex). *J Roy Coll Surg Edinb* 1985; 30: 65-67.

Hamilton JE. The repair of large or difficult hernias with matted onlay grafts of fascia lata: A 21-years experience. *Ann Surg* 1968; 167: 85-90.

Han JG, Wang ZJ, Gao ZG, Xu HM, Yang ZH, Jin ML. Pelvic floor reconstruction using human acellular dermal matrix after cylindrical abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 219-223.

Harper C. Permacol: clinical experience with a new biomaterial. *Hosp Med* 2001;62:90-95.

Harth KC, Rosen MJ. Major complications associated with xenograft biologic mesh implantation in abdominal wall reconstruction. *Surg Innov* 2009;16:324-329.

Helmas MN, Tweden K. Materials selection. *Encyclopedia handbook of biomaterials and bioengineering* 1995; 27-59.

Helton WS, Fisichella PM, Berger R, Horgan S, Espat NJ, Abcarian H. Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia. *Arch Surg* 2005;140:549-562.

Hench LL. Biomaterials. *Science* 1991; 208: 826-831.

Hernández-Gascón B, Peña E, Pascual G, Rodríguez M, Bellón JM, Calvo B. Long-term anisotropic mechanical response of surgical meshes used to repair abdominal wall defects. *J Mech Biomed Mat* 2012; 5: 257-271.

Hiles MC, Badylak SF, Lantz GC, Kokini K, Geddes LA, Morff RJ. Mechanical properties of xenogenic small intestinal submucosa when used as an aortic graft in the dog. *J Biomed Mat Res* 1995;29:883-891.

Hirsch EF. Repair of an abdominal wall defect after a salvage laparotomy for sepsis. *J Am Coll Surg* 2004;198:324-328.

Hodde JP, Badylak SF, Brightman AO, Voytik-Harbin SL. Glycosaminoglycan content of small intestinal submucosa: a bioscaffold for tissue replacement. *Tissue Eng* 1996;2:209-217.

Hodde JP, Badylak SF, Shelbourne KD. The effect of range of motion on remodelling of small intestinal submucosa (SIS) when used as a Achilles tendon repair material in the rabbit. *Tissue Eng* 1997;3:27-33.

Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 24-31.

Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-1019.

Hsu PW, Salgado CJ, Kent K, Finnegan M, Pello M, Simons R, Atabek U, Kann B. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:1484-1489.

Ivarsson ML, Bergström M, Eriksson E, Risberg B, Holmdahl L. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549-1554.

Jenkins ED, Melman L, Deeken CR, Greco SC, Frisella MM, Matthews BD. Evaluation of fenestrated and non-fenestrated biologic grafts in a porcine model of mature ventral incisional hernia repair. *Hernia* 2010;14:599-610.

Jenkins ED, Melman L, Deeken CR, Greco SC, Frisella MM, Matthews BD. Biomechanical and histologic evaluation of fenestrated and nonfenestrated biologic mesh in a porcine model of ventral hernia repair. *J Am Coll Surg* 2011;212:327-339.

Jenkins SD, Klamer TW, Parteka JJ, Condon RE. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery* 1983; 94: 392-398.

Jin J, Rosen MJ, Blatnik J, McGee MF, Williams CP, Marks J, Ponsky J. Use of acellular dermal matrix for complicated ventral hernia repair: does technique affect outcomes?. *J Am Coll Surg* 2007;205:654-660.

Judd ES. The prevention and treatment of ventral hernia. *Surg Gynecol Obst* 1912; 19: 175-182.

Junge K, Klinge U, Prescher A, Giboni P, Niewiera M, Schumpelick V. Elasticity of the anterior abdominal wall and impact for reparation of incisional hernia using mesh implants. *Hernia* 2001; 5: 113-118.

Kaleya RN. Evaluation of implant/host tissue interactions following intraperitoneal implantation of porcine dermal collagen prosthesis in the rat. *Hernia* 2005;9:269-276.

Kapan S, Kapan M, Goksoy E, Karabicak I, Oktar H. Comparison of PTFE, pericardium bovine and fascia lata for repair of incisional hernia in rat model, experimental study. *Hernia* 2003;7:39-43.

Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci* 2009; 29: 13435-13444.

Kim H, Bruen K, Vargo D. Acellular dermal matrix in the management of high-risk abdominal wall defects. *Am J Surg* 2006;192:705 -709.

Kish KJ, Buinewiz BR, Morris JB. Acellular dermal matrix (AlloDerm): new material in the repair of stoma site hernia. *Am Surg* 2005;71:1047-1050.

Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V, Junge K, Conce J, Shumpelick V. Impact of polymer pore size of the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res* 2002; 103: 208-214.

Klinge U. Experimental comparison of monofilament light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response. *World J Surg* 2007; 31: 867-868.

Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2:103-117.

Knapp PM, Lingeman JE, Siegel YL, Badylak SF, Demeter RJ. Biocompatibility of small intestinal submucosa in urinary tract as augmentation cystoplasty graft and injectable suspension. *J Endourol* 1994;8:125-130.

Kolker AR, Brown DJ, Redstone JS, Scarpinato VM, Wallack MK. Multilayer reconstruction of abdominal wall defects with acellular dermal allograft (AlloDerm) and component separation. *Ann Plast Surg* 2005;55:36-42.

Konerding MA, Chantereau P, Delventhal V, Hoslte JL, Ackermann M. Biomechanical and histological evaluation of abdominal wall compliance with

intraperitoneal onlay mesh implants in rabbits: a comparison of six different state-of-the art meshes. *Med Eng Phys* 2012; 34: 806-016.

Konstantinovic ML, Lagae P, Zheng F, Verbeken EK, De Ridder D, Deprest JA. Comparison of host response to polypropylene and non cross-linked porcine small intestine serosal-derived collagen implants in a rat model. *Int J Obstet Gynecol* 2005; 112: 1554-1560.

Koontz AR. Preliminary report on the use of tantalum mesh in the repair of ventral hernias. *Ann Surg* 1948; 127: 1079-1085.

Koontz AR, Kimberly RC. A further experimental work on protheses for hernia repair. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 321-327.

Kropp BP, Eppley BL, Prevel CD, Rippey MK, Harruff RC, Badylak SF, Adams MC, Rink RC, Keating MA. Experimental assessment of small intestine submucosa as a bladder wall substitute. *Urology* 1995;46:396-400.

Kropp BP, Rippey MK, Badylak SF. Regenerative urinary bladder augmentation using small intestinal submucosa: urodynamic and histopathologic assessment in long-term canine bladder augmentation. *J Urol* 1996;155:2098-2104.

Lam CR, Szilagyi DE, Puppenthal M. Tantalum gauze in the repair of large postoperative ventral hernias. *Arch. Surg* 1948; 57: 234-244.

Law NW, Ellis H. Adhesion formation and peritoneal healing on prosthetic materials. *Clinical Materials* 1988; 3: 95-101.

Liakakos T, Karanikas I, Panagiotidis H, Dendrinos S. Use of Marlex mesh in the repair of recurrent incisional hernia. *Br J Surg* 1994; 81: 248-249.

Liang HCh, Chang Y, Hsu ChK, Lee MH, Sung HW. Effects of crosslinking degree of an acellular biological tissue on its tissue regeneration pattern. *Biomaterials* 2004; 25:3541-3552.

Liangpeng Ge, Shuquan Zheng, Hong Wei. Comparison of histological structure and biocompatibility between human acellular dermal matrix (ADM) and porcine ADM. *Burns* 2009;35:46-50.

Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157: 188-193.

Limpert JN, Desai AR, Kumpf AL, Fallucco MA, Aridge DL. Repair of abdominal wall defects with bovine pericardium. *Am J Surg* 2009;198:60-65.

Lin HJ, Spoerke N, Deveney C, Martindale R. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: a single institution experience. *Am J Surg* 2009;197:599-603.

Linn BS, Vargas A. Use of temporary prostheses to repair difficult hernias. *Southern Med J* 1973; 66: 925-928.

Loewe O. Ueber hautimplantation and stelle der freien faszien plastik. *Münchener Med. Wochenschrift* 1913; 60: 1320-1321.

Ludington LG, Woodward ER. Use of teflon mesh in repair of musculofascial defects. *Surgery* 1959; 46: 364-373.

Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686.

Matapurkar BG, Gupta AK, Agarwal AK. A new technique of "Marlex-Peritoneal Sandwich" in the repair of large incisional hernias. *World J Surg* 1991; 15: 768-770.

Mathieson AJ, James JH. A review of inguinal hernia repair using stainless steel mesh. *J Roy Coll Surg Edinb* 1975; 20: 58-62.

Matthews BD, Mostafa G, Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Austin C, Norton HJ, Heniford BT. Evaluation of adhesion formation and host tissue response to

intra-abdominal polytetrafluoroethylene mesh and composite prosthetic mesh. *J Surg Res.* 2005; 123:227-34.

Mayo WJ. An operation of the radical cure of umbilical hernia. *Ann Surg* 1901; 34: 276-280.

McArthur LL. autoplasmic suture in hernia and other diastasis. Preliminary report. *J Am Med Ass* 1901; 37: 1162.

McPherson TB, Stephen F, Badylak F. Characterization of fibronectin derived from porcine small intestinal submucosa. *Tissue Eng* 1998;4:75-83.

Melman L, Jenkins ED, Hamilton NA, Bender LC, Brodt MD, Deeken CR, Greco SC, Frisella MM, Matthews BD. Early biocompatibility of crosslinked and non-crosslinked biologic meshes in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia* 2011;15:157-164.

Menon NG, Rodríguez ED, Bymes CK, Girotto JA, Goldberg NH, Silverman RP. Revascularization of human acellular dermis in full-thickness abdominal wall reconstruction in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 2003;50:523-527.

Meyer W. The implantation of silver filigree for the closure of large hernial apertures. *Ann Surg* 1902; 36: 767.

Milburn ML, Holton LH, Chung TL, Li EN, Bochicchio GV, Goldberg NH, Silverman RP. Acellular dermal matrix compared with synthetic implant material for repair of ventral hernia in the setting of peri-operative *Staphylococcus aureus* implant contamination: a rabbit model. *Surg Infect* 2008;9:433-442.

Molinas CR, Binda MM, Campo R, Koninckx PhR. Adhesion formation and interanimal variability in a laparoscopic mouse model varies with strains. *Fertil Esteril* 2005; 83: 1871-1874.

Molloy RG, Moran KT, Waldron RP, Brady MP, Kirwan WO. Massive incisional hernia: Abdominal wall replacement with Marlex mesh. *Br J Surg* 1991; 78: 242-244.

- Moloney GE. Results of naylor-darn repair of herniae. *Lancet* 1958; 1: 273-276.
- Mulier KE, Nguyen AH, Delaney JP, Marquez S. Comparison of Permacol™ and Strattice™ for the repair of abdominal wall defects. *Hernia* 2011;15: 315-319.
- Mynbaev OA, Eliseeva MY, Kalzhanov ZR, Lyutova L, Pismensky SV, Tinelli A, Malvasi A, Kosmas IP. Surgical trauma and CO₂-insufflation impact on adhesion formation in parietal and visceral peritoneal lesions. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6:153-165.
- Naim J, Polley D, Scanlan K, Hinshaw JR, Phil D, Lanzafame RJ. Reduction of postoperative adhesions to Marlex mesh using experimental adhesion barriers in rats. *J Lapar Surg* 1993; 3:187-190.
- Narat JK, Khedroo LG. Repair of abdominal wall defects with Fortisan fabric. *Ann Surg* 1952; 136: 272-275.
- Negro P, Gossetti F, Dassatti MR, Andreuccetti J, D'Amore L. Bioabsorbable Gore Bio-A plug and patch hernia repair in young adults. *Hernia* 2012, 16: 121-122.
- O'Dwyer PJ, Kingsnorth AN, Molloy RC, Small PK, Lammers B, Horeysecks G. Randomized clinical trial assessing impact of a lightweight or heavyweight mesh on chronic pain after inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2005; 92: 166-170.
- Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, Pellegrini CA. The use of small intestine submucosa in the repair of paraesophageal hernias: initial observations of a new technique. *Am J Surg* 2003;186:4-8.
- Oliver RF, Hulme MJ, Mudie A, Grant RA. Skin collagen allografts in the rat. *Nature* 1975;258:537-539.
- Ordoñez JL, Dominguez J, Evrard V, Koninckx PR. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum Rep* 1997; 12: 2654-2657.

Orenstein SB, Qiao Y, Kaur M, Klueh U, Kreutzer DL, Novitsky YW. Human monocyte activation by biologic and biodegradable meshes in vitro. *Surg Endosc* 2010; 24: 805-811.

Orenstein SB, Qiao Y, Klueh U, Kreutzer DL, Novitsky YW. Activation of human mononuclear cells by porcine biologic meshes in vitro. *Hernia* 2010;14:401-407.

Oshige S. Japanese Patent No. 42-13560 (67/13560). 1967.

Ott V, Groebli Y, Schneider R. Late intestinal fistula formation after incisional hernia using intraperitoneal mesh. *Hernia* 2005; 9: 103-104.

Pairolero PC, Arnold PG. Thoracic wall defects: Surgical management of 205 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 557-560.

Parker DM, Armstrong PJ, Frizzi JD, North JH. Porcine dermal collagen (Permacol) for abdominal wall reconstruction. *Curr Surg* 2006;63:255-258.

Parra MW, Rodas EB, Niravel AA. Laparoscopic repair of potentially contaminated abdominal ventral hernias using a xenograft: a case series. *Hernia* 2011;15:575-578.

Pascual G, Rodríguez M, Gómez-Gil V, García-Honduvilla N, Buján J, Bellón JM. Early tissue incorporation and collagen deposition in lightweight polypropylene meshes: bioassay in an experimental model of ventral hernia. *Surgery* 2008; 144: 427-435.

Pascual G, Hernández-Gascon B, Rodríguez M, Sotomayor S, Peña E, Calvo B, Bellón JM. The long-term behavior of lightweight and heavyweight meshes used to repair abdominal wall defects is determined by the host tissue repair process provoked by the mesh. *Surgery* 2012; 152: 886-895.

Pascual G, Hernández-Gascón B, Sotomayor S, Peña E, Calvo B, Buján J, Bellón JM. Short-term behavior of different polymer structure lightweight meshes used to repair abdominal wall defects. *Histol Histopathol* 2013; 28: 611-621.

Pascual G, Sotomayor S, Rodríguez M, Pérez-Khöler B, Bellón JM. Repair of abdominal wall defects with biodegradable laminar prostheses: polymeric or biological?. *PLoS One*, 2012, 7: e52628. Doi: 10137.

Peacock EE. Here we are: Behind again!. *Am J Surg* 1989; 157:187.

Peeters E, Van Barneveld KW, Schreinemacher MH, De Hertogh G, Ozog Y, Bouvy N, Miserez M. One-year outcome of biological and synthetic bioabsorbable meshes for augmentation of large abdominal wall defects in a rabbit model. *J Surg Res* 2013; 180: 274-283.

Petter-Puchner AH, Fortelny RH, Walder N, Mittermayr R, Öhlinger W, van Griensven M, Redl H. Adverse effects associated with the use of porcine cross-linked collagen implants in an experimental model of incisional hernia repair. *J Surg Res* 2008;145:105-110.

Petter-Puchner AH, Fortelny RH, Walder N, Morales-Conde S, Gruber-Blum S, Öhlinger W, Redl H. Small intestine submucosa (SIS) implants in experimental IPOM repair. *J Surg Res* 2010; 161: 264-271.

Phelps AM. A new operation for hernia. *N Y Med J* 1894; 60: 291.

Ponka JL. Hernias of the abdominal wall. En. W.B. Saunders Filadelfia 1980; 339-392.

Porter JM. A combination of vicryl and marlex mesh: a technique for abdominal wall closure in difficult cases. *J Trauma* 1995; 39: 1178-1180.

Preston DJ, Richards CF. Use of wire mesh prostheses in the treatment of hernia. *Surg Clin North Am* 1973; 53:549-554.

Prevel CD, Eppley BL, Summerlin DJ. Small intestine submucosa (SIS): Utilization for repair of rodent abdominal wall defects. *Ann Plast Surg* 1995;35:374-380.

Puccio F, Solazzo M, Marciano P. Comparison of three different mesh materials in tension-free inguinal hernia repair: Prolene versus Vypro versus Surgisis. *Int Surg* 2005;90:21-23.

Quenu J, Perrotin J. Cure des éventrations cicatricielles. En: *Traité de Technique Chirurgicale*. Masson édit. Paris, 1960; 189-200.

Rehn E. Das kutane und subkutane Bindegewebe als plastisches material. *Münchener Med Wochenschrift* 1914; 61:118-124.

Rice RD, Ayubi FS, Shaub ZJ, Parker DM, Armstrong PJ, Tsai JW. Comparison of Surgisis, AlloDerm, and Vicryl Woven Mesh grafts for abdominal wall defect repair in an animal model. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34:290-296.

Rosch R, Binnebösel M, Klink CD, Otto J, Junge K, Neumann UP. Impact of pressure and gas type on adhesion formation and biomaterial integration in laparoscopy. *Surg Endosc* 2011; 25, 3605-3612.

Sailes FC, Walls J, Guelig D, Mirzabeigi M, Long WD, Crawford A, Moore JH Jr, Copit SE, Tuma GA, Fox J. Ventral hernia repairs: 10-year single-institution review at Thomas Jefferson University Hospital. *J Am Coll Surg* 2011;212:119-123.

Sandor M, Xu H, Connor J, Lombardi J, Harper JR, Silverman RP, McQuillan DJ. Host response to implanted porcine-derived biologic materials in a primate model of abdominal wall repair. *Tissue Eng Part A* 2008;14:2021-2031.

Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE. The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 745-753.

Schmidbauer S, Ladurner R, Hallfeldt KK, Mussack T. Heavy-weight versus low-weight polypropylene meshes for open sublay mesh repair of incisional hernia. *Eur J Med Res*. 2005; 10:247-253.

Schuster R, Singh J, Safadi BY, Wren SM. The use of acellular dermal matrix for contaminated abdominal wall defects: wound status predicts success. *Am J Surg* 2006;192:594-597.

Sclafani AP, Romo T, Jacono AA, McCormick SA, Cocker R, Parker A. Evaluation of acellular dermal graft (AlloDerm) sheet for soft tissue augmentation: a 1 year follow-up of clinical observations and histological findings. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3:101-103.

Seror J, Stoppa R, Djilali G, Issad H. Cure autoplastique des éventrations par lambeau cutané inclus. *Presse Med* 1965; 73: 489-490.

Shah BC, Tiwari MM, Goede MR, Eichler MJ, Hollins RR, McBride CL, Thompson JS, Oleynikov D. Not all biologics are equal!. *Hernia* 2011;15:165-171.

Shaikh FM, Giri SK, Durrani S, Waldron D, Grace PA. Experience with porcine acellular dermal collagen implant in one-stage tension-free reconstruction of acute and chronic abdominal wall defects. *World J Surg* 2007;31:1966-1972.

Silverman RP, Li EN, Holton LH, Sawan KT, Goldberg NH. Ventral hernia repair using allogenic acellular dermal matrix in a swine model. *Hernia* 2004;8:336-342.

Smith DC. Surface characterization of implant materials biological implications. En: Davies JE. *The Bone-Biomaterial interface*. Toronto: University of Toronto Press, 1991; 3-18.

Soler M, Verhaeghe P, Essomba A, Sevestre H, Stoppa R. Le traitement des éventrations post-opératoires par prothèse composée (polyester-polyglactine 910). Etude clinique et expérimentale. *Ann Chir* 1993; 47: 598-608.

Stengel W. La plastie cutanée est-elle encore indiquée dans le traitement des grosses hernies de la paroi abdominale?. *Chirurgie* 1956; 27: 70-73.

Stoppa RE, Petit J, Henry X. Unsutured Dacron prosthesis in grown hernias. *Int Surg* 1975; 60: 411-412.

Szabo A, Haj M, Waxman I, Eitan A. Evaluation of seprafilm and anmiotic membrane as a adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats. *Eur Surg Res* 2000; 32: 125-128.

Throckmorton TD. Tantalum gauze in the repair of hernias complicated by tissue deficiency. *Surgery* 1948; 23: 32-46.

Trabuco EC, Zobitz ME, Klingele CJ, Gebhart JB. Effect of host response (incorporation, encapsulation, mixed incorporation and encapsulation, or resorption) on the tensile strength of graft-reinforced repair in the rat ventral hernia model. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:638e1-638e6.

Ueno T, Pickett LC, de la Fuente SG, Lawson DC, Pappas TN. Clinical application of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects. *J Gastrointest Surg* 2004;8:109-112.

Usher FC, Oschsner J, Tuttle LLD. The use of Marlex mesh in repair of incisional hernias. *Am Surg* 1958; 24: 969-974.

Usher FC, Wallace S. Tissue reaction to plastic- a comparison of Nylon, Orlon, Dacron, Teflon and Marlex. *Arch Surg* 1958; 76: 997-999.

Usher FC, Cogan JE, Lowry TI. A new technique for the repair of inguinal and incisional hernias. *Arch Surg* 1960; 81: 847-854.

Usher FC. Hernia repair with Marlex mesh. An analysis of 541 cases. *Arch Surg* 1962; 84: 325-328.

Validire J, Imbaud P, Dutet D, Duron YY. Large abdominal incisional hernias: Repair by fascial approximation reinforced with a stainless steel mesh. *Br J Surg* 1986; 73: 8-10.

Vertrees A, Greer L, Pickett C, Nelson J, Wakefield M, Stojadinovic A, Shriver C. Modern management of complex open abdominal wounds of war: a 5-year experience. *J Am Coll Surg* 2008;207:801-809.

Wainwright D, Madden M, Luterman A, Hunt J, Monafo W, Heimbach D, Kagan R, Sittig K, Dimick A, Herndon D. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil.* 1996;172:124-136.

Walker AP, Henderson J, Condon RE. Double-Layer prosthesis for repair of abdominal wall defects in a rabbit model. *J Surg Res* 1993;55:32-37.

Wantz GE. Incisional hernioplasty with Mersilene. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 129-137.

Wolti H, Eudel F. Un procédé de cure radicale des éventrations post-opératoires par auto-étalement des muscles grands droits, après incision du feuillet antérieur de leurs gaines. *Mem Acad Chir* 1941; 28: 791-798.

Weyhe D, Schmitz I, Belyaev O, Grabs R, Muller KM, Uhl W. Experimental comparison of monofilament light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response. *World J Surg* 2006; 30: 1586-1591.

Whal SM, Wong H, McCartney-Francis N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem* 1989; 40: 193-199.

Wille-Jorgensen P, Pilsgaard B, Moller P. Reconstruction of the pelvic floor with biological mesh after abdominoperineal excision or rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 323-325.

Williams DF. *Concise Encyclopedia of Medical and Dental Materials.* Pergamon Press 1990; 51-69.

Witzel O. Ueber den Verschluss von Bauchwunden und Bruchpforten durch versenkte Silberdrahtnetze (Einheilung von Filigranpelotten) *Centralbl. F Chir* Leipz 1900; 27: 257.

Wolstenholme JT. Use of commercial Dacron fabric in the repair of inguinal hernias and abdominal wall defects. *Arch Surg* 1956; 73: 1004-1008.

Zheng F, Lin Y, Verbeken E, Claerhout F, Fastrez M, De Ridder D, Deprest J. Host response after reconstruction of abdominal wall defects with porcine dermal collagen in a rat model. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1961-1970.

Zheng MH, Chen J, Kirilak Y, Willers C, Xu J, Wood D. Porcine small intestine submucosa (SIS) is not an acellular collagenous matrix and contains porcine DNA; possible implications in human implantation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005;73:61-67.