

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales



**IMPLANTES DE PRÓTESIS LAMINARES POLIMÉRICAS Y
PRÓTESIS DE COLÁGENO BIODEGRADABLES EN
DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL: ESTUDIO DEL
PROCESO REGENERATIVO TISULAR Y DEL
COMPORTAMIENTO MECÁNICO**

TESIS DOCTORAL

Farah Adel Abdulla

2014

TESIS DOCTORAL



**IMPLANTES DE PRÓTESIS LAMINARES POLIMÉRICAS Y
PRÓTESIS DE COLÁGENO BIODEGRADABLES EN
DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL: ESTUDIO DEL
PROCESO REGENERATIVO TISULAR Y DEL
COMPORTAMIENTO MECÁNICO**

DOCTORANDO

Farah Adel Abdulla

DIRECTORES

Prof. Juan Manuel Bellón Caneiro

Prof. Gemma Pascual González

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales

Alcalá de Henares, 2014

D. JUAN MANUEL BELLÓN CANEIRO, Catedrático de Cirugía del Departamento de Cirugía, 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 “**IMPLANTES DE PRÓTESIS LAMINARES POLIMÉRICAS Y PRÓTESIS DE COLÁGENO BIODEGRADABLES EN DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL: ESTUDIO DEL PROCESO REGENERATIVO TISULAR Y DEL COMPORTAMIENTO MECÁNICO**” realizado por **D^a. Farah Adel Abdulla** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para 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 tres de noviembre de dos mil catorce.

D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D^a. Farah Adel Abdulla**, titulado: “**IMPLANTES DE PRÓTESIS LAMINARES POLIMÉRICAS Y PRÓTESIS DE COLÁGENO BIODEGRADABLES EN DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL: ESTUDIO DEL PROCESO REGENERATIVO TISULAR Y DEL COMPORTAMIENTO MECÁNICO**”, ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos 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 tres de noviembre de dos mil catorce.

"Sólo al mirar atrás, aunque sea levemente, se intuyen el camino que nunca se debió tomar o las piedras que dificultaron tu marcha. Alumbrado entonces por la noche de la incertidumbre se habrá de reanudar la difícil tarea de no abandonar, el oficio de seguir".

Florien Leslandes *La estrategia de la errancia*

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar en estas líneas mi agradecimiento a todos aquellos que han participado en la realización de este trabajo de investigación. En primer lugar al Profesor Juan Manuel Bellón Caneiro y a la Profesora Gemma Pascual Gonzalez, directores de esta tesis doctoral, sin cuya aportación y apoyo, este trabajo no hubiera sido posible. Su dedicación y entrega a la docencia e investigación me han servido de inspiración.

A todo el equipo de investigación del departamento de Cirugía, Ciencias médicas y Sociales de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá, especialmente a la Dra. Marta Rodríguez Mancheño, a la Dra. Sandra Sotomayor Nuñez y a la Dra. Bárbara Pérez Köhler, por el apoyo que me han brindado durante todo este tiempo. Gracias por vuestra generosidad, vuestro tiempo y sobre todo por la amabilidad y cariño con el que habéis adornado todo este proceso.

A LIFE CELL EMEA LIMITED, quienes a través de un proyecto de investigación (Art. 83) titulado "*Behaviour of different collagen biological prostheses for the repair of abdominal Wall hernias in a rabbit model*" han hecho posible este trabajo de tesis.

A mis padres, Adel y Jalila, por estar siempre a mi lado y por acompañarme en cada paso. A mis hermanos, Jumana por su dulzura y responsabilidad, de la que aprendo cada día a pesar de ser la más pequeña, Alí por su sonrisa y su alegría eterna sin fin y Mohammed por su bondad y sencillez.

A todos los amigos, sois una prolongación de mi ser, sin vosotros la vida sería otra, siempre me acompañáis a pesar de la distancia.

A la memoria de Óscar, siempre estarás presente de una forma u otra, porque algunas personas nunca mueren, ya que dejan más de lo que se llevan.

A la vida, que solo tiene sentido cuando se comparte con personas maravillosas, Cristian, gracias por ponerle música a mis días.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

bFGF: Factor de crecimiento fibroblástico básico

BioA: BIO-A[®]

BSA: Albumina sérica bovina

CD: Cúmulo de diferenciación

EHS: Sociedad Europea de Hernia

EP: Extraperitoneal

FBGC: Célula gigante de cuerpo extraño

FBR: Reacción de cuerpo extraño

G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas

IgG: Inmunoglobulina G

MO: Microscopía óptica

MMPs: Metaloproteinasas de matriz

MW: Peso medio

P4HB: Poli – 4 – Hidroxibutirato

PBS: Tampón fosfato salino

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDS: Polidioxanona

PGA: Ácido poliglicólico

PGA-TMC: Ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno

PE: Poliéster

PP: Polipropileno

PTFE: Politetrafluoroetileno

PTFEe: Politetrafluoroetileno expandido

PVDF: Polifluoruro de vinilideno

SIS: Surgisis[®]

GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulomonocíticas

HDMI: Hexametilendiisocianato

HW: Alto peso

IL: Interleucina

IP: Intraperitoneal

LW: Bajo peso

M1: Macrófago activado clásicamente

M2: Macrófago activado alternativamente

MDFG: Factor de crecimiento derivado

de monocito – macrófago

MEB: Microscopía electrónica de barrido

MEM: Medio de cultivo mínimo esencial

STP: Soft Tissue Patch[®]

St: Strattice[®]

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

TIMP: Inhibidor tisular de metaloproteinasas

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

Tuto: Tutomesh[®]

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1 LA PARED ABDOMINAL	3
1.2 DEFECTOS HERNIARIOS DE PARED ABDOMINAL:	13
HERNIAS VENTRALES	
1.2.1 Concepto y clasificación de las hernias ventrales.....	13
1.2.1.1 Clasificación de las hernias primarias de la pared abdominal.....	17
1.2.1.2 Clasificación de las hernias incisionales de la pared abdominal.....	17
1.3 MATERIALES PROTÉSICOS EN LA REPARACIÓN HERNIARIA	24
1.3.1 Requerimientos para uso clínico.....	24
1.3.2 Clasificación actual de prótesis empleadas en la reparación quirúrgica de la pared abdominal.....	26
1.3.2.1 Prótesis de tipo polimérico/sintético.....	29
1.3.2.1.1 Prótesis reticulares.....	29
1.3.2.1.2 Prótesis laminares.....	37
1.3.2.1.3 Prótesis compuestas.....	41
1.3.2.2 Prótesis Biológicas/bioprótesis.....	45
1.3.2.2.1 Pótesis alogénicas.....	45
1.3.2.2.2 Prótesis xenogénicas.....	47
1.3.3 Complicaciones de los implantes.....	56
1.4 RESPUESTA TISULAR/CICATRIZACIÓN Y BIOMATERIALES	57
<u>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y DISEÑO EXPERIMENTAL</u>	63

3. MATERIAL Y MÉTODOS	69
3.1 MATERIAL PRÓTESICO	71
3.2 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	76
3.3 ANALGESIA Y ANESTESIA	76
3.4 MODELOS QUIRÚRGICOS	77
3.4.1 <i>Implantes intraperitoneales</i>	77
3.4.2 <i>Implantes extraperitoneales</i>	83
3.5 PROCESADO DE MUESTRAS	88
3.5.1 <i>Estudios morfológicos</i>	88
3.5.1.1 <i>Microscopía óptica</i>	88
3.5.1.2 <i>Microscopía electrónica de barrido</i>	90
3.5.2 <i>Estudio de la biodegradación de la prótesis</i>	91
3.5.3 <i>Estudios inmunohistoquímicos</i>	91
3.6 ESTUDIOS BIOMECÁNICOS	93
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	96
4. RESULTADOS	99
4.1 MODELO INTRAPERITONEAL	99
4.1.1 <i>Hallazgos macroscópicos</i>	99
4.1.2 <i>Formación adherencial</i>	99
4.1.3 <i>Hallazgos histológicos/ morfológicos</i>	110
4.1.3.1 <i>BIO-A[®]</i>	110
4.1.3.2 <i>Tutomesh[®]</i>	112
4.1.3.3 <i>Strattice[®]</i>	114
4.1.4 <i>Espesor y biodegradación prótesica</i>	116

4.1.5 Estudio inmunohistoquímico de macrófagos.....	118
4.2 MODELO EXTRAPERITONEAL.....	120
4.2.1 Hallazgos macroscópicos.....	120
4.2.2 Hallazgos histológicos.....	123
4.2.2.1 BIO-A [®]	123
4.2.2.2 Tutomesh [®]	127
4.2.2.3 Strattice [®]	131
4.2.3 Espesor y biodegradación prótesica.....	135
4.2.4 Analisis inmunohistoquímico de macrófagos.....	138
4.2.4.1 BIO-A [®]	139
4.2.4.2 Tutomesh [®] /Strattice [®]	139
4.2.5 Resistencia biomecánica.....	143
5. <u>DISCUSIÓN</u>.....	155
6. <u>CONCLUSIONES</u>.....	173
7. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>.....	177

RESUMEN

El empleo en los últimos años de biomateriales, tanto para la reparación como para la sustitución de tejidos en caso necesario, ha ido progresivamente en aumento. La excelente biocompatibilidad de los mismos, ha hecho que su empleo para el tratamiento de las eventraciones o defectos de pared abdominal se generalice en los protocolos de tratamiento de las hernias ventrales.

Entre las complicaciones de mayor trascendencia tras el implante de materiales protésicos se encuentra la infección, el dolor crónico o la recidiva. Dichas complicaciones, sobre todo el dolor crónico y las recidivas, genera mucho gasto sanitario, ya que se traducen en consultas sucesivas por el mismo motivo requiriendo una nueva cirugía para paliar los síntomas.

En la actualidad disponemos de nuevas prótesis biológicas procedentes de animales o de cadáver humano. Se consideran de elección pero solo en casos seleccionados como pueden ser los medios contaminados o defectos aponeuróticos importantes. Una de las características importantes de estos biomateriales es que actúan como soporte o andamio para guiar los procesos de reparación tisular. El éxito de dicha reparación dependerá del equilibrio entre los procesos de reparación propia del tejido y degradación de la prótesis. De esta forma se evitaría la presencia de un cuerpo extraño como es la prótesis irreabsorbible que provoca en algunas ocasiones dolor crónico lo que se traduce en una disminución muy importante de la calidad de vida, que afecta de forma negativa en los resultados obtenidos a la hora de realizar la cirugía.

En el presente trabajo de Tesis Doctoral, hemos llevado a cabo un diseño experimental en el que pretendemos estudiar tanto a nivel intraperitoneal como extraperitoneal, el comportamiento de tres tipos de prótesis absorbibles BIO-A[®] (BioA), Tutomesh[®] (Tuto) y Stattice[®] (St).

BioA es una prótesis laminar polimérica o sintética formada por ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno, mientras que Tuto y St son prótesis biológicas formadas principalmente por colágeno, que provienen de pericardio bovino y dermis porcina respectivamente, ambas desprovistas de enlaces covalentes.

En la literatura no se encuentran estudios de investigación experimental que clarifiquen los beneficios reales del empleo de cada uno de estos biomateriales. Es de especial interés determinar el coste- beneficio de estas bioprótesis dado su elevado coste.

El trabajo consta de dos fases de estudio *in vivo* realizadas en conejo blanco de Nueva Zelanda.

En una primera fase se realizó un modelo quirúrgico de *implante intraperitoneal* (IP), de prótesis de tamaño 3x3 cm que fueron fijadas una a cada lado de la pared abdominal. Todos los animales fueron examinados a los 3, 7 y 14 días después de la cirugía mediante laparoscopia secuencial con el objetivo de cuantificar el porcentaje y tipo de adherencias. Los animales fueron sacrificados a los 90 días.

En la segunda fase del estudio se realizó un *modelo extraperitoneal* (EP) *in vivo*, donde se crearon defectos de 3x3 cm en la pared lateral (lado derecho) del abdomen, seccionando los planos de los músculos oblicuos externos e internos y respetando el músculo transverso y el peritoneo parietal. Los defectos fueron reparados mediante la fijación de una de las diferentes prótesis (BioA, Tuto y St) del mismo tamaño a los bordes del defecto. Los animales fueron sacrificados a las 14, 30 y 90 días tras el implante.

Durante el periodo posoperatorio todos los animales fueron examinados 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.

Las muestras obtenidas en ambos modelos experimentales se destinaron a estudios morfológicos de microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido, inmunohistoquímica (respuesta macrofágica) y estudios biomecánicos en el caso del modelo EP.

Los resultados obtenidos en el modelo intraperitoneal, demostraron en la prótesis BioA un incremento significativo de porcentaje adherencial respecto a ambas prótesis biológicas. La biodegradación de BioA a los 90 días es casi del 50% del total del espesor y en el caso de Tuto cercana al 80%, mientras que es mínima en el caso de St. La reacción macrofágica fue superior en BioA que en las prótesis biológicas, algo que podría deberse al origen sintético de la prótesis.

Los resultados obtenidos en el modelo extraperitoneal, mostraron que el seroma es una de las complicaciones más frecuentes apareciendo en 3 implantes de BioA y otros 3 en St. La biodegradación fue similar a la del modelo intraperitoneal, mínima en el caso de la prótesis de St y bastante importante en BioA, mayor del 40% y Tuto, cercana al 70%. La respuesta inflamatoria macrofágica fue superior y mantenida en el tiempo en el caso de BioA, mientras que en los otros dos grupos es de menor importancia y con una disminución progresiva a lo largo de los tiempos de estudio. En cuanto a la resistencia biomecánica, fue similar en los tres tipos de implante, objetivándose un ligero aumento a los 90 días en el caso de BioA y St sin existir diferencias significativas entre ambas. Este aumento fue menos llamativo en Tuto.

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

En el *modelo intraperitoneal*, las prótesis absorbibles mostraron un comportamiento diferente en cuanto a formación adherencial en función de su composición. La prótesis sintética BioA mostró una formación adherencial significativamente mayor que las otras dos prótesis biológicas incluidas en el estudio (Tuto/St).

La biodegradación intraperitoneal fue significativamente diferente en las tres prótesis estudiadas, siendo mucho más importante en Tuto y BioA respecto a St que mostró una biodegradación casi inexistente a los 90 días post-implante.

La respuesta macrofágica intraperitoneal fue muy similar en las prótesis biológicas y significativamente menor a la observada por la prótesis sintética BioA.

En el *modelo extraperitoneal*, la degradación protésica fue más importante en Tuto y BioA respecto a St.

En este modelo de implante fue de nuevo la prótesis sintética BioA la que presentó una respuesta macrofágica mantenida más importante, respecto a las prótesis biológicas en todos los tiempos de estudio.

La resistencia biomecánica de la zona de implante a largo plazo, fue similar en todas las prótesis absorbibles incluidas en el estudio.

Como conclusiones finales podemos afirmar que:

La situación intra o extraperitoneal del implante no influyó en la biodegradación ni en la respuesta macrofágica de las diferentes prótesis absorbibles, siendo similar en cada uno de los materiales protésicos en los diferentes modelos quirúrgicos de implante.

Las prótesis biológicas estudiadas presentaron una clara ventaja preclínica produciendo menor formación adherencial y respuesta macrofágica, en comparación con la prótesis sintética BioA.

SUMMARY

In recent years, we have witnessed a rise in the use of biomaterials both as tissue substitutes and for tissue repair. Indeed, the excellent biocompatibility of today's prosthetic materials has led to their generalized use in the treatment of a ventral hernia or abdominal wall defect.

The most common complications of the implant of a prosthetic material are infection, chronic pain or recurrence of the repaired defect. These complications, especially chronic pain or recurrence, generate healthcare costs arising from numerous appointments with specialized physicians, and the fact that patients often require further surgery to resolve their symptoms.

Currently, new biological prosthetic meshes exist derived from animals or human cadavers. These materials are considered the prosthetics of choice but only in selected cases such as in a contaminated surgical field or in the repair of a large aponeurotic defect. An important feature of these biomaterials is that they act as a scaffold guiding tissue repair processes but are subsequently reabsorbed so that no foreign material persists in the host. Therefore, the success of this type of repair will depend on the correct balance between the host tissue repair process itself and the absorption, or degradation, of the implanted mesh. This will avoid the presence of a foreign body as in the case of a non-absorbable mesh, which may lead to chronic pain considerably reducing patient quality of life.

The present PhD thesis was designed to examine both the intraperitoneal and extraperitoneal behaviour of three absorbable prosthetic materials: BIO-A[®] (BioA), Tutomesh[®] (Tuto) and Stattice[®] (St).

BioA is a polymer, or synthetic, sheet prosthetic material composed of polyglycolic acid-trimethylene carbonate, while Tuto and St are biomeshes mainly composed of collagen derived from bovine pericardium and porcine dermis respectively.

The pertinent literature lacks data from experimental studies that clarify the real benefits of each of these biomaterials. Given their elevated cost, it is of special interest to establish their cost-benefit ratio.

This study was performed in the New Zealand White rabbit as two *in vivo* stages.

In an initial stage, an *intrapertitoneal* (IP) implant model was established. For this model, two 3x3 cm meshes were fixed to the right and left sides of the abdominal wall in each animal. All the animals were examined by sequential laparoscopy to quantify and classify the adhesions formed. These animals were euthanized at 90 days postimplant.

In a second stage, an *extraperitoneal* (EP) model was set up by creating 3x3 cm defects in the lateral abdominal wall (right side), sectioning the planes of the external and internal oblique muscles while sparing the transverse abdominal muscle and the parietal peritoneum. The defects were then repaired by fixing the different implants (BioA, Tuto and St) to the defect margins. These animals were euthanized at 14, 30 or 90 days postimplant.

During the postoperative period, the animals were visually inspected to obtain data on factors such as skin wound dehiscence, seroma, signs of infection and/or implant incompatibility.

In both experimental models, specimens were obtained at the established time points (upon animal sacrifice) for light microscopy, scanning electron microscopy, immunohistochemistry (macrophage response) and biomechanical tests (only for the EP model).

Our findings in the IP model indicate a higher percentage of adhesions to BioA than to the two biomeshes. At 90 days postimplant, implant thickness was reduced to almost 50% for BioA and to around 80% for Tuto, while St showed

minimal biodegradation. The macrophage response elicited by the implants was greater for BioA than the biomeshes, most likely because of its synthetic nature.

In the EP model, seroma emerged as the most frequent complication, being detected in 3 BioA and 3 St implants in each case. Biodegradation was similar to that observed for the IP model, that is, minimal in the case of St, around 70% remaining for Tuto and considerable for BioA, with slightly over 40% of its original thickness persisting in the animal. The macrophage inflammatory response was greater and of longer duration in the case of BioA, while in the remaining two groups, besides being less intense, this response gradually diminished over time. In the biomechanical strength tests, results were similar for the three implants, though tensile strengths for BioA and St were slightly improved at 90 days postimplant over the values obtained for Tuto.

According to these results and to the hypotheses proposed, it may be concluded that:

In the IP model, the absorbable biological implants (Tuto/St) behaved differently in terms of adhesion formation. Thus, significantly more adhesions were induced by the synthetic mesh BioA than by the biomeshes.

Intraperitoneal mesh biodegradation was much greater in the groups Tuto and BioA compared to St, in which biodegradation was almost non-existent at 90 days postimplant.

The intraperitoneal response elicited by the biological implants was similar, with a much more intense response observed for BioA.

In the EP model, implant degradation was greater for Tuto and BioA compared to St.

In this model, the synthetic BioA mesh induced the most sustained and intense macrophage response of the three implants at each of the study time points.

The long-term biomechanical strength of the implant zone was similar for the three absorbable implants examined.

Overall, we could state that the intra or extraperitoneal location of an absorbable implant seems to have no marked effect on its biodegradation or on the macrophage response it elicits. The biological implants examined here showed clear preclinical benefits over the synthetic prosthesis in that adhesion formation and the macrophage response were much reduced.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA PARED ABDOMINAL

El primer paso en esta evolución del conocimiento consistió en el estudio y análisis de la estructura sobre la que vamos a trabajar: la pared abdominal.

Puede considerarse la pared abdominal como una verdadera cinta músculo-aponeurótica que se extiende contorneando por delante el abdomen desde una región lumbar, hasta la otra, cinta que se ha constituido embriológicamente por el avance lateral, hacia delante y hacia la línea media de formaciones de origen ecto y mesodérmico que partieron de las vértebras, y se aproximan gradualmente hasta fusionarse en la línea alba (Amatt y Smith-Agrede 2007).

La pared antero-lateral del abdomen del embrión se forma de una manera metamérica, parecida a la pared torácica. Como en el tórax, la pared primitiva está formada únicamente por somatopleura, compuesta por ecto y mesodermo, sin fibras musculares, vasos, o nervios.

La somatopleura del abdomen es invadida durante la sexta semana del desarrollo por brotes procedentes de los miotomos situados a ambos lados de la columna vertebral.

Pronto se pierde la distribución segmentaria y se forma una lámina muscular que emigra primero en dirección lateral, y luego en dirección ventral.

Al mismo tiempo por migración longitudinal se forman ambos rectos mayores, los cuales están en esta fase separados a nivel de la línea media. Mientras los primordios de los rectos están todavía separados, la lámina de la musculatura lateral se divide en tres capas:

- La capa externa dará lugar al oblicuo mayor y a los serratos.
- La capa media dará lugar al oblicuo menor.
- La capa interna formará el transverso del abdomen.

Todos estos músculos pueden ya reconocerse a mediados de la séptima semana.

Queda ya únicamente por realizar la aproximación de los dos rectos, la cual se inicia en los dos extremos de la línea media anterior del abdomen, estando cerrada ésta, a excepción del anillo umbilical hacia la duodécima semana, permaneciendo así hasta el nacimiento (Arteaga y Garcia 2014).

En esta cinta se consideran dos regiones de distinta constitución anatómica: las porciones laterales o costo-ilíacas, formadas por la superposición de los tres músculos anchos del abdomen (oblicuo mayor, oblicuo menor y transversos), y las regiones anteriores o mediales constituidas por las aponeurosis que originan las vainas de los rectos, y su contenido (los músculos rectos y piramidales).

Estas formaciones aponeuróticas de los músculos anchos toman apoyo en sus homólogas del lado opuesto, con las que se entrecruzan y fusionan en la línea media, dando así lugar a una verdadera línea de soldadura medial: la línea alba o blanca, que se sitúa como una prolongación fibrosa del esternón (Latarjet y Ruiz Liard 2005).

No es nuestro objetivo repetir una descripción anatómica de estas formaciones músculo-aponeuróticas, que figura en cualquier tratado de Anatomía, pero hemos de hacer referencia a algunos detalles topográficos de importancia para el tratamiento de las eventraciones.

En las regiones laterales o costo-ilíacas los tres músculos que constituyen la pared antero-lateral tienen su punto de apoyo, y orientan sus fibras de forma distinta, dispuestos para constituir una capa elástica contráctil.

El más superficial de ellos, el oblicuo mayor, con la aponeurosis que lo recubre, cubre el espacio costo-lumbar con su porción carnosa, insertándose por digitaciones en las últimas costillas (*Figura 1*).

Su porción aponeurótica se expande hacia delante y abajo, en las proximidades del pubis se vuelve hacia atrás y hacia arriba, formando el ligamento inguinal o arco crural, configurando un surco que en parte rodea al cordón espermático, y cuya porción más interna constituye el ligamento de Gimbernat, asimismo en las proximidades de la espina del pubis forma el orificio inguinal externo (Latarjet y Ruiz Liard 2005).

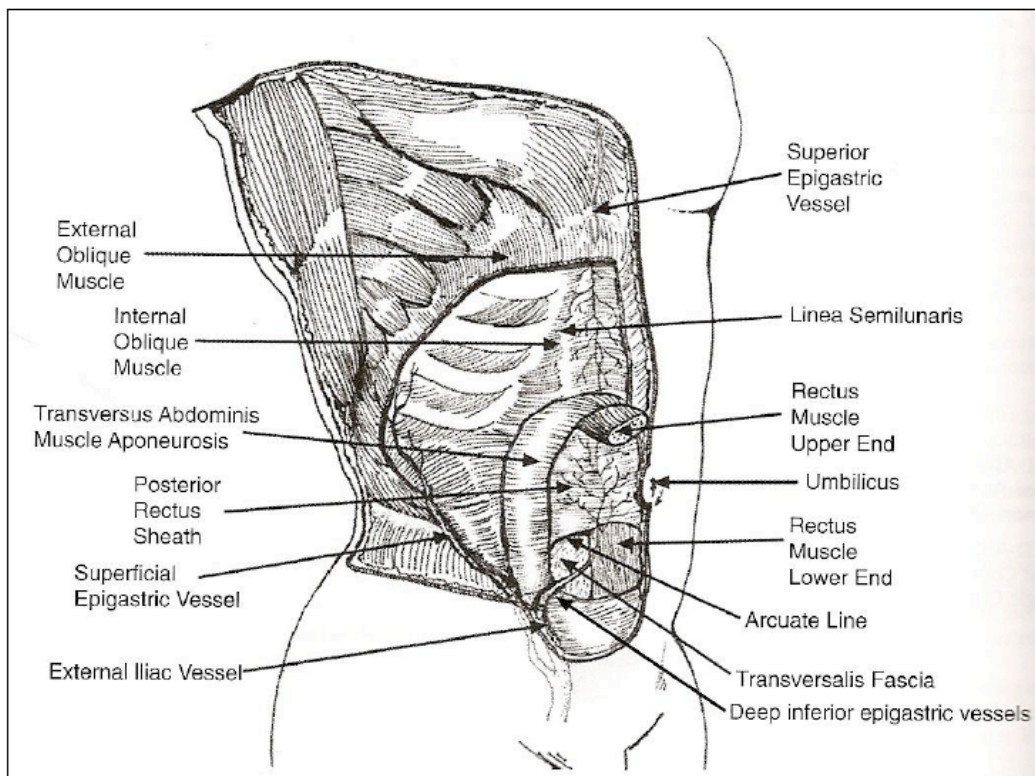


Figura 1: Tomado de Nozaki y cols. *Reconstruction of the abdominal wall*. Edit. Mathes SJ (Elsevier Saunders, Philadelphia, PA). *Plastic Surgery Volumen VI "Trunk and lower extremity"*, 2006.

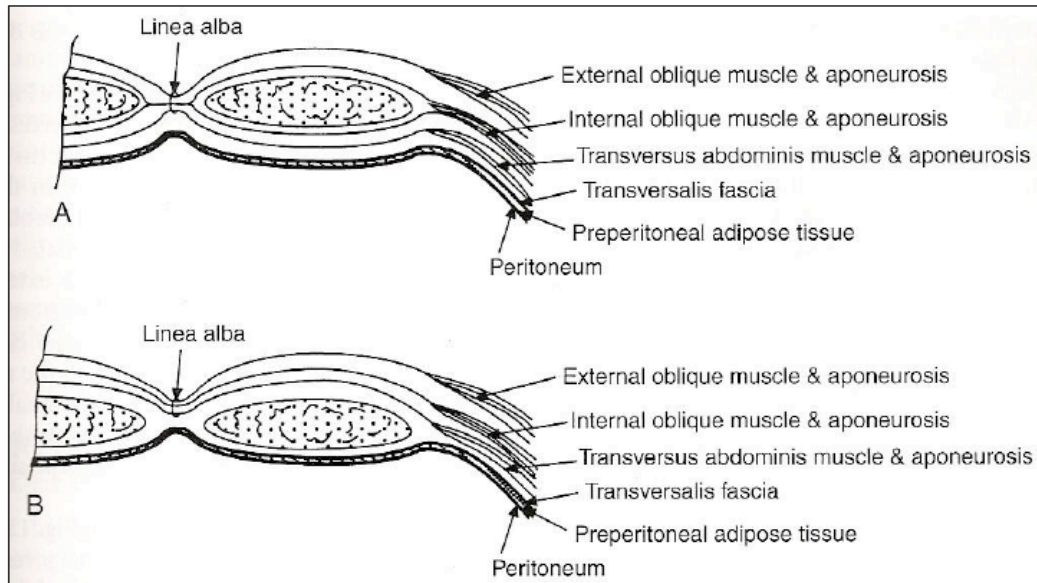


Figura 2: Tomado de Nozaki y cols. *Reconstruction of the abdominal wall*. Edit. Mathes SJ (Elsevier Saunders, Philadelphia, PA). *Plastic Surgery Volumen VI "Trunk and lower extremity"*, 2006.

Hacia delante y lo largo de todo el abdomen, el músculo oblicuo mayor forma parte de la hoja anterior de la vaina de los rectos, a la que refuerza, terminando al nivel de la línea alba. Su dirección es, por lo expuesto anteriormente, oblicua de arriba abajo, y de atrás hacia delante.

Nace de la mitad externa del ligamento inguinal, de los dos tercios anteriores de la cresta ilíaca y de la fascia dorso-lumbar, para dirigirse hacia delante y arriba en forma de abanico.

Sus fascículos carnosos van a terminar al nivel de la línea semilunar, en forma de lámina aponeurótica que se extiende desde el pubis hasta las proximidades del apéndice xifoides.

Esta lámina aponeurótica se desdobra en los tres cuartos superiores del abdomen, formando así la vaina de los rectos con sus dos hojas: la anterior reforzada por la aponeurosis del oblicuo mayor, y la posterior por la aponeurosis del transverso, volviéndose a unir ambas hojas a nivel de la línea alba (Le Vay 2008).

En el cuarto inferior (por debajo del arco de Douglas), las aponeurosis de los tres músculos anchos pasan por delante del músculo recto, formando parte de la hoja anterior de la vaina. En ciertos casos las fibras más inferiores del oblicuo menor se unen con las fibras más inferiores del transverso para formar el denominado tendón conjunto.

El músculo transverso constituye la capa más profunda de la musculatura ancha abdominal. Nace de la fascia lumbodorsal, punto de inserción firme que lo fija a la musculatura lumbar, desde la cresta ilíaca al reborde costal. Dirige sus fascículos musculares hacia adelante, terminando en una línea semilunar cóncava hacia dentro, que en la parte superior queda en parte detrás del recto y alcanza su máxima separación con respecto a la línea media a nivel del ombligo. Desde esta línea semilunar continúa su aponeurosis de inserción hacia la línea alba por detrás de los músculos rectos por encima del arco de Douglas, y por delante por debajo de este punto (*Figura 2*).

A ambos lados de los bordes externos de los rectos se observa anatómicamente un surco de uno o dos centímetros de ancho, aproximadamente, que se extiende desde el reborde costal, a la altura del cartílago de la novena costilla hasta el pubis. Es la denominada línea blanca externa o línea semilunar, que corresponde a la superposición de la aponeurosis de los músculos anchos del abdomen por fuera de la vaina del recto, esta línea semilunar constituye un punto débil de la pared, y a través de ella pasan elementos vásculo-nerviosos (*Figura 2*).

A lo largo de esta línea, por encima del arco de Douglas, es por donde la aponeurosis del oblicuo menor se desdobla para originar la vaina del recto.

La vaina del recto está formada en sus tres cuartas partes superiores por la división de la aponeurosis del oblicuo menor en dos hojas, una anterior y otra posterior, que pasando por delante y detrás respectivamente del músculo recto van hacia la línea alba. La hoja anterior está reforzada por la aponeurosis del oblicuo mayor, y la posterior por la aponeurosis del transverso, mientras que en el cuarto inferior todas las aponeurosis se fusionan y forman parte de la hoja anterior de la

vaina, mientras que la hoja posterior queda reducida a la fascia transversalis. Esta diferenciación tiene lugar a la altura de la línea bi-iliaca, y da lugar a la formación del denominado arco de Douglas (Ammat y Smith-Agreda 2007).

El músculo recto anterior del abdomen, está constituido por una banda gruesa y plana, de forma triangular, de base superior, que se inserta en los cartílagos costales V,VI y VII, así como en el apéndice xifoideo, desde donde se extiende hacia abajo, dentro de la vaina formada por las aponeurosis de los músculos anchos, estrechándose y engrosándose hasta su inserción inferior al nivel de las caras anterior y superior del pubis, junto a la espina (*Figura 1*).

Sus fascículos carnosos se encuentran interrumpidos por tres intersecciones aponeuróticas, dos supraumbilicales y otra situada al nivel umbilical, en ocasiones existe una cuarta intersección infraumbilical. Estas intersecciones aponeuróticas se unen íntimamente a la hoja anterior de la vaina del músculo, lo que frena la retracción muscular en las incisiones transversales, no contraen adherencias con la hoja posterior (Le Vay 2008).

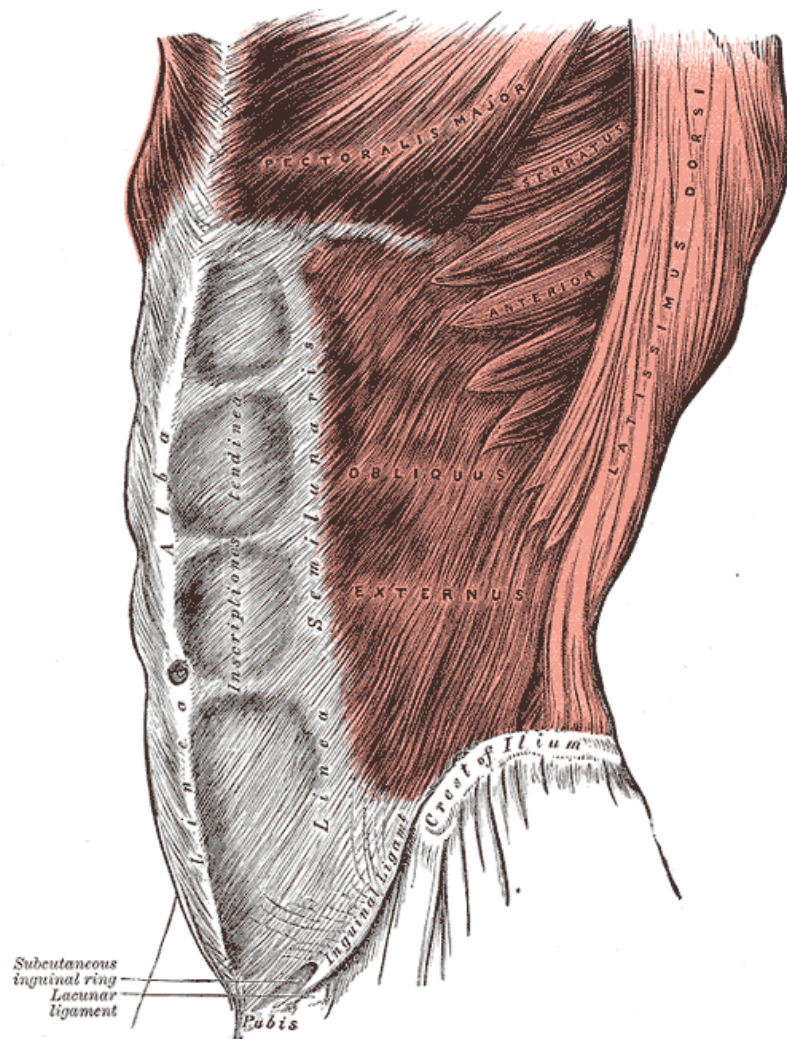


Figura 3: Tomada de Anatomía descriptiva y quirúrgica. Henry Gray 1858.

En las maniobras quirúrgicas hay que tener en cuenta que a nivel de las intersecciones el músculo recto recibe vasos y nervios. El músculo piramidal está situado en la parte inferior y anterior del recto, y es rudimentario. Se inserta a nivel del pubis, entre la sínfisis y la espina, asciende formando un triángulo de cuatro o cinco centímetros de altura, fijándose en la línea alba; está contenido en un desdoblamiento de la hoja anterior de la vaina del recto, pasando por detrás del piramidal las fibras correspondientes a la aponeurosis del transversal.

Desde el apéndice xifoideo, hasta el pubis se extiende la línea alba, que es una lámina tendinosa-aponeurótica que forma el borde interno de ambas vainas de los rectos y las une (*Figura 3*).

En su porción supraumbilical es acintada, membranosa, más amplia a nivel umbilical, con una forma vagamente triangular, mientras que en su porción infraumbilical es muy estrecha, convirtiéndose con más propiedad en una "línea" de uno o dos milímetros de ancho reforzada por encima del pubis por el entrecruzamiento de los pilares.

Esta porción infraumbilical es más laxa y distendida que la supraumbilical, y a sus expensas tiene lugar la distensión abdominal gravídica.

Esta disposición de la línea alba está sujeta a variaciones individuales. A nivel fundamentalmente supraumbilical presenta pequeños orificios por donde penetran vasos; dichos orificios pueden constituir el punto de partida para la formación de hernias epigástricas.

Los vasos arteriales de la pared abdominal provienen de las seis últimas arterias intercostales, y de las cuatro primeras lumbares, para los músculos anchos.

Los rectos mayores reciben su aporte de la rama terminal de la mamaria interna y de la arteria epigástrica, acabando dichos vasos por unirse entre sí de forma termino-terminal.

Las arterias intercostales y lumbares marchan junto a los troncos nerviosos entre el oblicuo menor y el transversario. Sus ramos terminales, que perforan lateralmente la vaina del recto, se anastomosan con las ramas provenientes de la epigástrica (*García Porrero 2003*).

El músculo recto, en cambio, recibe su irrigación de los vasos epigástricos. La arteria epigástrica penetra en la vaina del músculo por su hoja posterior, por debajo del arco de Douglas, tras atravesar la fascia transversalis, para continuar en su trayecto por detrás del músculo, y acabar uniéndose a los ramos finales de la mamaria interna.

La disposición de los nervios es sumamente importante, ya que las lesiones nerviosas pueden intervenir en la patogenia de algunas eventraciones, por lo tanto interesa conocer su disposición para evitar lesionarlos durante una laparotomía o durante cualquier otra actuación quirúrgica sobre la pared abdominal (*Figura 4*).

La pared abdominal está inervada por las ramas anteriores de las seis últimas raíces nerviosas torácicas. Estos nervios, tras un recorrido por la pared torácica, al pasar el reborde costal, se sitúan entre el oblicuo menor y el transversario, dispersándose hacia delante y abajo con una disposición en abanico: los nervios VII y VIII son horizontales, el IX y el X oblicuos, siguiendo aproximadamente una línea que uniera el reborde costal con la espina ilíaca antero-superior del lado opuesto; el XI y el XII son también oblicuos, dirigiéndose hacia la mitad interna del arco crural del lado opuesto, aproximadamente (*Latarjet y Ruiz Liard 2005*).

Completan la inervación de la pared abdominal los nervios abdominogenitales mayor y menor, que derivan de la primera raíz lumbar, y se distribuyen por la región inguinal y su vecindad.

Los nervios de la pared abdominal se distribuyen en ramillete, dando ramas a los músculos anchos, y perforando la vaina del recto por su hoja posterior. Dan también inervación a la superficie cutánea, lo que favorece la acción músculo-refleja. Las zonas inervadas por cada nervio se superponen ampliamente entre sí, lo cual es importante desde el punto de vista quirúrgico, ya que la sección de uno de ellos no debilita la pared, siendo necesaria la sección de tres o más troncos nerviosos para que esta pierda su tono muscular (*Latarjet y Ruiz Liard 2005*).

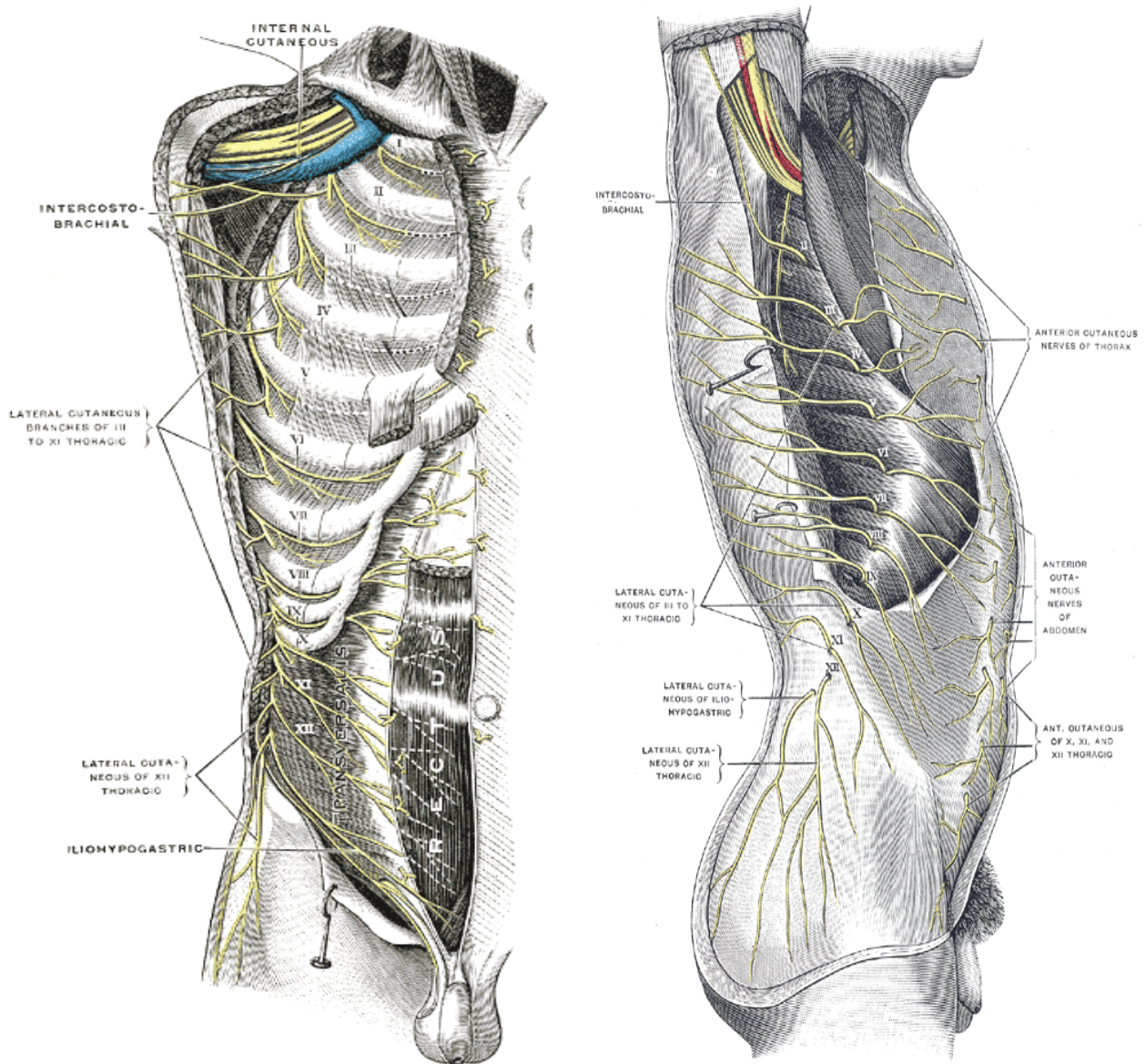


Figura 4: *Inervación de la pared abdominal. Imagen tomada de anatomy of human body. Henry Gray 1918.*

1.2 DEFECTOS HERNIARIOS DE PARED ABDOMINAL: HERNIAS VENTRALES.

1.2.1 Concepto y clasificación de las hernias ventrales.

Una clasificación de los diferentes tipos de hernias ventrales es necesaria ya que de esta forma sería posible comparar los diferentes estudios que se publican. En el año 2000 Schumpelick ya hizo referencia sobre la necesidad de la elaboración de una clasificación de las hernias ventrales, al igual que la existente de las hernias inguinales. Sin embargo, es difícil la elaboración de una clasificación que sea sencilla, práctica y aceptada de forma internacional (Schumpelick y Narbenhernie 2000).

Desde el año 2000, varios autores propusieron clasificaciones para las hernias incisionales pero ninguna de ellas se empleó de una forma relevante en la literatura.

La clasificación de hernias incisionales de **Chevrel y Rath** propuesta en el año 2000, se considera de las más atractivas por su sencillez. Tiene en cuenta tres parámetros, el primero es la localización de la hernia en la pared abdominal, se divide en medial (M1-M4) y en lateral (L1- L4). El segundo sería el tamaño de la hernia, siendo la anchura del orificio herniario el parámetro más importante a tener en cuenta, estando dividido en 4 grupos (W1-W4). Y por último, el tercer parámetro es la recurrencia, codificándolo con una letra R con el número de cirugía previas realizadas (R0,R1,R2,R3...). Esta clasificación a pesar de su sencillez, su empleo en la literatura no ha sido muy extendido.

Schumpelick y Narbenhernie (2000) en su libro “Hernien” sobre cirugía herniaria, realiza una clasificación en la que divide las hernias incisionales en 5 tipos según el tamaño, aspecto clínico en posición de decúbito supino y bipedestación, la localización de la incisión y el número de cirugías previas.

Korenkov y cols. 2001 incluye los resultados obtenidos de una reunión de expertos para la elaboración de una clasificación y el tratamiento quirúrgico de las hernias incisionales, aunque sin detallar los datos de la clasificación propuesta por el grupo de expertos en dicha reunión.

Ammaturo y Bassi (2005) en la clasificación que proponen, añaden un parámetro a la clasificación propuesta por Chevrel, que es la relación entre la superficie total de la pared abdominal y la del defecto existente ya que de eso depende la tensión de la pared abdominal al realizar la reparación, siendo éste un factor predisponente a la recidiva y a tener en cuenta a la hora de la elección de la técnica quirúrgica.

En 2007 Dietz y cols. proponen una clasificación alternativa para las hernias incisionales, en la que parámetros como el fenotipo corporal, la morfología de la hernia y factores de riesgo de recurrencia se tuvieron en cuenta, y se adjuntaron recomendaciones sobre la técnica quirúrgica adecuada para su reparación según el grupo al que pertenecía la hernia.

Dada la ausencia de unos criterios comunes para la clasificación de las hernias ventrales, Andrew Kingsnorth, el presidente de la Sociedad Europea de Hernia (EHS), en el XXIX congreso de la Sociedad Europea de Hernia, comenta la necesidad de una clasificación única, sencilla y práctica. Por lo que varios miembros de la EHS y algunos invitados se reunieron para desarrollar la clasificación de la hernias primarias e incisionales de la pared abdominal de la EHS.

Variables para la clasificación de las hernias primarias e incisionales	Chevreil y Rath	Korenkov et al.	Schumpelick	Anmaturo y Bassi	Registro sueco	Dietz et al.
	Anchura	Longitud + anchura	Tamaño máximo	Anchura	Longitud + anchura	Longitud + anchura
Tamaño del defecto herniario: área, longitud y anchura						
Tamaño del saco herniario			X		X	
Núm. de defectos herniarios					X	
Índice masa corporal (IMC) del paciente					X	X
Ratio superficie pared abdominal anterior/superficie del defecto				X		
Ratio entre volumen abdominal/volumen del saco herniario						
Primaria versus hernia incisional						
Recidivas (número de reparaciones)	X	X	X	X	X	X
Implantes de prótesis previos					X	
Indicación de la intervención previa causante de la hernia					X	
Tipo y localización de la incisión					X	
Síntomas de la hernia	X					
Reducibilidad de la hernia	X	X			X	
Localización de la hernia	X	X	X	X	X	X
La anatomía del paciente en el área subcostal: ángulo esternocostal						X
Otros factores de riesgo para la recidiva						X

Tabla I: Posibles variables para la clasificación de la hernia primaria e incisional de la pared abdominal y su empleo en clasificaciones previas (Modificado de Muysoms y cols. 2009).

El primer objetivo de cualquier clasificación, debe ser ofrecernos la posibilidad de comparar entre diferentes estudios y sus resultados, ya que realizando una descripción estandarizada de las hernias, las diferentes poblaciones pueden ser fácilmente comparables. El segundo objetivo de la clasificación, sería reunir las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas y desarrollar unas guías clínicas sobre el tratamiento a realizar basadas en la evidencia. Cuando se generalice el uso de una clasificación en la literatura, los futuros estudios deberán emplear los subgrupos propuestos por la misma para su nomenclatura, lo que facilitará la realización de estudios futuros ya que los criterios de inclusión y exclusión serán mejor definidos (Muysoms y cols. 2009).

La primera duda surge sobre si las hernias ventrales primarias y las hernias ventrales incisionales deberían formar parte de la misma clasificación o separarlas en entidades diferentes. Esta segunda opción fue la decisión a la que se llegó por consenso, ya que la hernia ventral primaria tiene una etiopatogenia diferente a la hernia ventral incisional debida a una cirugía previa. Finalmente, se decide formar dos grupos, el primero, las hernias no incisionales, en el que se incluyen las hernias ventrales primarias, también conocidas como hernias ventrales, y en el segundo grupo, las hernias incisionales de la pared abdominal. Obviamente una hernia ventral primaria recidivada se debe incluir en el grupo de las hernias incisionales. Y para evitar confusión se propone evitar el empleo de “hernia incisional primaria” (Muysoms y cols. 2009).

Antes de proponer una clasificación, es importante determinar las variables adecuadas a tener en cuenta en cada uno de los grupos, para ser incluidos en la clasificación. Ésta debería ser simple y práctica. Es imposible incluir todas las variables de las clasificaciones mencionadas anteriormente (*Tabla I*).

1.2.1.1 Clasificación de las hernias primarias de la pared abdominal.

Para esta clasificación de las hernias, se emplean como parámetros, el tamaño y la localización de las mismas. Para calcular el tamaño se empleó el diámetro en cm del orificio herniario, utilizando como punto de corte 2-4 cm para dividir las en tres grupos: pequeña, mediana y grande.

En cuanto a la localización, se trazarán 2 líneas medias (epigástrica y umbilical) y dos laterales (hernia de Spiegel y lumbar). De esta forma, tenemos cuatro entidades conocidas y fácilmente identificables, a la que para su clasificación, solo hay que añadirles el tamaño ya sea pequeño, medio o grande (*Tabla II*).

Clasificación de la EHS para las hernias primarias de pared abdominal		Diámetro cm	Pequeño <2 cm	Medio 2-4 cm	Grande >4 cm
Línea media	Epigástrica				
	Umbilical				
Lateral	Spiegel				
	Lumbar				

Tabla II: Clasificación de la EHS, de las hernias primarias de la pared abdominal (Modificado de Muysoms y cols. 2009).

1.2.1.2 Clasificación de las hernias incisionales de la pared abdominal.

Se acepta la definición propuesta por [Korenkov y cols. 2001](#) para este tipo de hernias, que la define como cualquier defecto de la pared abdominal con o sin la presencia de masa o bulto en la zona de una cirugía previa, ya sea perceptible o palpable mediante exploración clínica o pueda ser detectada por pruebas de imagen.

En este caso, y por la diversidad que hay en este tipo de hernias, la tarea de desarrollar una buena clasificación de las hernias incisionales es más complicada que la de las hernias ventrales primarias o incluso las hernias inguinales. Por este mismo motivo, la elaboración de una clasificación sencilla para una entidad tan diversa y compleja es casi un reto.

En la reunión de la EHS se llegó a la conclusión que la localización y el tamaño son los parámetros más importantes que deben incluirse y que añadir más variables dificultaría la realización de la misma y como consecuencia, su empleo en la clínica.

Para la localización de las hernias, el abdomen se divide mediante dos líneas, una medial y otra lateral. Las hernias mediales estarán localizadas entre la apófisis Xifoides, el pubis y los bordes laterales de los músculos rectos del abdomen. Una división sencilla y fácil de recordar, divide las hernias mediales en cinco subgrupos que van de M1 a M5 (*Figura 5*):

- M1 subxifoideal*: con un margen de 3 cm hacia caudal.
- M2 epigástrica*: desde 3 cm por debajo de la apófisis Xifoides hasta 3 cm por encima del ombligo
- M3 umbilical*: desde 3 cm por encima a 3cm por debajo, tomando el ombligo como referencia.
- M4 infraumbilical*: desde 3 cm por debajo del ombligo hasta 3 cm por encima del pubis.
- M5 suprapúbica*: desde el pubis hasta 3 cm por encima del mismo.

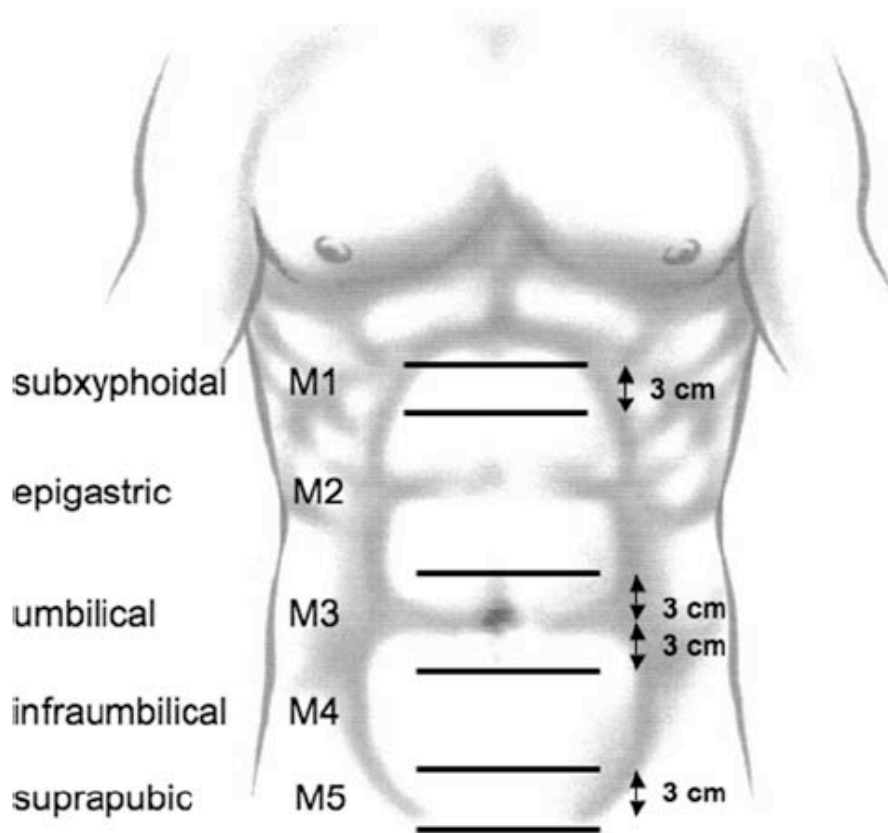


Figura 5: Zonas determinadas para la clasificación de las hernias incisionales mediales por la EHS (Tomada de Muysoms y cols. 2009). Subxyphoidal: subxifoidal, epigastric: epigástrica, umbilical: umbilical, infraumbilical: infraumbilical, suprapubic: suprapúbica.

En cuanto a las hernias laterales, estas se localizan desde el reborde costal hasta la región inguinal en ambos lados del abdomen y desde el borde externo del musculo recto del abdomen hasta la región lumbar (*Figura 6*).

De esta forma y teniendo en cuenta lo mencionado, se clasifican en 4 subrupos que va de L1 a L4 en cada lado de la pared abdominal:

- L1 *subcostal*: entre el reborde subcostal y la línea horizontal que se traza a 3 cm por encima del ombligo.
- L2 *flanco*: lateral al borde externo del músculo recto del abdomen, 3cm por encima y por debajo del ombligo
- L3 *ilíaca*: entre la línea horizontal a 3 cm por debajo del ombligo y la región inguinal.
- L4 *lumbar*: incluye la zona latero dorsal de la línea axilar anterior.

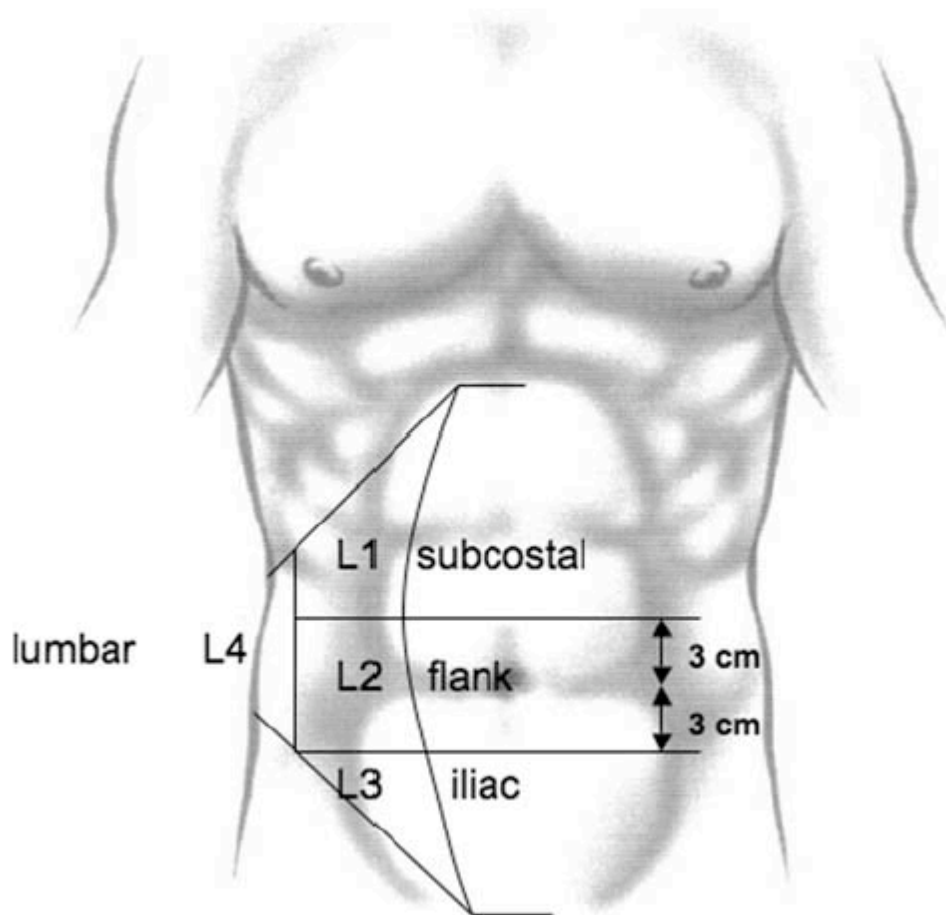


Figura 6: Zonas determinadas para la clasificación de las hernias incisionales laterales por la EHS (Tomada de Muysoms y cols. 2009). Subcostal: subcostal, flank: flanco, iliac: iliaco, lumbar: lumbar.

Al contrario que en el caso de las hernias ventrales primarias cuya clasificación es nominativa, en este caso no se llegó a un consenso similar aunque se prefiera esa nomenclatura, siendo más sencilla que la de este caso, por lo que se decide finalmente emplear una nomenclatura mixta (*Tabla III*).

En cuanto al tamaño, no se emplea el diámetro como medida ya que al contrario que en el caso de las hernias ventrales primarias, en esta entidad la forma y el tamaño del defecto herniario es muy variable, por lo que se decidió emplear la longitud y la anchura del defecto herniario para su clasificación. Siendo la longitud, la distancia vertical máxima entre el margen craneal y caudal del defecto herniario, en el caso de las hernias multisaculares, se medirá desde el defecto más craneal hasta el más caudal, y la anchura será la distancia horizontal máxima desde el margen craneal hasta el caudal, en caso de que haya varios defectos, se medirá desde los defectos más laterales (*Figuras 7 y 8*).

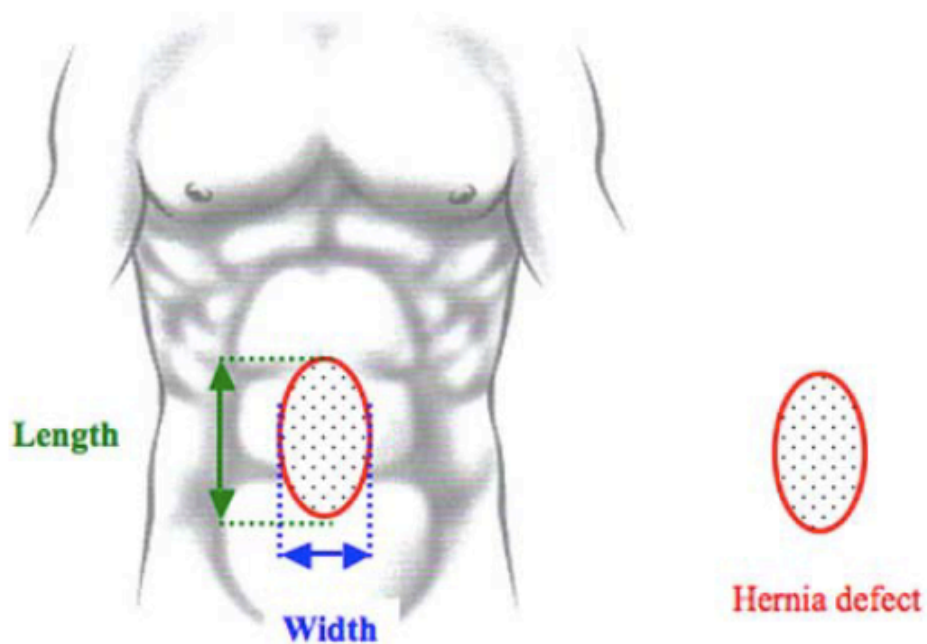


Figura 7: Definición de la anchura de las hernias incisionales para las hernias únicas por la EHS (Tomada de Muysoms y cols. 2009). Length en color verde: la longitud, Width en color azul: la anchura. Hernia defect en color rojo: defecto herniario.

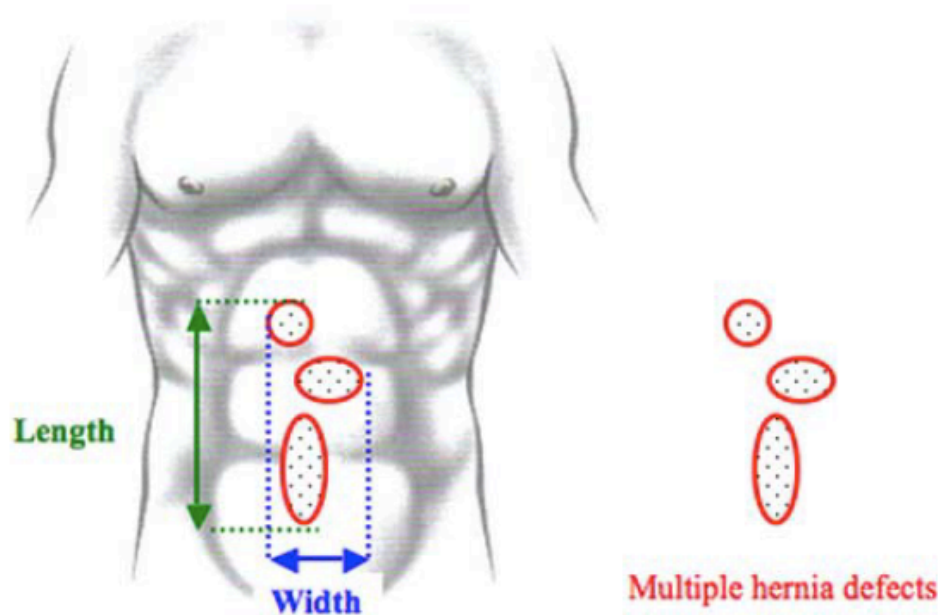


Figura 8: Definición de la longitud de las hernias incisionales para las hernias multisaculares por la EHS (Tomada de Muysoms y cols. 2009). Length en color verde: la longitud, Width en color azul: la anchura. Multiple hernia defect en color rojo: defecto herniario múltiple.

Se llegó a una clasificación semicuantitativa que divide las hernias según su tamaño en tres categorías, pequeña, mediana y grande, utilizando los 4-10 cm como puntos de corte, teniendo como primer grupo las que miden de largo y ancho menos de 4 cm, las de tamaño medio, la que miden de 4-10 cm tanto de ancho como de largo, y las de gran tamaño, las mayores de 10 cm. El número de intervenciones previas de las hernias recidivadas no se consideró decisivo para ser incluido en la clasificación (Muysoms y cols. 2009).

Clasificación para las hernia incisionales (EHS)			
Línea media	subxifoidea	M1	
	epigástrica	M2	
	umbilical	M3	
	infraumbilical	M4	
	suprapúbica	M5	
Lateral	subcostal	L1	
	flanco	L2	
	ilíaco	L3	
	lumbar	L4	
¿Hernia incisional recurrente?		Sí	No
longitud:	cm	anchura:	cm
anchura:	W1	W2	W3
cm	<4 cm	4-10 cm	≥10 cm

Tabla III: Clasificación de la EHS de las hernias incisionales de la pared abdominal (Modificado de Muysoms y cols. 2009).

1.3 MATERIALES PROTÉSICOS EN LA REPARACIÓN HERNIARIA

1.3.1 Requerimientos para uso clínico

Los materiales biológicos y artificiales empleados en cirugía se engloban dentro del amplio campo de los biomateriales, los cuales han adquirido una importancia capital en el desarrollo de las distintas técnicas quirúrgicas a nivel de todas las especialidades. En USA se calcula que una de cada veinte personas es portadora de un biomaterial.

El campo de aplicación de los biomateriales es quizás el más dinámico de todo el desarrollo tecnológico avanzado. Las razones clínicas de su empleo se apoyan en su contribución en resolver problemas funcionales muy importantes, mejorando así, la calidad de vida de los pacientes tanto física como psíquicamente. Los implantes en las diferentes interfaces-articular, vascular y cardíaca han evolucionado en los últimos años de una forma espectacular, apoyados por la innovación y la industria que ha invertido en programas de I+D una importante cantidad de recursos económicos.

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 reportar a la sociedad.

Una de las múltiples aplicaciones de los biomateriales, es el empleo de los mismos en la reparación de defectos herniarios. La contribución de autores como [Usher y cols. \(1960\)](#) y el grupo [Lichtenstein \(1986\)](#) con la publicación de los resultados, empleando en la reparación herniaria materiales protésicos, es considerada como un “antes” y un “después” en la cirugía de la pared abdominal. La disminución de las recidivas herniarias con el uso de los materiales protésicos, es una evidencia constatada en los últimos 20 años y que hace casi de forma obligatoria realizar el tratamiento quirúrgico de estos procesos herniarios empleando un biomaterial.

Cuberland (1952) fueron los primeros autores que propusieron las propiedades iniciales que un material protésico debe cumplir para poder ser implantado en pared abdominal. Estas fueron las siguientes:

- Biocompatible.
- Esterilizable.
- Buena tolerancia a la infección.
- Corte fácil.
- No alergizante ni carcinogénico.
- Coste económico razonable.

Debido a que la estructura del biomaterial va a jugar un papel principal en la integración del mismo en el tejido hospedador, Ponka en 1980 propuso una serie de características adicionales relacionadas con la estructura de los materiales protésicos. Le dio principal importancia a la porosidad protésica la cual va a facilitar la buena integración tisular y celular, la angiogénesis y la flexibilidad y firmeza mecánica del área de implante.

En 1995 Shein y cols. resumieron en solamente tres, los principales requerimientos de una prótesis abdominal:

- Buen comportamiento en la interfaz peritoneal.
- Buena integración tisular con los tejidos del huésped.
- Óptima resistencia mecánica postimplante.

El material protésico ha de poder incorporarse a los tejidos del paciente en el que se implantan, para de este modo solidarizarse con ellos y participar de los esfuerzos a los que se vean sometidos.

La prótesis ideal en este aspecto sería aquella que provocase una correcta formación de tejido de integración en el espesor de la pared, y al mismo tiempo, en el caso de quedar en contacto con las vísceras abdominales, no provocase adherencias de las mismas.

1.3.2 Clasificación actual de prótesis empleadas en la reparación quirúrgica de la pared abdominal

Este campo que engloba todos aquellos materiales de origen sintético o biológico empleados en la cirugía de la pared abdominal, que ha experimentado un incremento importante en cuanto a su empleo en la cirugía de sustitución o refuerzo de la pared abdominal.

Las prótesis abdominales se clasifican en dos grandes grupos en función de su naturaleza o composición:

- Poliméricas o sintéticas.
- Biológicas o naturales.

En la actualidad existen más de un centenar de materiales protésicos para reparación herniaria. Las características y tipos de prótesis varían considerablemente, incluso dentro de cada uno de los grupos, sintéticas o biológicas.

Las prótesis poliméricas a su vez se subdividen según su estructura en reticulares, laminares y compuestas, mientras que las bioprótesis son prótesis derivadas principalmente de colágeno y se clasifican en función de la especie de origen y en la presencia o ausencia de enlaces entre las moléculas de colágeno (crosslink).

Usher y cols 1960, fueron pioneros en describir el uso de materiales de origen sintético, en concreto prótesis de polipropileno, para la reparación de hernias inguinales. Desde entonces los biomateriales han sido ampliamente utilizados tanto en la reparación de defectos parciales de la pared abdominal (congénitos o adquiridos) como para cierre abdominal temporal. Este tipo de prótesis de origen polimérico, van a permanecer de por vida en el organismo receptor, dando lugar en algunas ocasiones a reacciones inflamatorias y de cuerpo extraño que pueden generar complicaciones postimplante.

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

La misión 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 de un tejido adecuadamente organizado, consiguiendo características similares al tejido sano.

En la siguiente *tabla IV* se recogen los principales tipos de prótesis abdominales que se encuentran actualmente en el mercado, así como alguna de sus principales características.

POLIMÉRICAS O SINTÉTICAS	PRÓTESIS RETICULARES	No absorbibles	Polipropileno (alta o baja densidad), Poliéster, Politetrafluoroetileno no expandido (PTFE), Fluoruro de polivinilideno (PVDF), Polipropileno + titanio
		Parcialmente absorbibles	Polipropileno/poliglactina 910 Polipropileno/poliglecaptopona
		Absorbibles	Poliláctico, Poliglactin 910 Poly-4-hydroxybutyrato (P4HB) Polyglicólico-Poliláctico (trimetilcarbonato)
	PRÓTESIS LAMINARES	No absorbibles	Politetrafluoroetileno expandido (PTFEe), Silicona, Poliuretano
		Absorbibles	Poliglicólico/trimetilcarbonato (PGA-TMC)
	PRÓTESIS COMPUESTAS	Componentes no absorbibles (barrera física)	Polipropileno/PTFEe, Polipropileno/poliuretano
Componentes absorbibles (barrera química)		Poliéster/polietilenglicol, Polipropileno/polietilenglicol, Polipropileno/ácido-hialurónico, Polipropileno/polidioxanona/celulosa Polipropileno/poliglecaptopona	
BIOLÓGICAS O NATURALES	BIOPRÓTESIS	Sin enlaces covalentes	Dermis porcina Pericardio bovino Submucosa intestinal porcina Dermis humana
		Con enlaces covalentes	Dermis porcina

Tabla IV. Clasificación de biomateriales utilizados en la reparación de defectos de pared abdominal (Bellón 2014).

1.3.2.1. Prótesis de tipo polimérico/sintético

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:

- Poliéster
- Polipropileno
- Politetrafluoroetileno

1.3.2.1.1. Prótesis reticulares

No absorbibles

Prótesis de poliéster

A partir de 1956 empezó a utilizarse tela de poliéster (PE), Dacron[®] comercial (*Mersilene*[®]) en la reparación de hernias inguinales y ventrales. El primer trabajo, realizado por [Wolstenholme \(1956\)](#) ya dio resultados alentadores al cicatrizar los pacientes de sus heridas 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. [Wantz en 1991](#), 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.

Prótesis de Polipropileno

El polipropileno (PP) es sin duda el material polimérico más ampliamente utilizado para el desarrollo de prótesis de tipo reticular.

La prótesis de 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 en cuanto 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[®] utilizando una red tejida de fibra de monofilamento de PP, 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 reparación de la hernia, con una muy buena respuesta en presencia de infección.

Todos los datos positivos obtenidos con esta prótesis llevaron a Peacock a concluir en 1989 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 1000 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 PP han ido sufriendo cambios, siempre partiendo de la prótesis clásica (Marlex®).

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, dependiendo del parámetro gr/m^2 que tengan las mismas.

Se consideran prótesis de alto peso (HW) aquellas que se sitúan por encima de 80 g/m^2 . y de bajo peso (LW) las que se encuentran por debajo de esta cifra. Algunos autores (Cobb y cols. 2005), incluyen un tercer tipo denominado de medio peso (MW), que estaría intercalado entre las dos anteriores (Figura 9).

Las prótesis de bajo peso, 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.

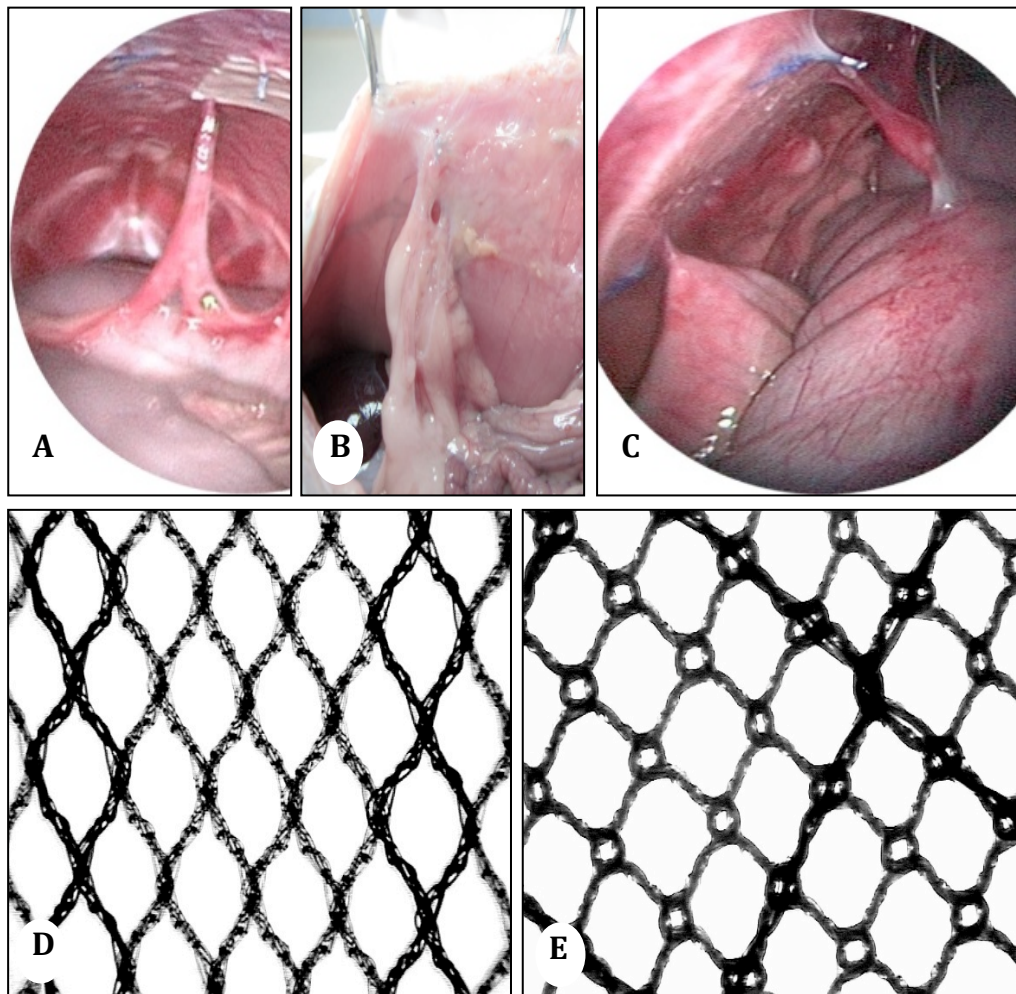


Figura 9. Prótesis de polipropileno convencional (HW), Surgipro[®], con una densidad de 84 g/m² y pequeño tamaño de poro ($0,26 \pm 0,03 \text{ mm}^2$) (A); Parietene[®] (LW), de 38 g/m² de densidad y un tamaño de poro de $1,15 \pm 0,05 \text{ mm}^2$ (B); Optilene elastic[®] (LW), con una densidad de 48 g/m² y amplio tamaño de poro ($7,64 \pm 0,32 \text{ mm}^2$) (C); Prótesis parcialmente absorbible, Ultrapro[®] (LW), formada por polipropileno y filamentos de poliglicaprona-25 con una densidad de 28 g/m² y un tamaño de poro $3,45 \pm 0,19 \text{ mm}^2$ (D); Prótesis con filamentos absorbibles de poliglactina, Vypro II[®] (LW) con una densidad de 35 g/m² y un tamaño de poro de $4,04 \pm 0,54 \text{ mm}^2$ (E).

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 bajo peso no ofrecen ventajas con relación a las de alto peso. 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. Esto es lógico ya que la integración tisular depende prioritariamente de un factor que es 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-HW, 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. 2012a, 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 de 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.

Prótesis de politetrafluoroetileno

En los últimos años, 2008, Gore & Associates (Gore) ha desarrollado la introducción en el mercado de una malla de politetrafluoretileno no expandido (PTFE) (GORE® Infit® Mesh) la primera prótesis reticular monofilamento de poro grande formada 100% por PTFE. El producto está diseñado para minimizar la reacción de cuerpo extraño y maximizar la comodidad a largo plazo y la calidad de vida del paciente.

Es una prótesis de media densidad (70 g/m²). No existen por el momento resultados clínicos de su comportamiento, aunque sí experimentales en reparación de defectos tisulares, mostrando un comportamiento similar a las prótesis de PP 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) (Figura 10).

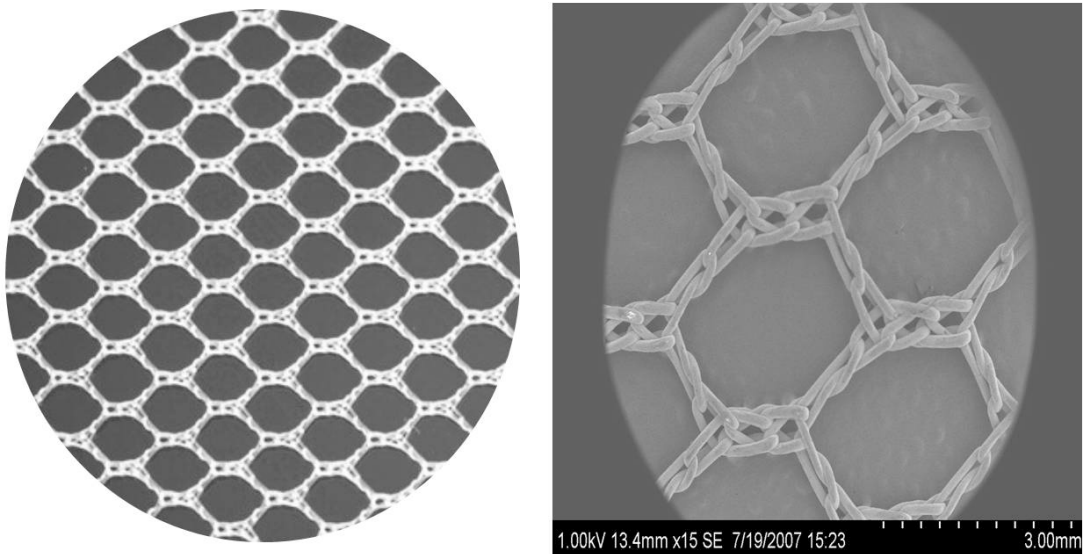


Figura 10: Imagen macroscópica de prótesis PTFE Gore reticular de densidad media.

Parcialmente absorbibles

Uno de los objetivos de investigación, ha sido valorar la cantidad de material implantado. Para ello, se han diseñado *prótesis reticulares* de tipo híbrido, *parcialmente absorbibles*, (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™, formada por polipropileno y poliglicaprona. Estudios mecánicos realizados de forma experimental (Bellón y cols. 2007a) demostraron la buena respuesta mecánica frente a implantes de PP convencional.

Absorbibles

Un epígrafe al margen son las prótesis de tipo *polimérico reticulares absorbibles* como las de ácido poliglicólico (PGA) (*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 PGA, 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.

Finalmente, en el momento actual, también englobadas dentro de las *prótesis reticulares, totalmente absorbibles*, han aparecido prótesis absorbibles reticulares de larga duración, formadas por compuestos de PGA y poli-trimetilcarbonato (TIGR-Matrix®) y poli-4-hidroxitirato (P4HB) (PHASIX®). Estos biomateriales sufren degradación paulatina variando la misma entre 12 y 36 meses. La primera de ellas tiene componentes poliméricos que se degradan a medio/largo plazo por hidrólisis, y esta constituida por un copolímero de poliglicólico / politrimetilcarbonato y polyláctico/polymetylcarbonato.

En un estudio clínico prospectivo (Ruiz-Jabson y cols. 2014) sobre reparación de hernias inguinales empleando esta prótesis y realizando una técnica de Lichtenstein, se objetivó una importante recidiva en hernias mixtas (33%) y de tipo directo (44%) a los tres años de la reparación. La segunda es un compuesto de P4HB. Esta prótesis ha mostrado buenos resultados en ensayos preclínicos (Deeken y Matthews 2013).

1.3.2.1.2. Prótesis laminares

No absorbibles

Politetrafluoroetileno expandido

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 PTFE expandido 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 ó 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, siendo la misma rugosa con el fin de conseguir una mejor integración (*Figura 11*).

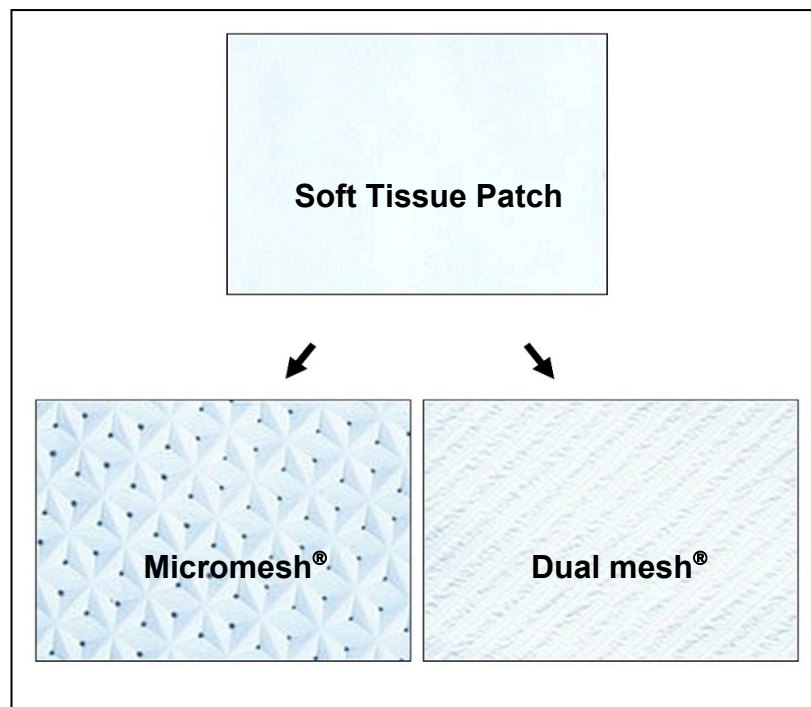


Figura 11: Modificaciones en la estructura de las prótesis laminares de PTFEe.

A partir de 1985 comenzaron a aparecer 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, Pairolo 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 minúscula (0,29%), aunque una fístula persistente requirió la eliminación del parche.

Bellón y cols. En 1997 (b) 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, 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 hacía ventajoso frente a otras prótesis.

Una innovación importante en los materiales de PTFEe fue el pretratamiento de las mismas con elementos tales como la plata y la clorhexidina 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.

Absorbibles

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). Estructuralmente presenta semejanzas con las prótesis de colágeno. 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 c; 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) (*Figura 12*).

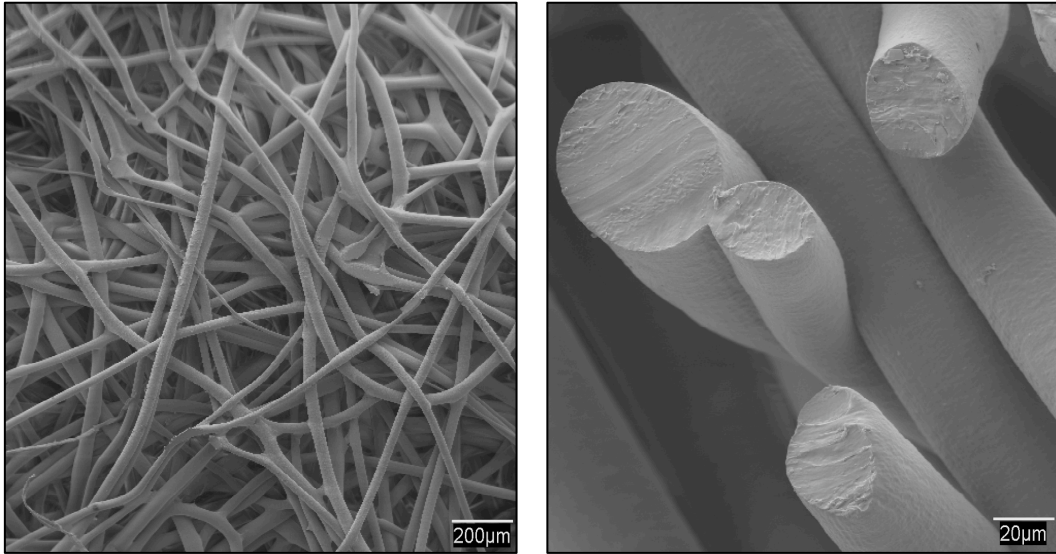


Figura 12: Imágenes de microscopía electrónica de barrido de la prótesis de BioA. (100x izquierda y 500x derecha)

1.3.2.1.3. 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 siguiendo la terminología anglosajona prótesis “composite”. De esta forma podríamos conseguir las tres cualidades básicas de un implante que según [Schein y cols. \(1995\)](#), deberían ser: buena integración tisular, buen comportamiento a nivel peritoneal y buena resistencia mecánica post-implante.

Estas prótesis compuestas sirven para la reparación de defectos herniarios grandes, en los que básicamente hay que llevar a cabo una reconstrucción de 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 las mismas se trata de evitar la aparición de algunas complicaciones como la aparición de cuadros de obstrucción intestinal y/o fistula 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 llevar a cabo 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 PE. El segundo componente, suele ser de tipo laminar y puede ser 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 sido llevados a cabo empleando 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 (STP) 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 con una lámina de silastic o bien con una lámina de PP. Lo que demuestra, 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. (1997), 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, obteniendo excelentes resultados, no observando en seis años de seguimiento clínico problemas de obstrucción intestinal ni fistulización intestinal (*Figura 13*).

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 PE. 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.

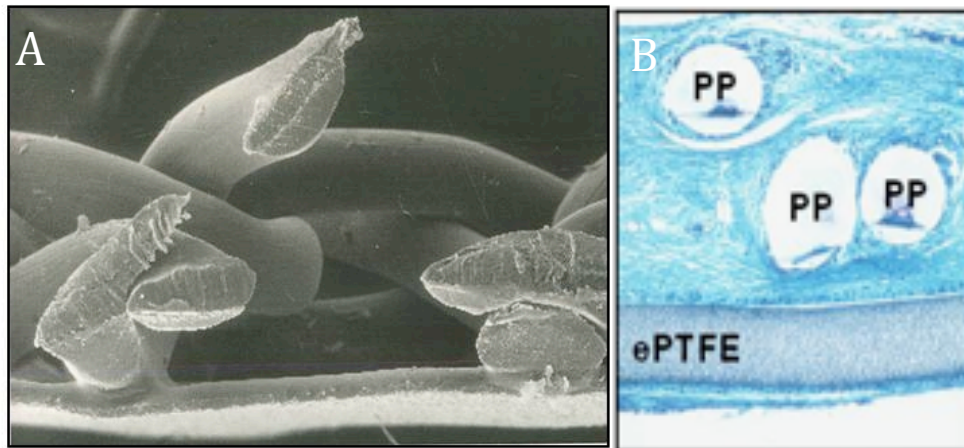


Figura 13: Imagen macroscópica electrónica de barrido de prótesis composite de PP reticular y poliuretano laminar (A). Imagen histológica de microscopía óptica de prótesis composite de PP y poliuretano (B). PP:polipropileno. PTFEe: politetrafluoroetileno expandido.

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 PE y el otro es un film de colágeno/polietileno-glico/glicerol absorbible. 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. 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

componente de PDS además, se encuentra recubierto por una capa, absorbible a corto plazo, de celulosa oxidada.

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) una prótesis formada por PP y una barrera absorbible de PGA; Physiomesh® (Ethicon J&J, Somerville, NJ, USA) esta formada por PP y polyglecaprona 25, unidas por bandas de PDS. Esta prótesis esta constituida por dos láminas en ambas vertientes (intraperitoneal y extraperitoneal).

La modificación más importante en estas prótesis es 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).

1.3.2.2. Prótesis biológicas/bioprótesis

1.3.2.2.1. Prótesis alogénicas

Matriz dérmica humana

De este grupo la más empleada es AlloDerm®, aunque existen otras como Allomax o FlexHD® (*Figura 14*).

AlloDerm® es una prótesis acelular sin crosslink, derivada de la dermis de donantes humanos. La dermis tras un proceso de separación de la epidermis, pasa por un proceso de descelularización mediante desoxicolato de sodio, que a su vez elimina los antígenos de histocompatibilidad de clase I y II. Posteriormente esta

matriz acelular es liofilizada, cuyo resultado es una matriz extracelular compuesta por colágeno, elastina y laminina.

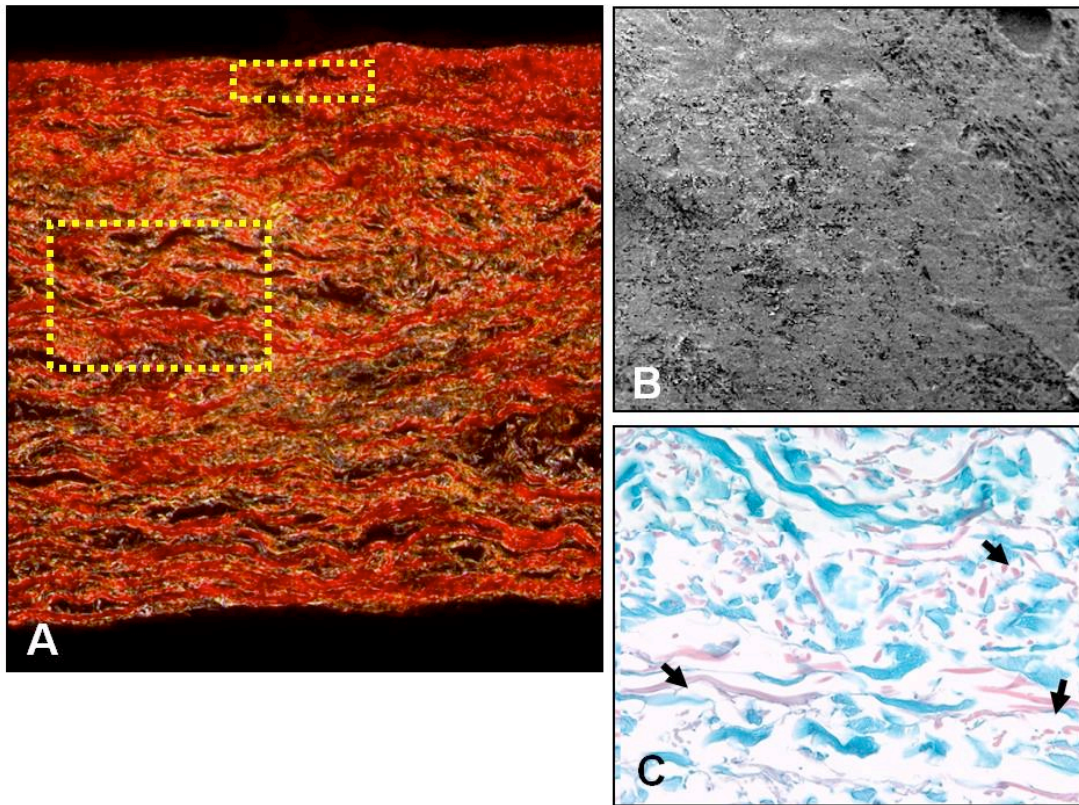


Figura 14. *AlloDerm*[®]. Tinción con Rojo Sirio, donde se puede observar como la prótesis está formada principalmente por colágeno de tipo I (rojo) frente al colágeno de tipo III (amarillo), microscopía óptica (100x) (A). Aspecto general de la superficie protésica con microscopía electrónica de barrido (500x) (B). Tinción con tricrómico de Masson (250x). El estudio al microscopio óptico mostró una disposición irregular de los haces de colágeno, entre los que aparecían pequeñas fibras de elastina (flechas) (C).

Esta prótesis lleva utilizándose 20 años como sustituto de tejidos para injertos en pacientes quemados. También en la reparación de defectos en cirugía plástica y otorrinolaringología. Su empleo en la pared abdominal es relativamente reciente. Actualmente se emplea en el tratamiento de hernias ventrales en pacientes con alta probabilidad de complicaciones tras el implante de prótesis sintéticas. Su laxitud es dato en contra ya que puede favorecer las recurrencias.

Varios grupos de investigación han utilizado este tipo de prótesis para la reparación de defectos totales en animales, sin encontrarse aumento de la tasa de

recidivas ni adherencias, aunque sí aumento de la neoangiogénesis en el nuevo tejido, células mediadoras de la respuesta inflamatoria, así como una respuesta biomecánica óptima.

El grupo [Milburn y cols. 2008](#) diseñó un experimento para demostrar que AlloDerm[®] resiste la infección de la herida quirúrgica causada por *S.aureus* sin afectar la reparación abdominal.

[Butler y cols. 2005](#) realizaron un estudio con 13 pacientes con complicaciones relacionadas con las prótesis sintéticas, y tras su seguimiento, los autores no evidenciaron signos de recidiva o infección, concluyendo que AlloDerm[®] constituye una opción segura para este tipo de pacientes con hernias complejas y recurrentes asociada a una técnica quirúrgica de separación de componentes.

En 2008, [Moya y cols.](#) concluyeron que AlloDerm[®] evoluciona a la laxitud, aunque es una alternativa segura para grandes defectos abdominales con baja incidencia de infección y fistulización, esta asociada a un alto riesgo de recidiva.

El grupo [Lin y cols. 2009](#) presentó un análisis retrospectivo, con 144 reconstrucciones abdominales con una tasa de infección del 27.1%. Estudios retrospectivos recientes han demostrado similares índices de recurrencia en AlloDerm[®] y los sustitutos porcinos sin crosslinking.

1.3.2.2.2. Prótesis xenogénicas

Matriz dérmica porcina

Este grupo supone la mayoría de las prótesis biológicas que se encuentran actualmente en el mercado. Estas prótesis se obtienen tras la retirada de la piel y someter a ésta a distintos procesos para conseguir una prótesis de colágeno acelular.

Existen varios tipos, dentro de las provistas de crosslink, se encuentran Permacol[®] y Collamend[®]. Entre las no presentan enlaces covalentes podemos encontrar Xenmatrix[®] y Strattice[®].

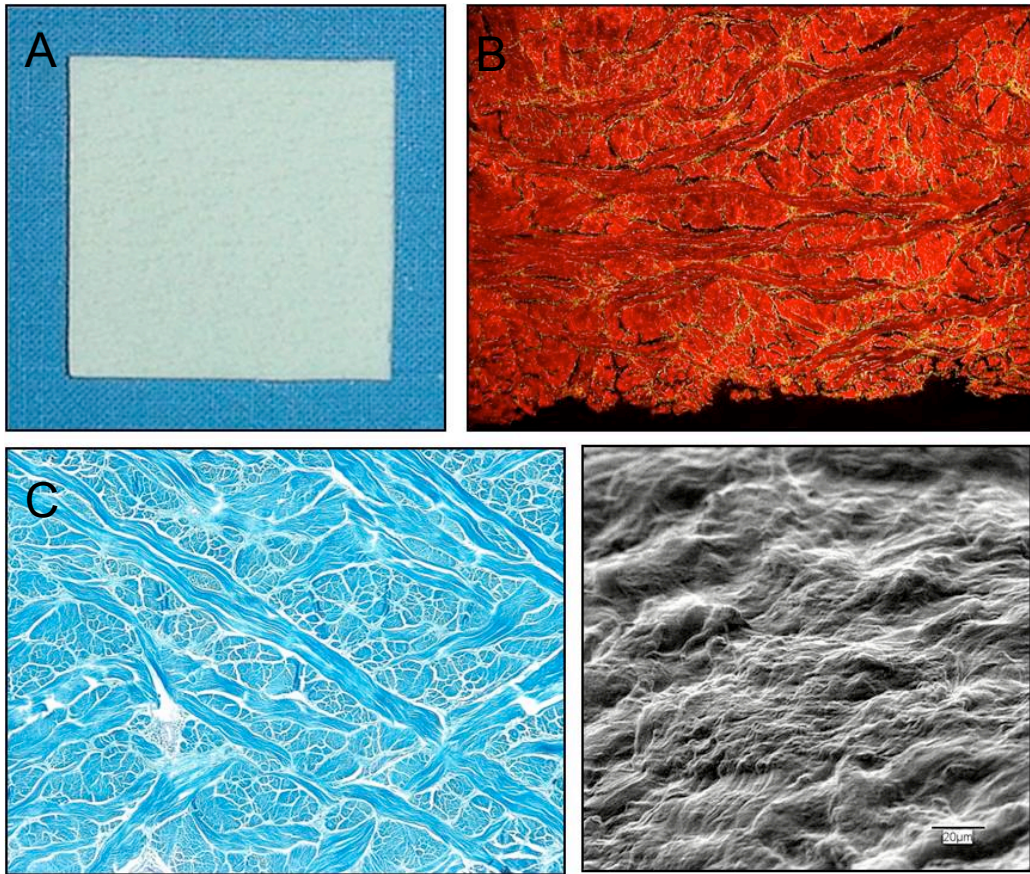


Figura 15. Permacol[®]. Aspecto macroscópico de la prótesis (A). Tinción con Rojo Sirio, (100x) (B). Tinción con tricrómico de Masson (250x) las fibras de colágeno se disponen en haces longitudinales y transversales, sin que se observen núcleos ni restos celulares en su estructura (250x) (C). Detalle de la superficie vista con microscopía electrónica de barrido (500x), donde se observa el aspecto compacto del biomaterial (D).

Permacol[®] está formada por colágeno porcino desprovista de crosslink, tratada con hexametildiisocianato (HDMI), lo que mantiene los enlaces en la molécula de colágeno. Zheng y cols. 2005. Han demostrado que esta bioprótesis tiene valores de resistencia a la rotura similares a los del polipropileno a los 90 días de la implantación del mismo (Figura 15).

Collamend[®] es una lámina estéril de colágeno dérmico acelular de origen porcino. Es porcesada para la eliminación de 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 por las colegenasas (*Figura 16*).

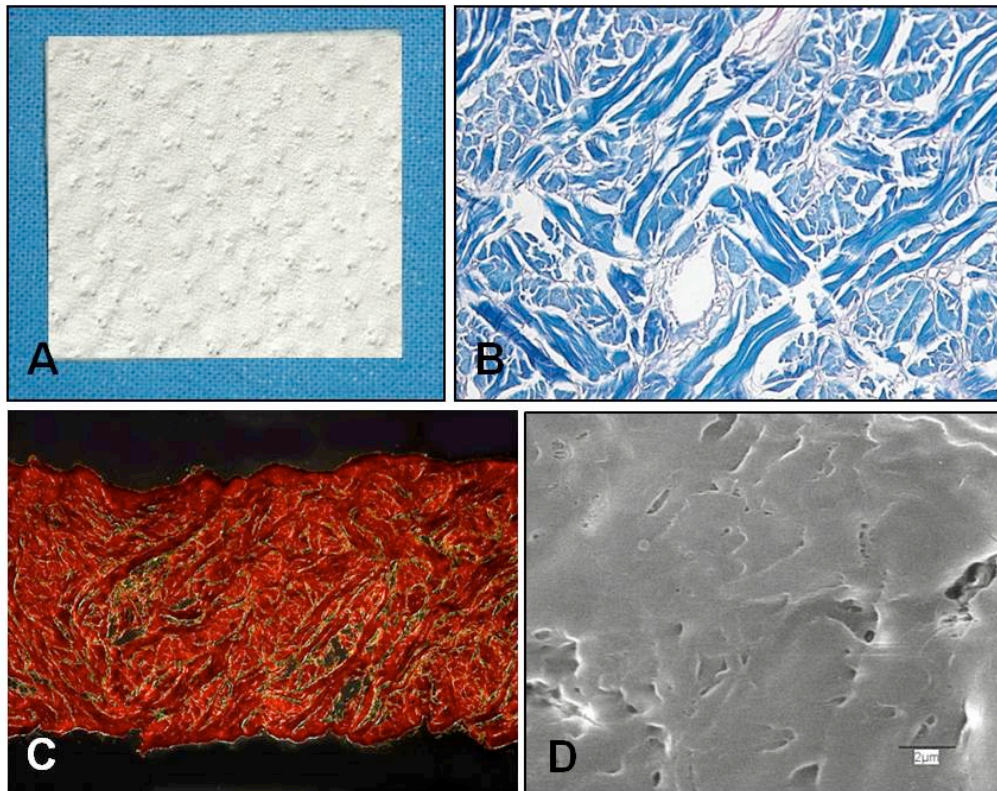


Figura 16. Collamend[®]. Aspecto macroscópico de la prótesis (A). Tinción con tricrómico de Masson (MO, 250x); se observa una disposición relativamente densa de los haces de colágeno (B). Tinción con Rojo Sirio, MO (50x) (C). Aspecto de la estructura de la prótesis de Collamend[®] con microscopía electrónica de barrido (5000x) (D).

Strattice[®] (*Figura 17*) forma parte del grupo de bioprótesis porcinas derivadas de la dermis, procesadas sin crosslink químicos, en las cuales, el antígeno de galactosa-alfa 1,3 ha sido eliminado (este supone la causa más frecuente de reacción inmune asociada a xenoinjertos acelulares).

Ha comenzado a emplearse recientemente en la clínica, considerándose una importante bioprótesis a utilizar en las hernias ventrales especialmente en campos contaminados.

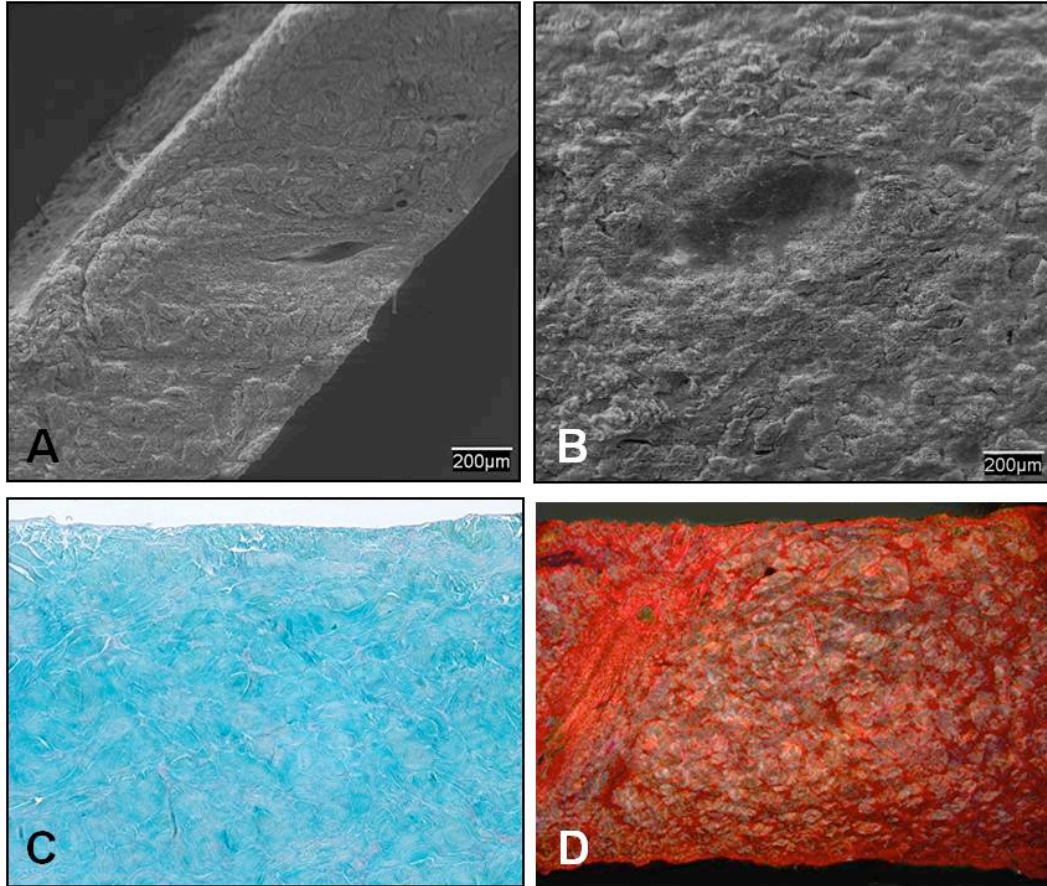


Figura 17. Strattice®. Detalle de la prótesis vista con microscopía electrónica de barrido (200x), donde se observa el espesor de la misma y su gran compactación (A). Aspecto general de la superficie protésica con microscopía electrónica de barrido (500x) (B). Tinción con tricrómico de Masson (250x), donde se observan fibras de colágeno en haces longitudinales y transversales, sin que se observen núcleos ni restos celulares en su estructura (C). Tinción con Rojo Sirio (50x), la estructura de la prótesis se muestra muy compacta (D).

Estudios retrospectivos recientes, que comparan prótesis biológicas provistas de crosslink (Collamend®, Permacol®) con las desprovistas de crosslink (Strattice®, Surgisis®, Alloderm®), llegan a la conclusión que las provistas de crosslink tiene más tasa de infección y la retirada consiguiente de prótesis que las no crosslink, aunque la tasa de recurrencia es similar en ambas.

Matriz de submucosa intestinal porcina.

La más conocida de este grupo es Surgisis® (Figura 18), es una prótesis natural, derivada de la submucosa del intestino delgado del 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 8 de éstas láminas tridimensionales apiladas es sometida a vacío de compresión, dando lugar a la bioprótesis definitiva.

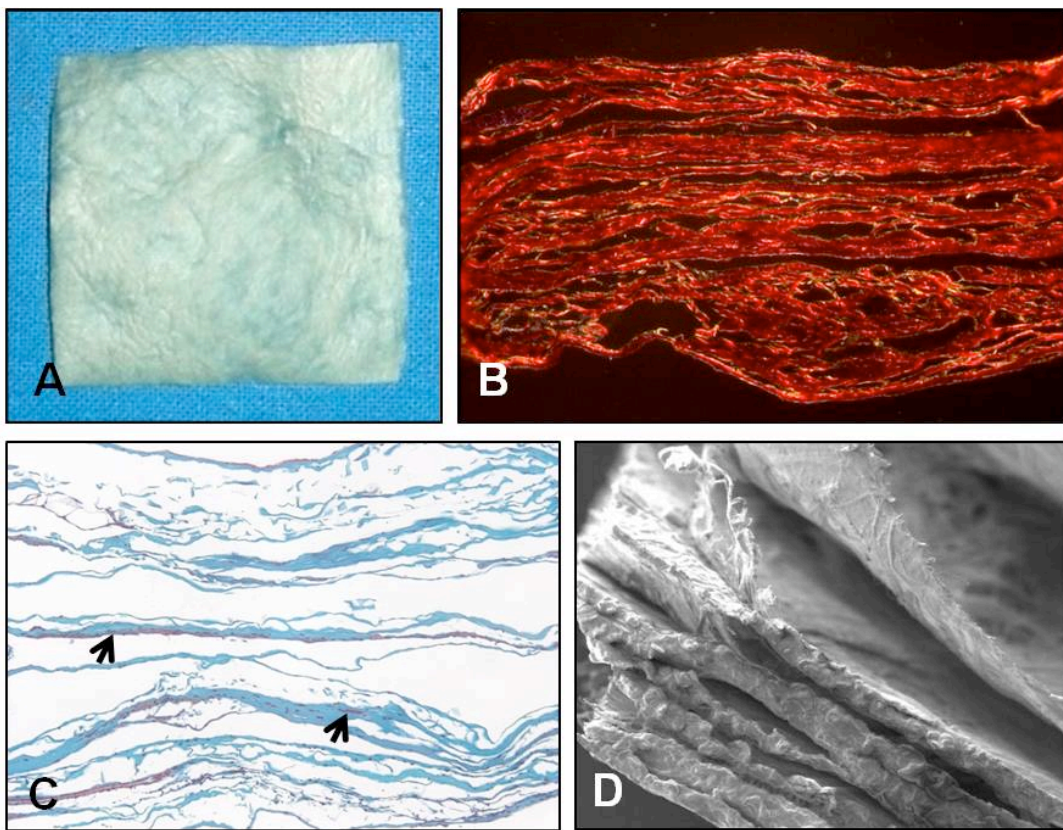


Figura 18. Surgisis®. Aspecto macroscópico de la prótesis (A). Tinción con Rojo Sirio (100x), la estructura de la prótesis se muestra poco compacta (B). Tinción con tricrómico de Masson (160x), donde se pueden observar restos celulares señalados por las flechas (C). Detalle de la prótesis vista con microscopía electrónica de barrido (200x), se observa la superposición de láminas que componen la prótesis (D).

En un trabajo realizado en roedores por Prevel y cols. 1995, no se observaron herniaciones a corto plazo. Se observó una respuesta inflamatoria aguda a los 7 días, cuya intensidad fue disminuyendo hasta los tres meses, encontrándose ésta totalmente integrada en el tejido.

SIS ésta formada por colágenos fibrilares de tipo I, III y VI, también tiene glucosaminglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas, importantes en el proceso de la reparación tisular. El SIS no está provisto de crosslink, motivo por el cual, se reabsorbe de forma gradual una vez implantado en un periodo aproximado de 60-90 días, y es reemplazado por un tejido de nueva formación vascularizado, de organización similar al tejido original.

El grupo de [Badyak y cols. 2002](#) tras reparar un defecto total de pared en 40 perros, mostró una mayor respuesta inflamatoria en SIS a corto plazo, frente a las mallas sintéticas, y una mayor organización tisular a las 3 semanas.

También se ha empleado en el cierre temporal de pared abdominal con defectos totales en conejos. SIS induce 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 SIS a los 90 días induce mayor formación adherencial y mayor organización del colágeno que el PP. La fuerza tensil también es superior que el PP a los 30 días postimplante, equiparándose a la del PP a los 90 días.

Al comparar SIS y Permacol[®], en reparación de hernias de pared abdominal en Ratas, SIS es superior en términos de fuerza tensil e incorporación al tejido.

El grupo [Franklin](#) es quizá el grupo con más experiencia en el empleo de SIS en diferentes tipos de defectos, tienen varios trabajos publicados en un periodo de 8 años (2002 a 2011), en los que resumen su experiencia, concluyendo que su empleo es una alternativa segura para la reparación en campos infectados o contaminados, con una mínima recurrencia y con resultados satisfactorios en el seguimiento a largo plazo.

Esta prótesis fue comparada con las prótesis sintéticas en la reparación de hernias inguinales primarias no complicadas. La molestia postoperatoria, y el

tiempo de recuperación fue menor en el grupo de SIS. Su eficacia también fue comprobada en paciente inmunocomprometidos sin observarse complicaciones, recurrencias o infecciones de la herida quirúrgica.

Gupta y cols. 2006 publicó su experiencia con AlloDerm® y SIS, implantándolas en 41 y 33 pacientes con hernias ventrales respectivamente durante un periodo de 3 años. AlloDerm® mostraba mayor índice de recidivas, mayor grado de diástasis y abultamiento a nivel de la zona intervenida.

Su aplicación por vía laparoscópica también fue comprobada, sin detectarse rechazo o complicaciones infecciosas a nivel de la prótesis.

En unos de los estudios más recientes con diversas bioprótesis provistas de crosslink, mostraron mayores índices de infección y retirada de la prótesis que las no entrecruzadas, entre las cuales se incluye el SIS.

Matriz pericárdica bovina.

Dentro de este grupo de bioprótesis, existen algunas provistas de crosslinking como Periguard, y otras sin crosslinking como Tuttomesh® y Veritas®.

Tutomesh® (*Figura 19*), es una malla biológica de colágeno, no provista de crosslink, elaborada a partir de pericardio de ternera tratado por el sistema Tutoplast, (sistema de preservación patentado). Dicho proceso elimina todos los elementos celulares y todas las proteínas distintas al colágeno, de esta manera se consigue un material inerte sin posibilidad de rechazo inmunológico.

Consiste en un tejido conjuntivo colágeno con fibras entrelazadas en tres dimensiones, con una fuerza mecánica multidireccional, que puede ser implantado sin importar la dirección. Mantiene la resistencia y la elasticidad de los tejidos nuevos, y proporciona la estructura básica para apoyar el reemplazo y remodelación por tejido endógeno nuevo. El grupo italiano de Cavallaro y cols.

2010 describe su experiencia clínica a largo plazo, en defectos contaminados, mostrando ausencia de recurrencias.

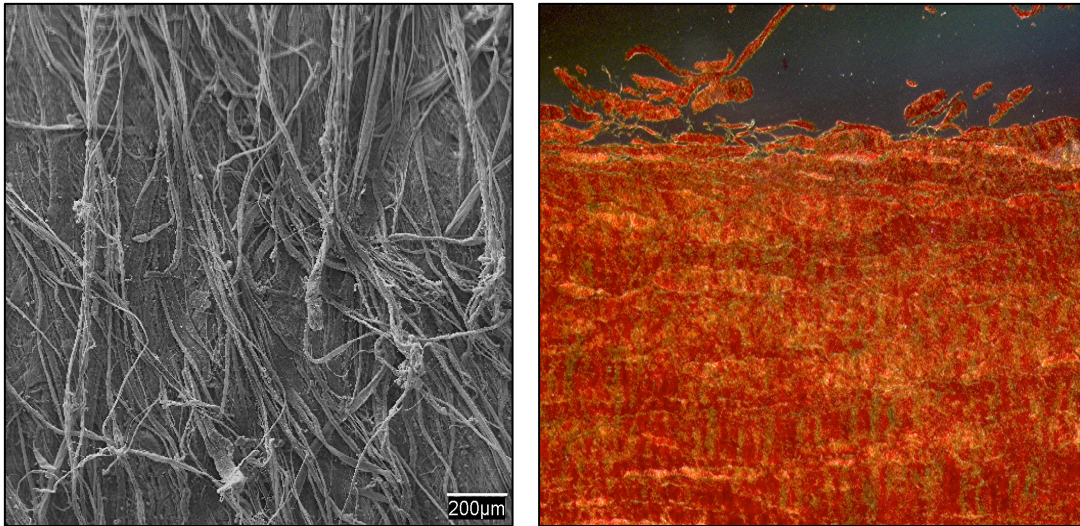


Figura 19: Tutomesh[®]. A la izquierda se observa una imagen de microscopía electrónica de barrido (50x) y a la derecha con tinción de rojo sirio (100x).

Veritas[®] ha sido examinada en modelos de animales para reparación herniaria, mostrando mayores índices de remodelación en comparación con otro material no provisto de entrecruzamiento, sin afectar la rigidez y la resistencia de la zona intervenida. Otros autores han demostrado un índice de recurrencia del 19%, y una pérdida de la capacidad de resistencia a la tracción a largo plazo en comparación con otras prótesis.

PeriGuard[®] que a diferencia de las anteriores, esta sometida a un proceso de crosslink con glutaraldehído, que estabiliza la unión de entre las fibras de colágeno.

Ha sido empleada por el grupo Mathews y cols. 2003 en trabajos recientes, demostrando que éstas presentan un comportamiento similar a las desprovistas de crosslink, con similares índices de infiltración y neovascularización. Modelos herniarios experimentales en ratas, han demostrado que ésta es más susceptible a la infección y a la ulceración cutánea que otras prótesis biológicas.

En general, los biomateriales destinados a la reparación herniaria están permanentemente evolucionando respecto a su composición polimérica, buscándose materiales totalmente absorbibles a corto y largo plazo. Otra de las líneas de investigación es la mejora de la integración tisular incluso en condiciones adversas. En este sentido, cabe destacar los estudios que se están realizando, de forma experimental de momento, pretratando diferentes materiales con recubrimientos poliméricos que pueden liberar fármacos de una forma controlada (como por ejemplo, antibióticos) y con ello impedir la aparición de complicaciones, como la infección (*Tabla V*).

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	Diisocianato	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)

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

1.3.3 Complicaciones de los Implantes.

Seroma/Hematoma: Colecciones en la interfaz superficial del implante. La colocación de los drenajes aspirativos ayuda a su prevención. Son mucho más frecuentes cuando los implantes se colocan a nivel de subcutáneo.

Infección: Es la complicación más grave, obliga a la prolongación de los tratamientos. Cuando se produce la infección altera el proceso de integración tisular de los biomateriales, por ello interfiere en los mecanismos de reparación tisulares y origina importantes alteraciones en el receptor, a veces incluso pueden conducir a la recidiva del proceso herniario. El PP es el material que más tolera la colonización bacteriana, ya que al ser reticular, las células defensivas pueden llegar fácilmente al lugar del implante, cuando son materiales laminares, los gérmenes quedan acantonados sin posibilidad de que los macrófagos lleguen a ella.

Fístula enterocutánea: se debe a que la prótesis (en su mayoría macroporosas) haya quedado en contacto directo con el intestino, erosionándolo. Se considera una complicación grave ya que produce la infección secundaria del biomaterial implantado. Se comienza con la retirada del mismo, liberando la porción intestinal afectada y reparando el segmento afectado.

Migración del material prótesico: Es una complicación poco frecuente pero supone la necesidad de reintervención del paciente con todas las complicaciones que eso conlleva.

Recidiva: Suele ser secundaria a la infección, sobre todo cuando es necesario la retirada de la prótesis implantada anteriormente. También tiene lugar cuando la colocación de la prótesis es incorrecta en su anclaje o no se ha efectuado con suficiente distancia del anillo herniario (Carbonell y Moreno 2012).

1.4 RESPUESTA TISULAR, CICATRIZACIÓN Y BIOMATERIALES

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 (Williams 2008).

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 interferencia 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 efecto adverso, 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 es 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.

Existen interacciones celulares después del implante de un biomaterial. En los mecanismos normales de reparación tisular, los leucocitos polimorfonucleares especialmente neutrófilos, son las primeras células que acuden al lugar del implante. 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. A continuación los monocitos acuden al lugar del implante, y sufren una serie de transformaciones morfológicas y bioquímicas para convertirse en 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 (FBGC) 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 (*Figura 20*).

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 y 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).

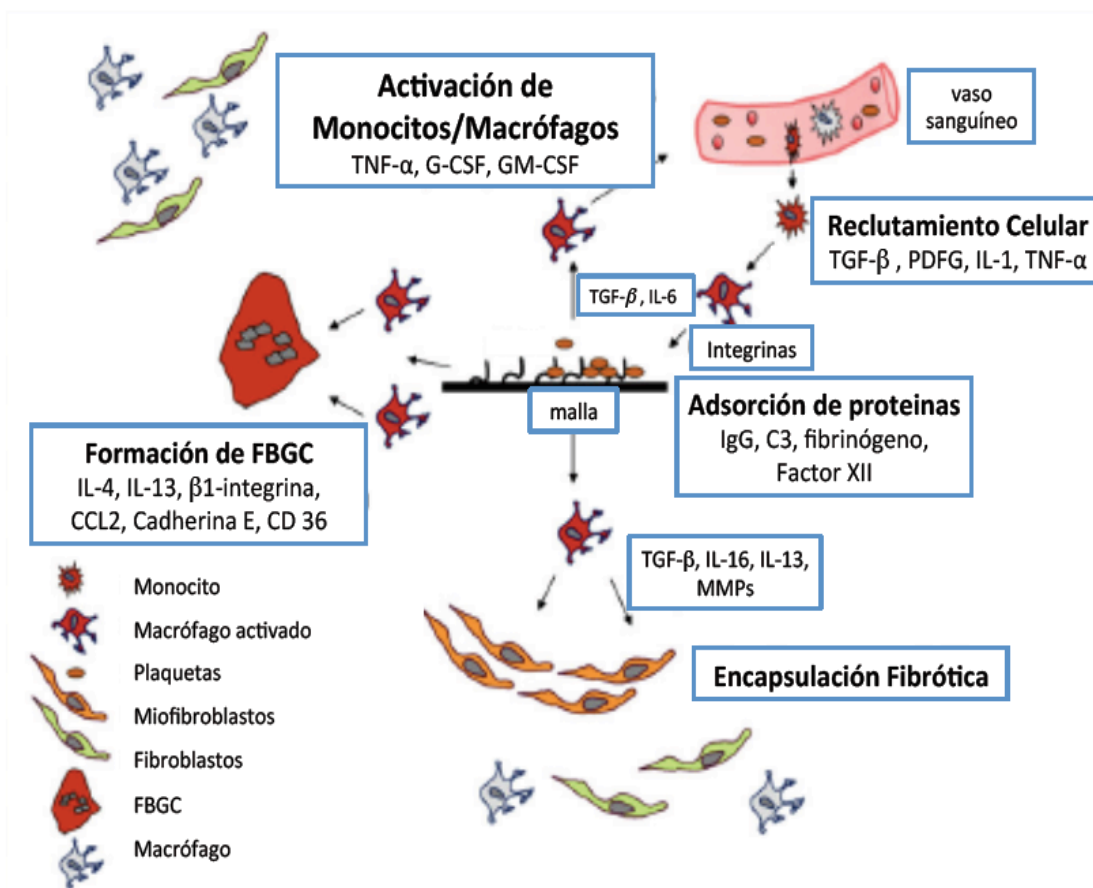


Figura 20: Diferentes tipos de mediadores de la inflamación que intervienen tras la colocación de un biomaterial (Junge y cols. 2012).

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 está ya bastante definido, 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 en factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) 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 bFGF (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 (MMPs), 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.

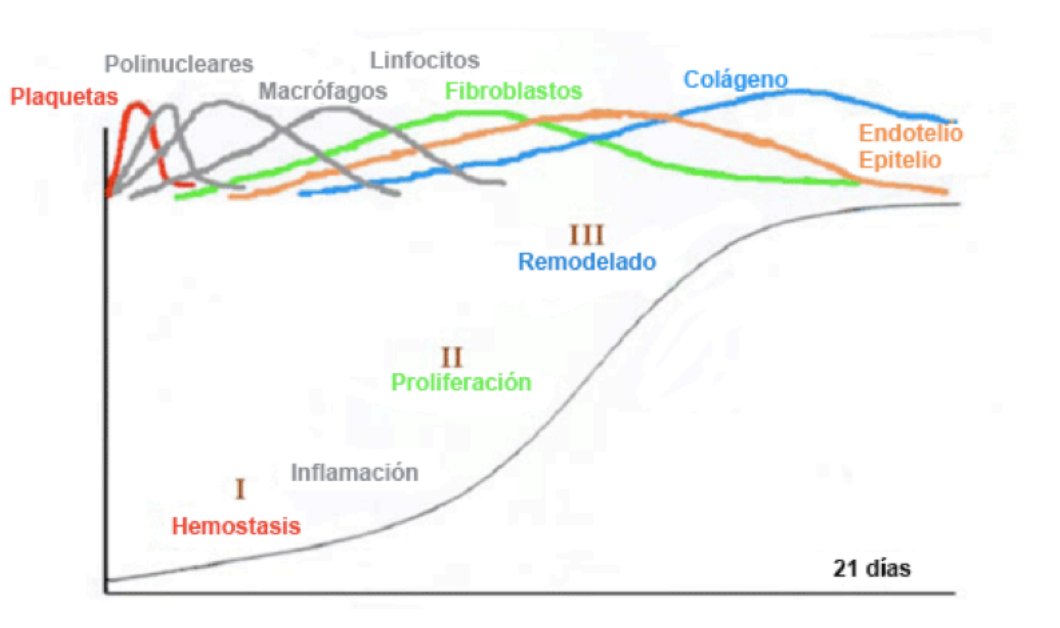


Figura 21: Esquema de las fases de la cicatrización con las células que intervienen en cada una de ellas.

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.

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. La excelente biocompatibilidad de los mismos, 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 (tanto humanos como 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 característica principal, su progresiva degradación y eliminación dentro del organismo receptor. Este fenómeno no va a ser 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 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 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 absorción 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 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 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 mayoritariamente en terrenos contaminados. Existen también otras aplicaciones, habiendo 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 (formación adherencial y fistulas) que pueden aparecer con el empleo de otros materiales fundamentalmente de estructura reticular (PP y PO).

En el presente trabajo de Tesis doctoral, hemos llevado a cabo un diseño experimental en el que pretendemos estudiar tanto a nivel intraperitoneal como extraperitoneal, el comportamiento de tres tipos de prótesis reabsorbibles BIO-A[®], Tutomesh[®] y Strattice[®]. BIO-A[®] es una prótesis laminar polimérica o sintética mientras que Tutomesh[®] y Strattice[®] son prótesis biológicas formadas principalmente por colágeno, que provienen de pericardio bovino y dermis porcina respectivamente, ambas desprovistas de enlaces covalentes.

Hemos elegido dos modelos diferentes de implante quirúrgico; la interfaz extraperitoneal, realizando un implante en un defecto parcial en la vertiente lateral de la pared abdominal y la interfaz peritoneal porque actualmente hay ciertos materiales biológicos que están siendo utilizados en la reconstrucción del peritoneo pélvico, aunque con una corta experiencia en clínica.

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

- ¿Existen diferencias en el comportamiento intraperitoneal y extraperitoneal de las bioprótesis de colágeno respecto al implante de prótesis laminares sintéticas bioabsorbibles?

- ¿Es similar el proceso de biodegradación, la respuesta tisular y la resistencia mecánica de estos materiales absorbibles biológicos frente a los poliméricos o sintéticos?

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

El animal utilizado fue el conejo blanco Nueva Zelanda de un peso aproximado de 3,200 gr. Los materiales empleados objeto de estudio son tres prótesis absorbibles; dos de ellas de naturaleza biológica (Tutomesh[®] y Strattice[®]), formadas por colágeno y desprovistas de crosslink y una prótesis sintética, con estructura semejante a las mallas de colágeno, formada por ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno (BIO-A[®]).

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 del músculo transverso y 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 hemos llevado a cabo en intervalos de tiempos de 14, 30 y 90 días.

Los estudios realizados fueron tanto para los implantes intraperitoneales como extraperitoneales de morfología (microscopía óptica y microscopía electrónica 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 materiales:

-**BIO-A**[®] (W.L. Gore, Flagstaff, AZ, USA): ha supuesto una alternativa bioabsorbible sintética.

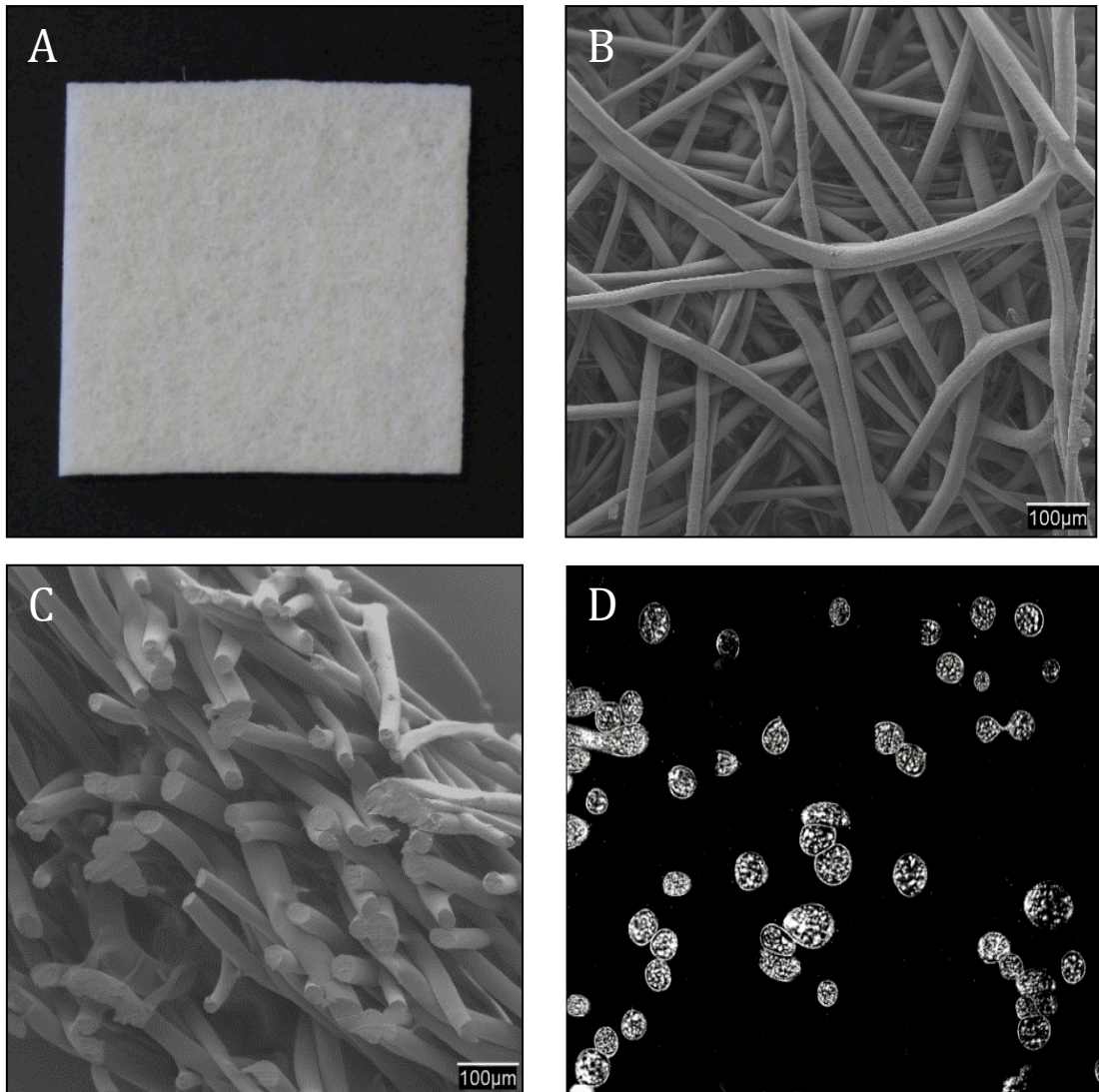


Figura 22: **BIO-A**[®]. Imágenes macroscópicas (A) y de microscopía electrónica de barrido (100x) de las prótesis sin implantar (B y C). Imagen tomada con luz polarizada (200x) (D).

BioA es una prótesis sintética de fibras de copolímero, con estructura semejante a las mallas de colágeno, formado por ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno (PGA:TMC), biocompatible y bioabsorbible, que se descompone uniformemente por medio de vías hidrolíticas y enzimáticas, y que no deja ningún tipo de material en el organismo (*Figura 22*).

Esta prótesis diseñada para refuerzo tisular tiene una degradación completa a los seis meses. Sus componentes poliméricos son bien conocidos desde el punto de vista de su biocompatibilidad ya que han sido utilizados en el campo de las suturas.

-Tutomesh[®] (Tutogen Medical GmbH, Nürnberg, Germany): 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 umbilical), también ha sido utilizado para la reconstrucción del suelo pélvico (*Figura 23*).

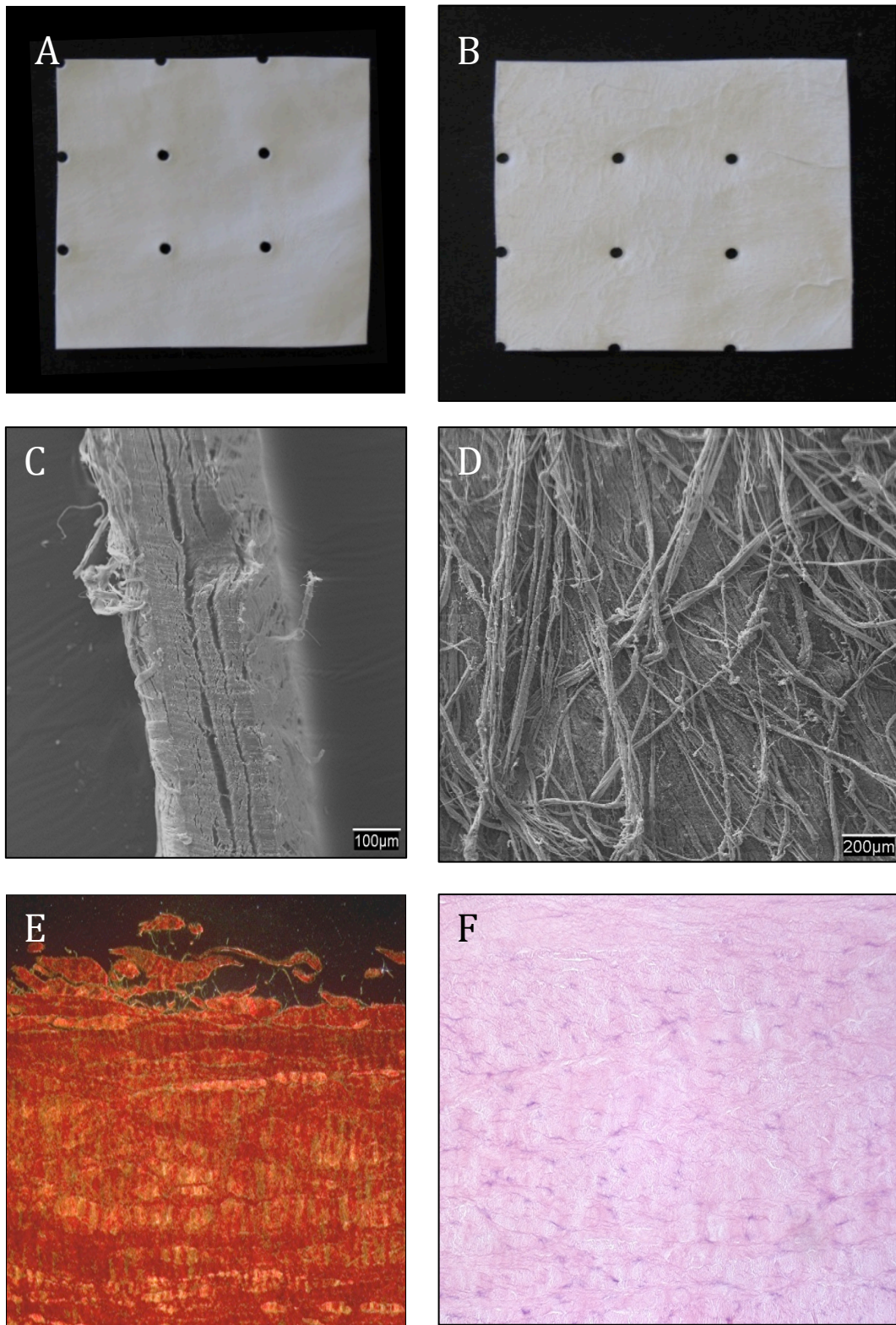


Figura 23: Tutomesh®. Imagen macroscópica de la cara anterior (A) y la cara posterior rugosa (B). Imágenes de microscopía electrónica de barrido de la prótesis sin implantar (100x y 50x) (C y D). Tinción de rojo sirio (200x) (E). Tinción de hematoxilina- eosina (200x) (F).

- **Strattice**[®] (LifeCell Corporation, Branchburg, NJ, USA): 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. Cuando se implanta en defectos de hernia ventral en primates no humanos, St no provoca respuesta inmune xenogénica (*Figura 24*).

Ha comenzado a emplearse recientemente en la clínica, considerándose una importante bioprótesis a utilizar en las hernias ventrales especialmente en campos contaminados.

Estudios recientes retrospectivos que comparan prótesis biológicas provistas de crosslinking (Collamend[®], Permacol[®]) con no crosslinking (Strattice[®], Surgisis[®], Alloderm[®]), llegan a la conclusión de que las provistas de crosslink tienen mayor tasa de infección y de retirada consiguiente de la prótesis, aunque la tasa de recurrencia es similar en ambas.

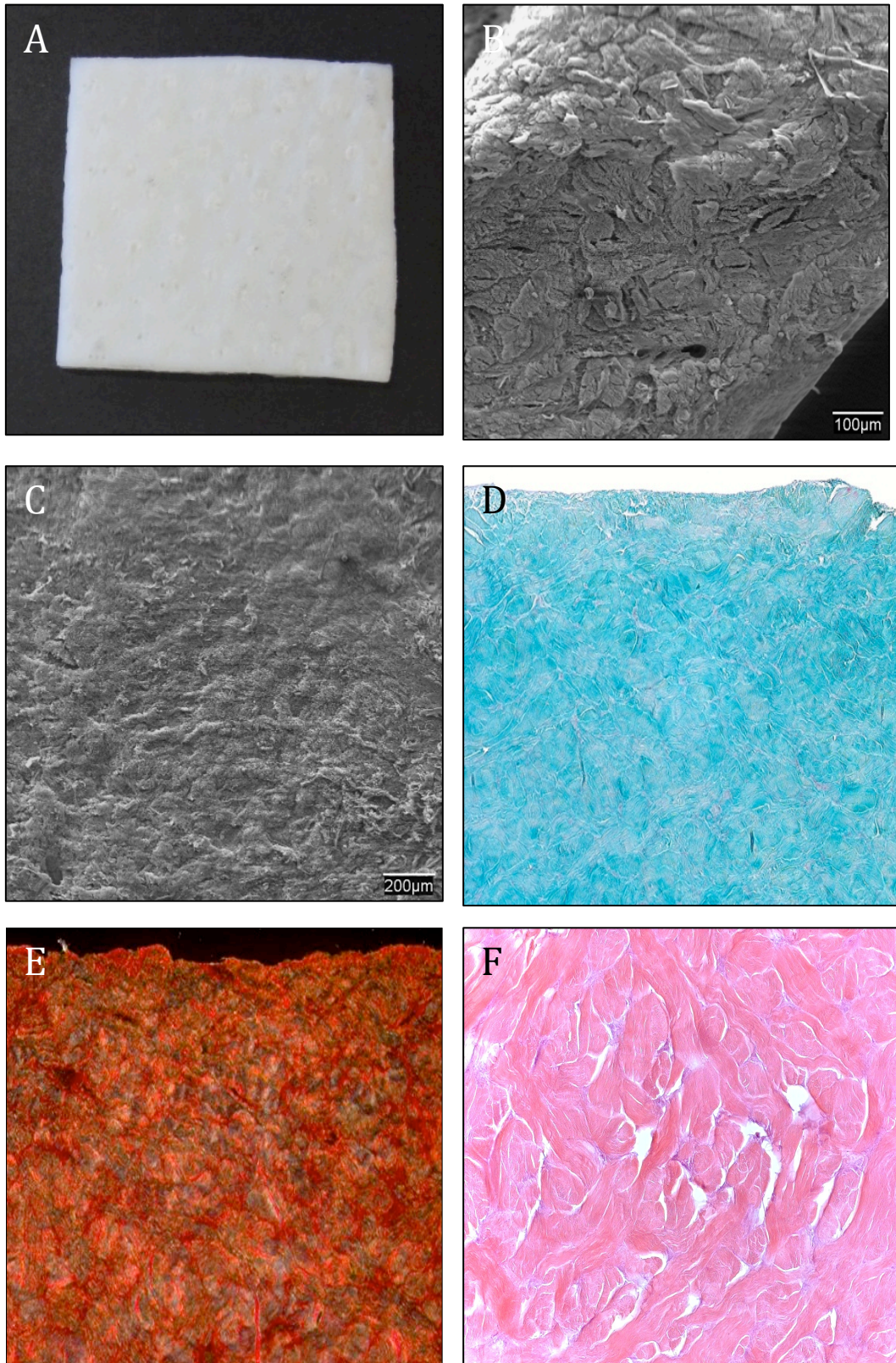


Figura 24: *Strattice*[®]. Imágen macroscópica (A). Imágenes de microscopía electrónica de barrido de la prótesis sin implantar (100x) (B y C), tinción de tricrómico de Masson (100x) (D), tinción de rojo sirio (E), tinción hematoxilina-eosina (F).

3.2 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Como animal de experimentación se utilizó el conejo blanco de Nueva Zelanda macho. El peso de los animales se encontraba comprendido entre los 3,200 y 3,500 Kg al comienzo del estudio.

Los animales fueron mantenidos 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 postoperatorio.

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 2010/63UE y ETS 123). 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.

En todos los casos los animales se anestesiaron mediante la inyección por vía intramuscular de un "cocktail" compuesto por clorhidrato de ketamina

(*Ketolar*[®]), diazepam (*Valium*[®]) y clorpromacina (*Largactil*[®]). Las dosis empleadas fueron las siguientes:

- Ketamina HCl..... 70 mg/kg de peso.
- Diazepam..... 1,5 mg/kg de peso.
- Clorpromacina..... 1,5 mg/kg de peso.

La ketamina es un excelente tranquilizante. A altas dosis (más de 44 mg/kg) produce inmovilización pasados ocho a diez minutos de su administración; por otro lado, estimula la respiración y aumenta la presión arterial a dosis mayores de 60 mg/kg. Este efecto se contrarresta mediante la administración de clorpromacina. Al "*cocktail*", se añaden además las propiedades sedantes del diazepam.

En algunos animales y de una forma complementaria se administró una dosis adicional de anestesia por vía intraperitoneal.

3.4. MODELOS QUIRÚRGICOS

3.4.1. Implantes intraperitoneales

En este estudio se utilizaron 9 conejos blancos de Nueva Zelanda. Esta fase del estudio *in vivo* fue realizada para comprobar el comportamiento de las diferentes prótesis a nivel intraperitoneal. En cada uno de los animales de experimentación se implantaron dos tipos diferentes de prótesis (BioA, Tuto o St), uno a cada lado de la pared abdominal, obteniéndose un n=6 de cada implante. Las prótesis fueron hidratadas antes de su implantación, en una solución de suero salino, durante 5-10 segundos (*Figura 25*).

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. La parte inferior de los implantes será colocada en contacto directo con el peritoneo visceral, mientras que los lados superiores estarán en contacto con el peritoneo parietal.

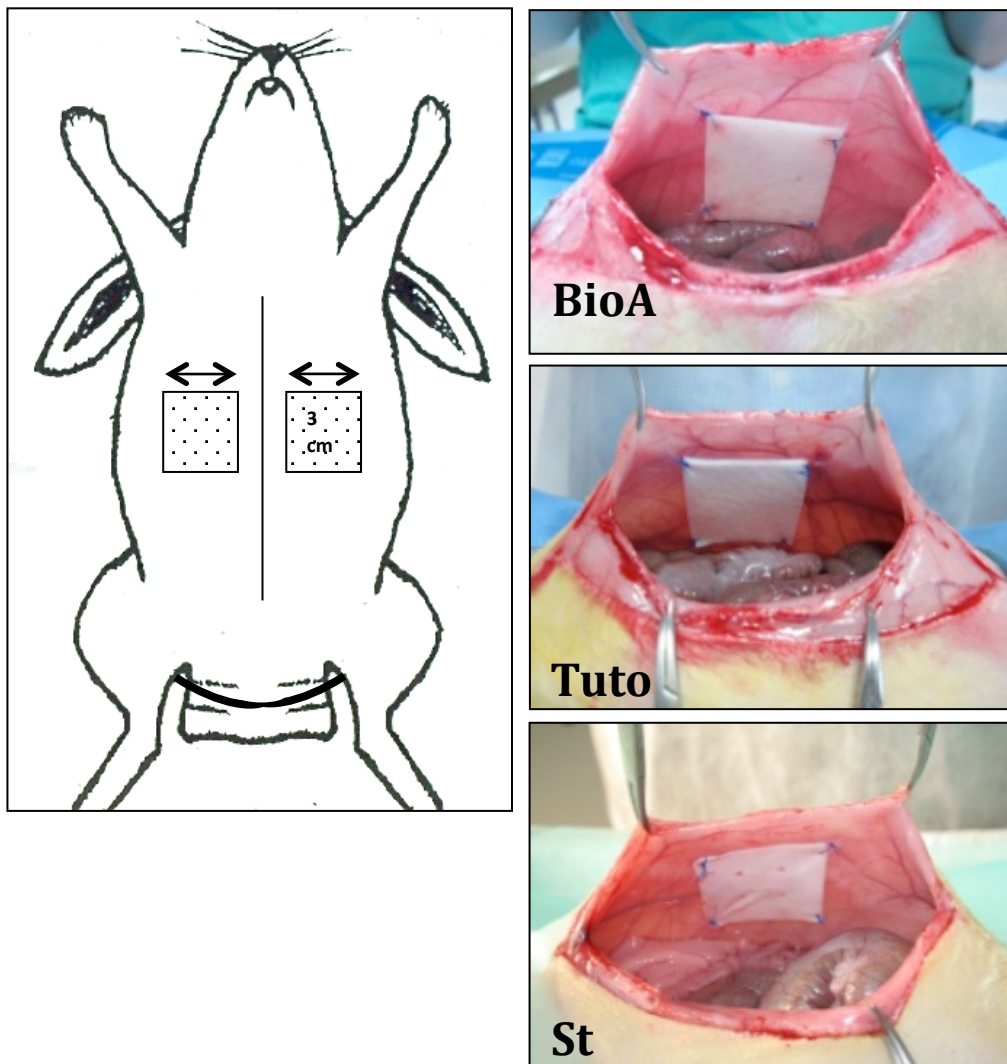


Figura 25: Esquema del diseño experimental e imágenes de los implantes intraperitoneales fijados con cuatro puntos de polipropileno. BioA: BIOA-A[®]; Tuto: Tutomesh[®]; St: Strattice[®].

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.

Todos los animales fueron examinados a los 3, 7 y 14 días después de la cirugía mediante laparoscopia secuencial. Cada animal fue examinado por laparoscopia para evaluar la formación y evolución adherencial entre el peritoneo visceral y los implantes. La laparoscopia fue realizada bajo anestesia general mediante la introducción en la cavidad peritoneal de un laparoscopio a través de un trocar de metal de 3 mm de Storz, (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania) (*Figura 26*).

La entrada se realizó a través de una incisión de 0.5-0.6 cm en la zona inferior del abdomen. El neumoperitoneo se logró utilizando CO₂ a una presión máxima de 8 mm de 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 (3, 7 y 14 días). Una vez completado el estudio el equipo laparoscópico fue retirado y la incisión suturada. La duración de la exploración laparoscópica no fue en ningún caso mayor de un minuto y medio.

Todo el procedimiento completo 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 trasladarlas a plantillas de polietileno del mismo tamaño que la prótesis (*Figura 27*). Posteriormente dichas plantillas fueron analizadas con un programa de imagen (Image j. NIH; <http://www.rsbweb.nih.gov/ij/>).

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 en la prótesis y el aspecto de los implantes.



Figura 26: Imágenes de la torre de laparoscopia y del material de laparoscopia empleado en los implantes intraperitoneales.

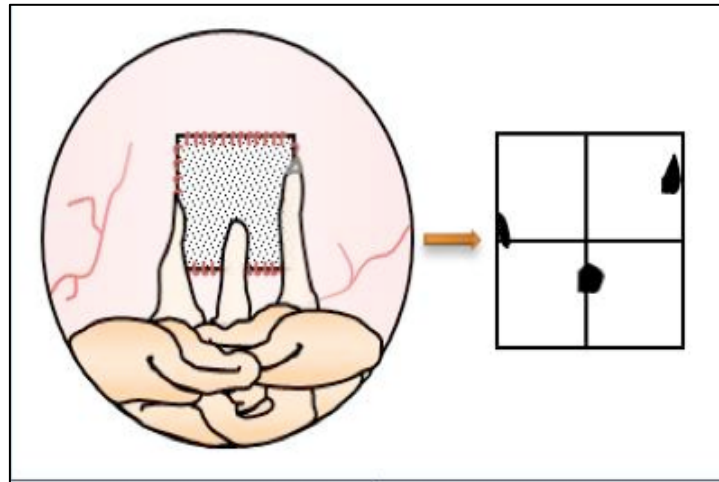


Figura 27: Plantillas empleadas para la medición de las adherencias estimadas de las imágenes de laparoscopia.

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 b) (*Figura 28*):

- 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.

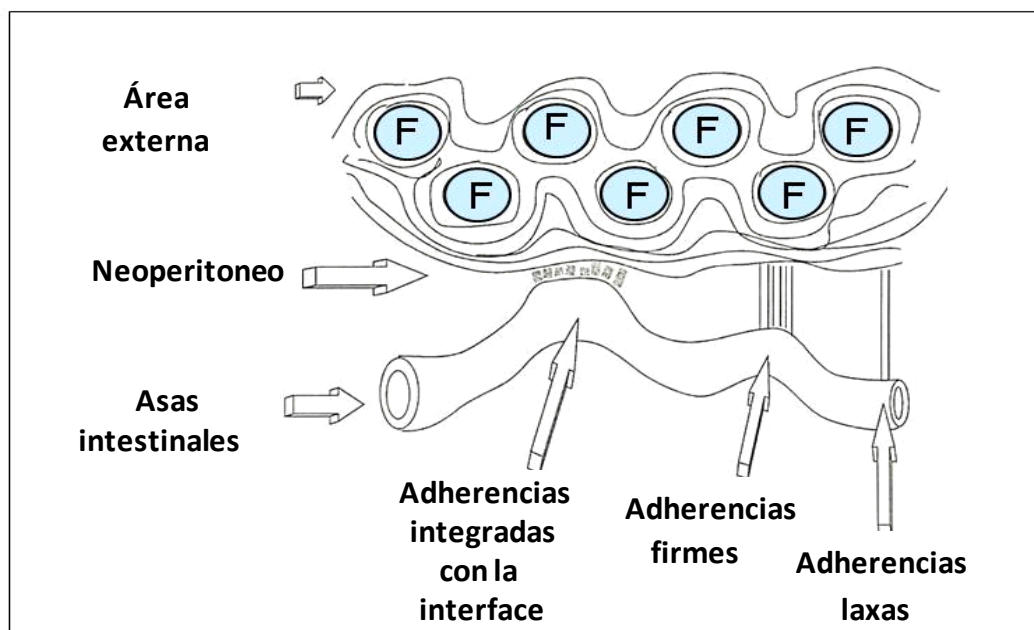


Figura 28: Esquema de la clasificación de las adherencias según el protocolo realizado por nuestro equipo de investigación.

A los 90 días, los animales previamente sometidos a los estudios laparoscópicos a los tiempos establecidos, fueron sacrificados, 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 (MO), electrónica de barrido (MEB) e inmunohistoquímica.

3.4.2. Implantes extraperitoneales

Para este estudio se utilizaron un total de 54 conejos blancos de Nueva Zelanda. La técnica quirúrgica comenzó, previo rasurado y desinfección con povidona yodada de toda la pared anterior del abdomen, con la sección de la piel y el tejido celular subcutáneo.

Empleando una técnica quirúrgica estéril y después de hacer una incisión de aproximadamente 6-cm de largo en la piel, se crearon defectos de 3x3 cm en la pared lateral (lado derecho) del abdomen, seccionando los planos de los músculos oblicuos externos e internos y respetando el músculo transverso y el peritoneo parietal. Los defectos fueron reparados mediante la fijación de una de las diferentes prótesis (BioA, Tuto y St) del mismo tamaño a los bordes del defecto, utilizando una sutura 4/0 de polipropileno interrumpida en las cuatro esquinas. La piel se cerró usando una sutura de 3/0 de polipropileno (*Figura 29*).

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 (*Tabla VI*).

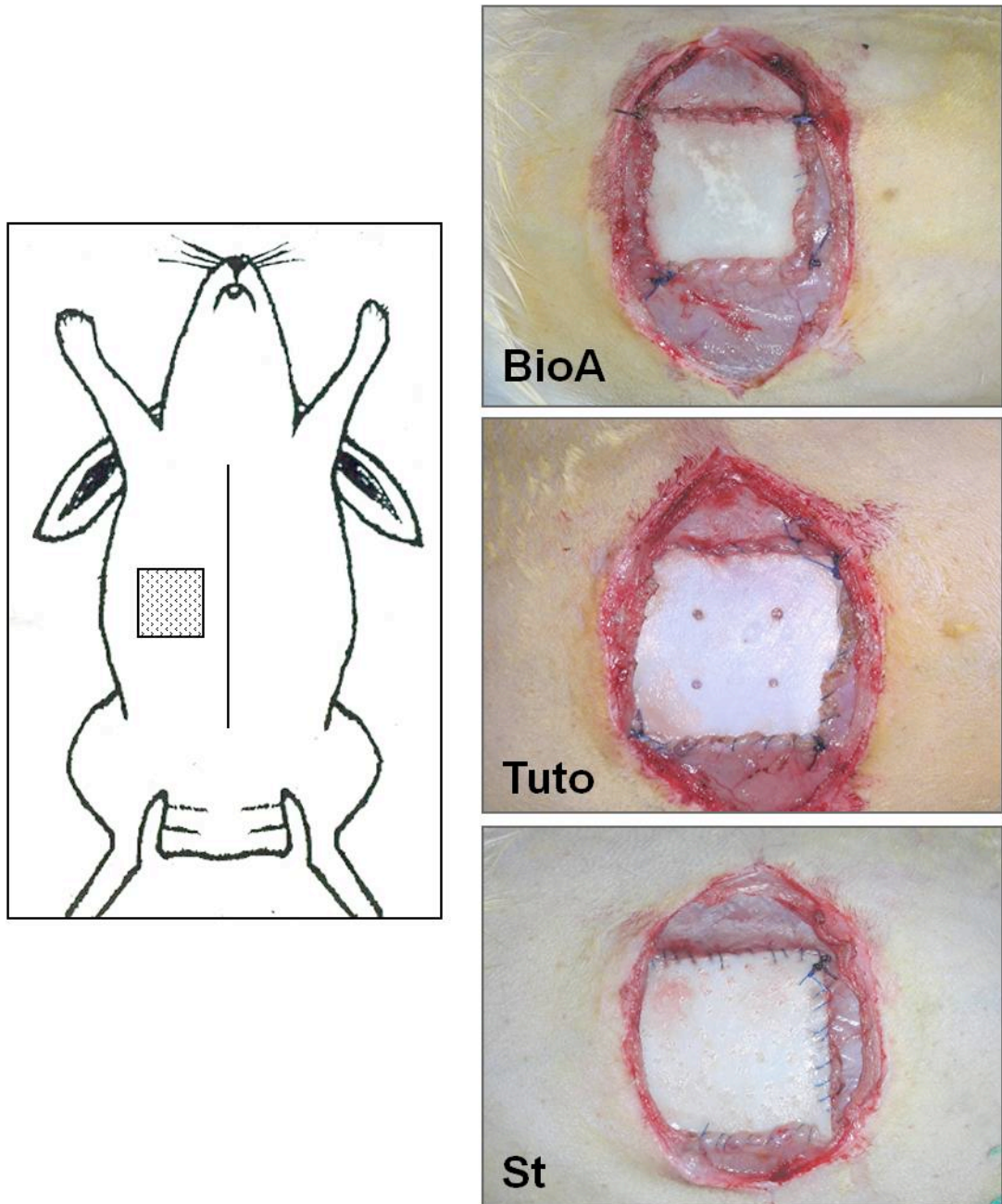


Figura 29: Esquema del defecto que se realiza en el animal de experimentación y de los implantes extraperitoneales. BioA: BIOA-A[®]; Tuto: Tutomesh[®]; St: Strattice[®].

Se establecieron 14, 30 y 90 días como tiempos de estudio. El objetivo de estos tiempos de estudio es ver la evolución de cada prótesis a lo largo del tiempo, teniendo así información del comportamiento de cada una a corto y largo plazo.

Los 54 animales incluidos en el modelo extraperitoneal fueron distribuidos en los siguientes grupos:

- BioA (n = 18):
 - 14 días (n=6)
 - 30 días (n=6)
 - 90 días (n=6)

- Tuto (n = 18):
 - 14 días (n=6)
 - 30 días (n=6)
 - 90 días (n=6)

- St (n = 18):
 - 14 días (n=6)
 - 30 días (n=6)
 - 90 días (n=6)

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

ANIMAL	Nº:
MATERIAL PROTÉSICO:	
PESO INICIAL:	PESO FINAL:
FECHA INTERVENCIÓN:	
FECHA DE SACRIFICIO:	
TIEMPO DE ESTUDIO:	
EXAMEN MACROSCÓPICO	
PROCESADA PARA:	
<ul style="list-style-type: none">▪ Tensiometría▪ Microscopia óptica▪ Microscopia electrónica de barrido	
OBSERVACIONES E INCIDENCIAS	

Tabla VI: Tabla de recogida de datos.

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 ésta 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 MO, MEB, inmunohistoquímica y estudios biomecánicos.

3.5 PROCESADO DE LAS MUESTRAS

3.5.1 Estudios morfológicos

3.5.1.1 Microscopía óptica

Las muestras destinadas al estudio mediante MO fueron recogidas en el momento del sacrificio y fijadas 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, fueron deshidratadas e incluidas en parafina siguiendo el protocolo que se detalla a continuación:

▪ Alcohol 70%	10 minutos.
▪ Alcohol 96%	20 minutos.
▪ Alcohol 100%	21 minutos (3x7 min.).
▪ Alcohol 100%-Acetato n-butilo (1:1)	10 minutos.
▪ Acetato n-butilo	20 minutos (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 fueron incorporadas en moldes que contenían parafina líquida a 60°C y orientadas 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 eran estirados en un baño de agua caliente y recogidos 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 fueron destinados a estudios histológicos o a estudios inmunohistoquímicos.

Para los estudios histológicos fueron teñidos 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.

Tras el proceso de tinción y montaje, fueron observadas 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.
- Deshidratado los cortes en alcohol al 100% (rápido).
- Pasar los cortes por xilol y montar con bálsamo de Canadá o Dépex.

3.5.1.2 Microscopía electrónica de barrido

Las muestras se fijaron en glutaraldehído al 3% entre una y tres horas a 4°C. Transcurrido este periodo de tiempo el fijador fue sustituido por tampón Millonig (pH=7.3) y se mantuvieron a la misma temperatura hasta su procesamiento.

La deshidratación se realizó con acetonas de concentraciones crecientes:

- 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).

3.5.2 Estudio de la biodegradación de la prótesis.

Para evaluar la biodegradación de los diferentes materiales en todos los tiempos de estudio, se realizó el análisis morfométrico del espesor considerando la distancia que existe entre la superficie superior y la superficie inferior de la prótesis implantada. Se hicieron mediciones aleatorias del espesor en 10 secciones histológicas (50x) de cada grupo de estudio. Las imágenes para el análisis se capturaron con una cámara digital montada en un microscopio óptico Zeiss Axiophot (Carl Zeiss, Alemania). El software utilizado para esta determinación fue el analizador de imágenes AxioCam (AxioCam HR, Zeiss). El porcentaje del espesor se calculó considerando el de la prótesis sin implantar como el 100%, con respecto a cada tiempo de estudio. La degradación será la diferencia con respecto al espesor de prótesis sin implantar.

3.5.3 Estudios inmunohistoquímicos

El procesamiento de las muestras para la realización de las técnicas inmunohistoquímicas fue el mismo que se utilizó en los estudios de MO (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 fosfato salino (PBS).

El protocolo de la técnica inmunohistoquímica fue el siguiente:

- Lavados con PBS (pH=7,4), tres pases de 5 minutos cada uno.
- Bloqueo de zonas de unión inespecíficas con BSA (albúmina sérica bovina) al 3% en PBS (pH=7,4), durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- Incubación con el Anticuerpo primario diluido en PBS. Se mantiene durante toda la noche en cámara húmeda a 4 °C.
- Lavado con PBS, tres pases de 5 minutos cada uno.
- Incubación con el Anticuerpo secundario biotinado; diluido en PBS, durante 60 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente.
- Lavado con PBS, tres pases de 5 minutos cada uno.
- Complejo Extreptavidina®-Fosfatasa alcalina (1:200), durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- Lavado en PBS, 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 PBS 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.

La visualización del marcaje se realizó en un microscopio óptico Zeiss Axiophot. La cantidad de células positivas se realizó mediante el recuento de 10 campos elegidos al azar (200x) y se expresó como el porcentaje de células marcadas con respecto al número de células totales.

3.6 ESTUDIOS BIOMECÁNICOS

Las piezas destinadas al estudio biomecánico se obtuvieron en todos los casos de la zona de implante de los animales incluidos en el modelo extraperitoneal. Las muestras fueron extraídas en forma de tiras de 2 cm de ancho, siguiendo el eje transversal del implante, incluyendo la prótesis y las zonas laterales de anclaje al tejido receptor (*Figura 30*). De esta forma se evaluó la resistencia a la tracción en las zonas de anclaje de la prótesis al tejido receptor.

Una vez extraídas, las piezas se colocaron en un medio de cultivo MEM (Medio de cultivo mínimo esencial) para mantenerlas en condiciones óptimas antes de cada bioensayo. Los bioensayos tensiométricos siempre fueron realizados inmediatamente después del sacrificio de los animales.

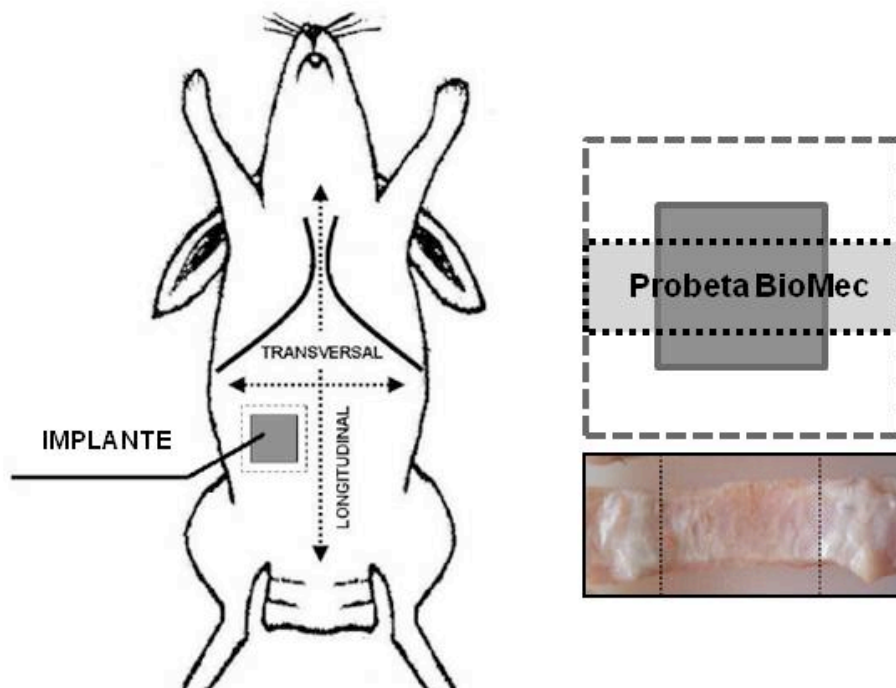


Figura 30: Esquema de la probeta destinada para estudio de la resistencia biomecánica.

Todos los ensayos fueron realizados en un tensiómetro tipo INSTRON[®], modelo 3342 (Instron Corp., Canton, MA) provisto de mordazas neumáticas (*Figura 31*).

En todos los casos se utilizó una célula de carga de 0,5 kN. La velocidad de la travesía fue de 5 cm/min. Los datos obtenidos del estudio tensiométrico fueron recogidos por el programa informático Bluehill 2. Los resultados de resistencia biomecánica a la tracción fueron expresados en Newtons (*Figura 32*).



Figura 31: Imagen de Tensiómetro INSTRON modelo 3342 (Instron Corp., Canton, MA, USA) (Arriba), y de la forma de colocación de la muestra para el estudio de la resistencia (Abajo).

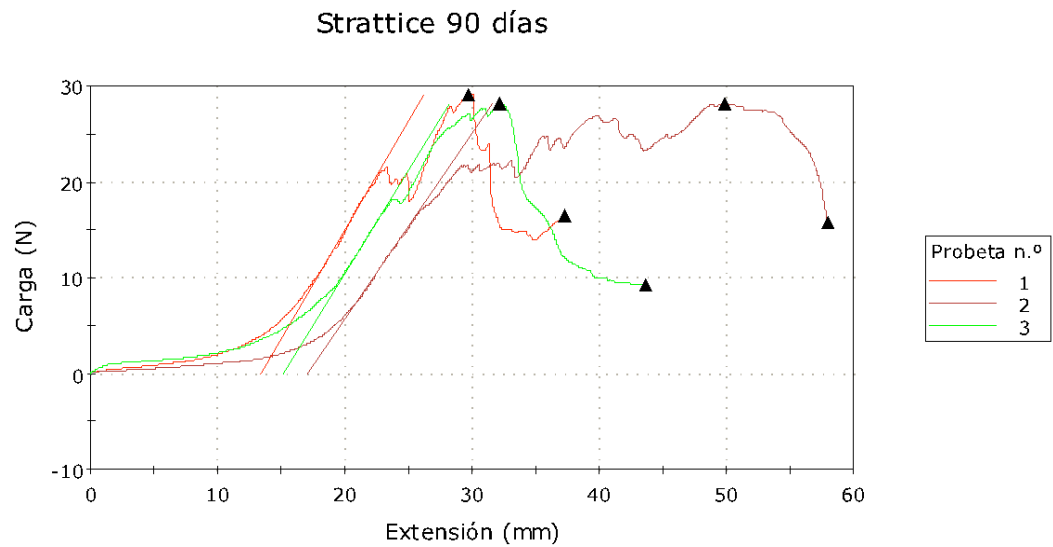


Figura 32: Ejemplo de la gráfica de los resultados obtenidos de resistencia biomecánica.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los estudios estadísticos se realizaron utilizando el programa informático Graph Pad 5 para Windows. Los datos fueron comparados utilizando el test de la U de Mann-Whitney y se expresaron como la media \pm error de la media. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. MODELO INTRAPERITONEAL

4.1.1 Hallazgos macroscópicos

No se observaron signos de infección ni de rechazo en ninguno de los animales de los diferentes grupos de estudio, implantados en el modelo quirúrgico intraperitoneal. Tampoco existió ningún caso de mortalidad en ninguno de los grupos, por lo que todos los animales implantados fueron válidos para el estudio.

Al tiempo del sacrificio, 90 días tras el implante, la prótesis de St aparecía todavía patente, pero en el caso de las otras dos mallas, a simple vista, ya se pudo observar una considerable absorción protésica.

4.1.2 Formacion adherencial

Todas las prótesis mostraron adherencias de consistencia firme y laxa, que afectaron al epiplon principalmente. BioA mostró significativamente mayor formación adherencial que las otras dos prótesis en todos los tiempos de estudio (*Figuras 33 - 38*).

Los siguientes resultados fueron obtenidos en la laparoscopia secuencial realizada en la totalidad de los implantes intraperitoneales.

A los 3 días postimplante, todos los animales implantados con BioA presentaron adherencias que afectaban al epiplón. En un único caso se vieron comprometidas las asas intestinales. El 83% de los animales implantados con Tuto y el 33,33% de los que lo habían sido con St también presentaron adherencias, que afectaban principalmente el epiplón (*Tablas VIII y IX*). En este tiempo de estudio BioA presentó un alto porcentaje de superficie protésica cubierta por adherencias, $48.33\% \pm 21,16\%$, en comparación con las prótesis biológicas que mostraron un $4.63\% \pm 3,97\%$ en el caso de Tuto y un $1.68\% \pm 1,25\%$ en el St. Diferencias estadísticamente significativas fueron observadas al comparar el porcentaje de superficie cubierta por adherencias de BioA con

respecto a las dos prótesis biológicas ($p < 0,05$ y $p < 0,01$ versus Tuto y St, respectivamente) (Figura 39). Las adherencias a las prótesis de colágeno ocupaban principalmente la zona de las suturas empleadas para fijar la prótesis, mientras que en el caso del BioA se extendían sobre la prótesis.

El porcentaje de animales que presentaban adherencias y la superficie protésica cubierta por las mismas mantenían valores similares a los 7 y 14 días postimplante. Los porcentajes de adherencias a los 14 días fueron de $59,02\% \pm 21,16\%$ para BioA frente a $5,20\% \pm 3,97\%$ y $1,69\% \pm 1,25\%$ en Tuto y St respectivamente, manteniéndose las diferencias estadísticas entre BioA y ambas prótesis biológicas ($p < 0,05$). No se observaron diferencias en cuanto al tipo de adherencias observadas, principalmente firmes, ni en cuanto a las estructuras a las que se afectaban, en todos los casos epiplon.

Al tiempo del sacrificio de los animales, 90 días postimplante, no se observaron signos macroscópicos de degradación de la prótesis St. Al contrario que lo que ocurre en el caso de BioA donde se observó una significativa absorción protésica, mostrándose menos evidente y con mucho menos grosor en comparación con los tiempos iniciales de estudio. En el caso de Tuto, la prótesis en este tiempo de estudio era casi imperceptible, mostrando una degradación prácticamente por completo (Figura 35 - 38).

Un 50% de los animales implantados con Tuto y St mostraron la existencia de adherencias a los 90 días, mientras que el 83% de los que lo habían sido con BioA presentaban esta complicación. En todos los casos afectaron a áreas de epiplón y presentaron consistencia principalmente firme (Tabla VII-IX).

El porcentaje de adherencias en el momento del sacrificio se encontró prácticamente en una situación muy similar a lo que ocurría a los 14 días postimplante. BioA mostró un $53,16\% \pm 21,16\%$ de superficie protésica ocupada por adherencias, mientras que los valores fueron de nuevo significativamente menores ($p < 0,01$) en Tuto ($2,44 \pm 3,97\%$) y St ($2,56\% \pm 1,25\%$) (Tablas VII - IX, Figura 39).

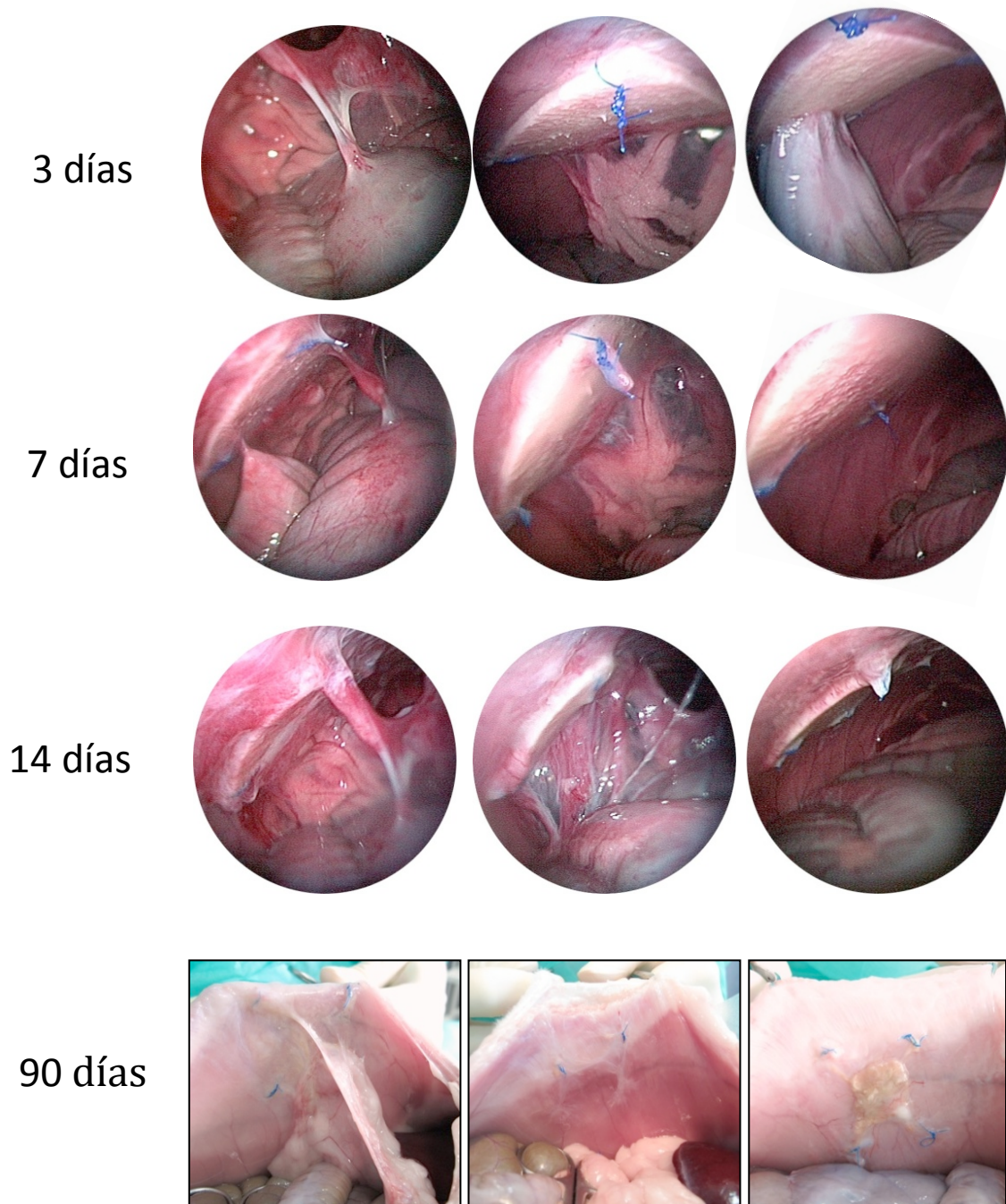


Figura 33: Imágenes laparoscópicas de los tres primeros animales (1,2 y 3) que forman parte del grupo de implantes de **BioA** en todos los tiempos de estudio.

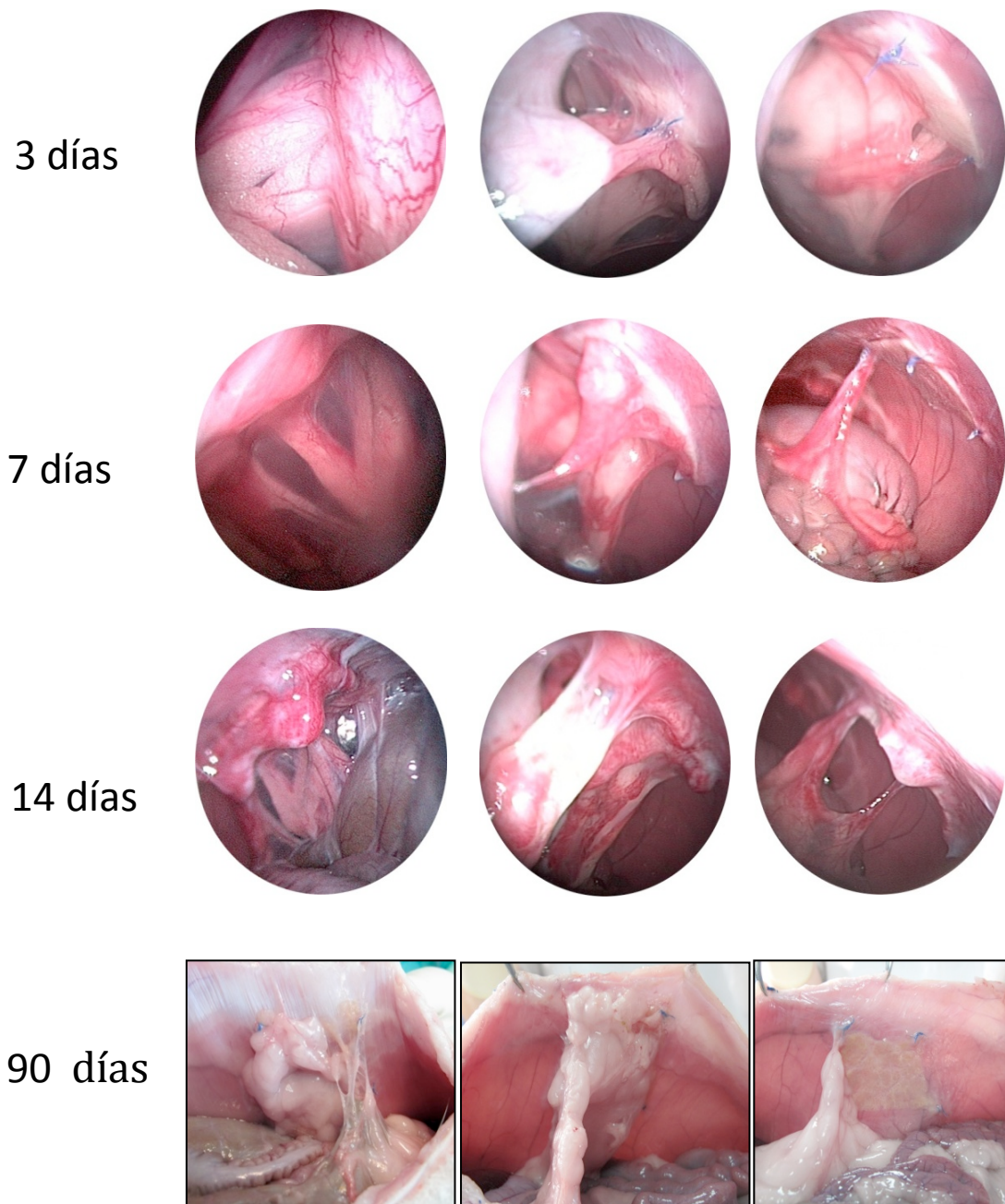


Figura 34: Imágenes laparoscópicas de los animales (4,5 y 6) que forman parte del grupo de implantes de **BioA** en todos los tiempos de estudio.

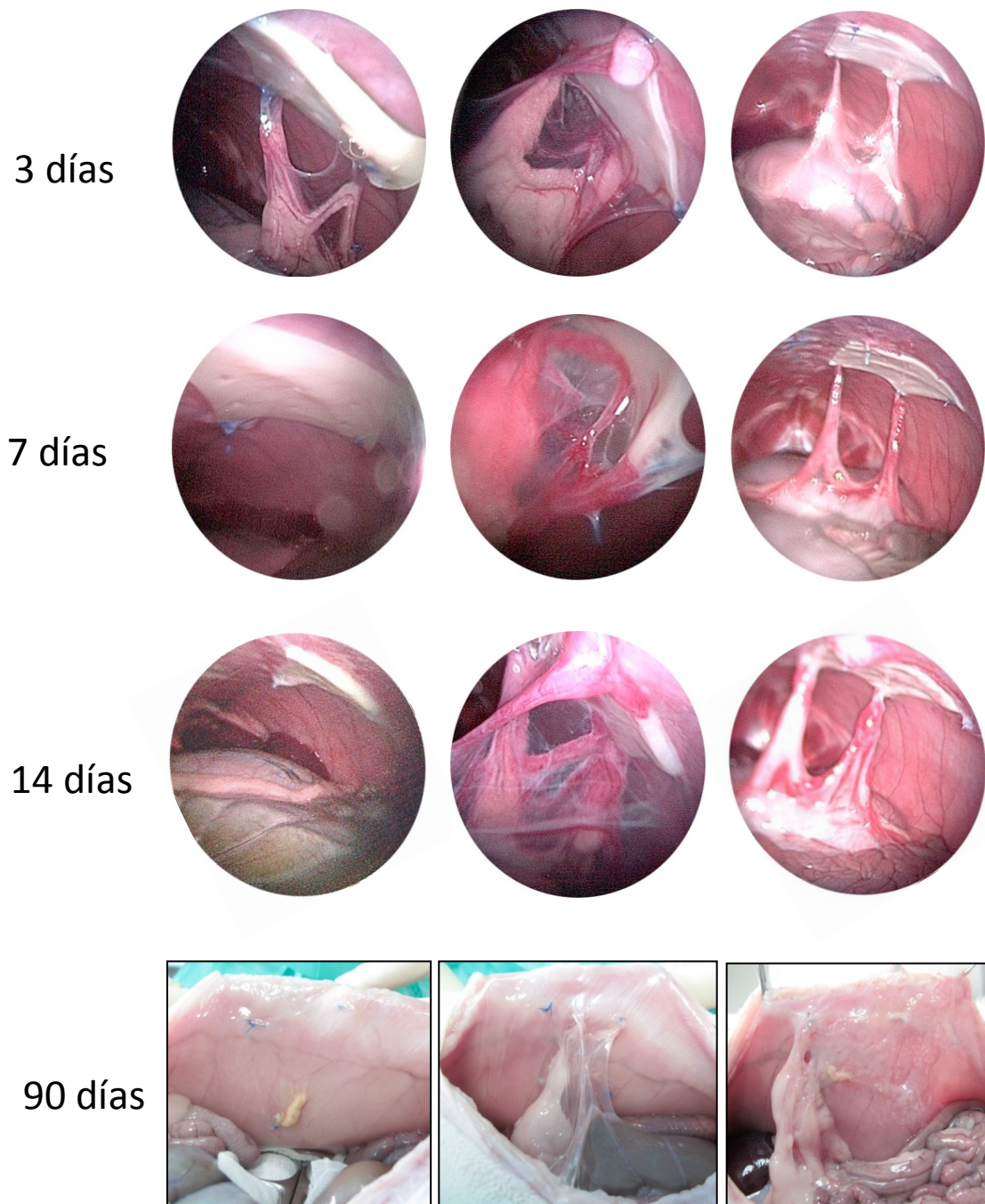


Figura 35: Imágenes laparoscópicas de los tres primeros animales (1,2 y 3) que forman parte del grupo de implantes de **Tuto** en todos los tiempos de estudio.

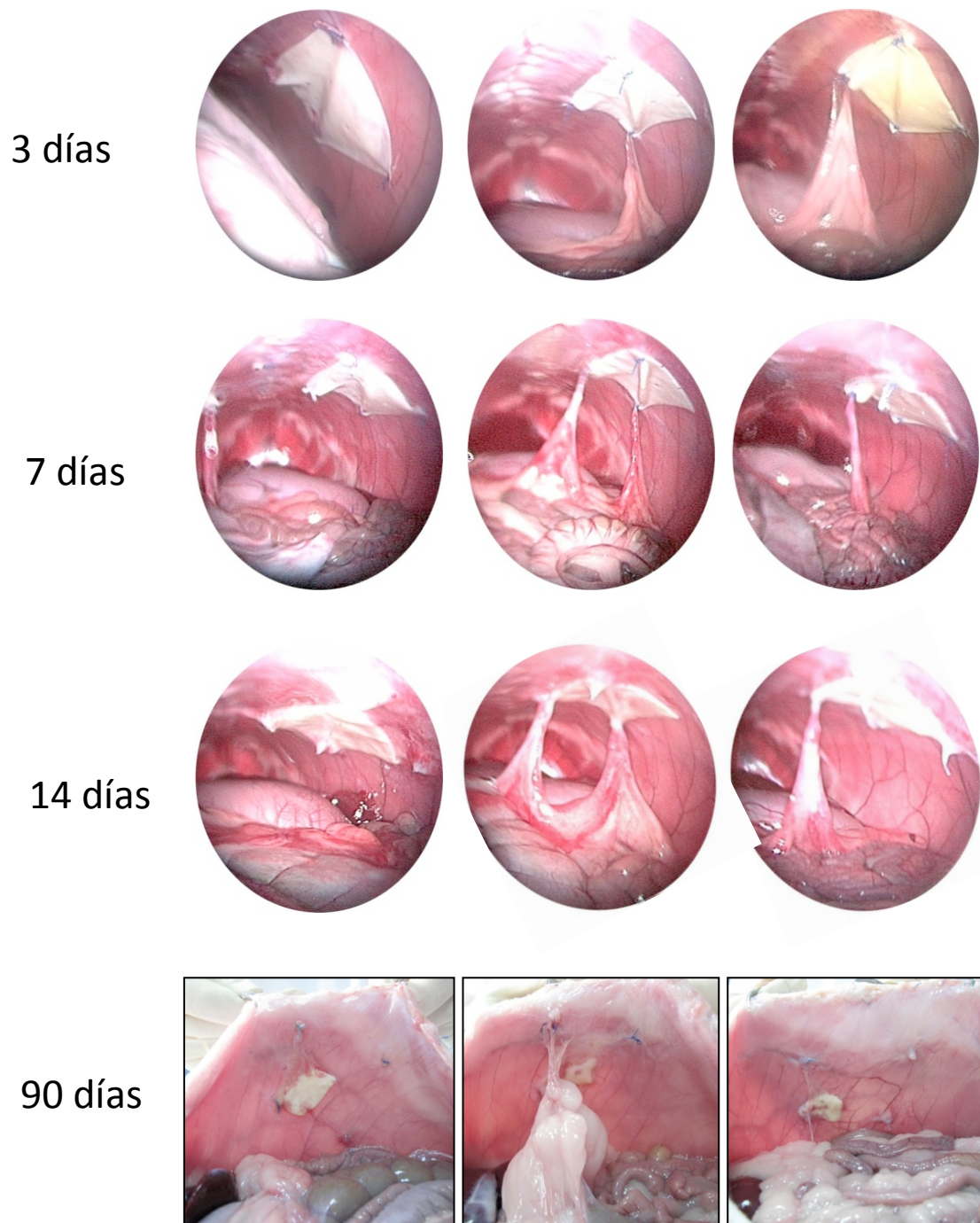


Figura 36: Imágenes laparoscópicas de los animales (4,5 y 6) que forman parte del grupo de implantes de **Tuto** en todos los tiempos de estudio.

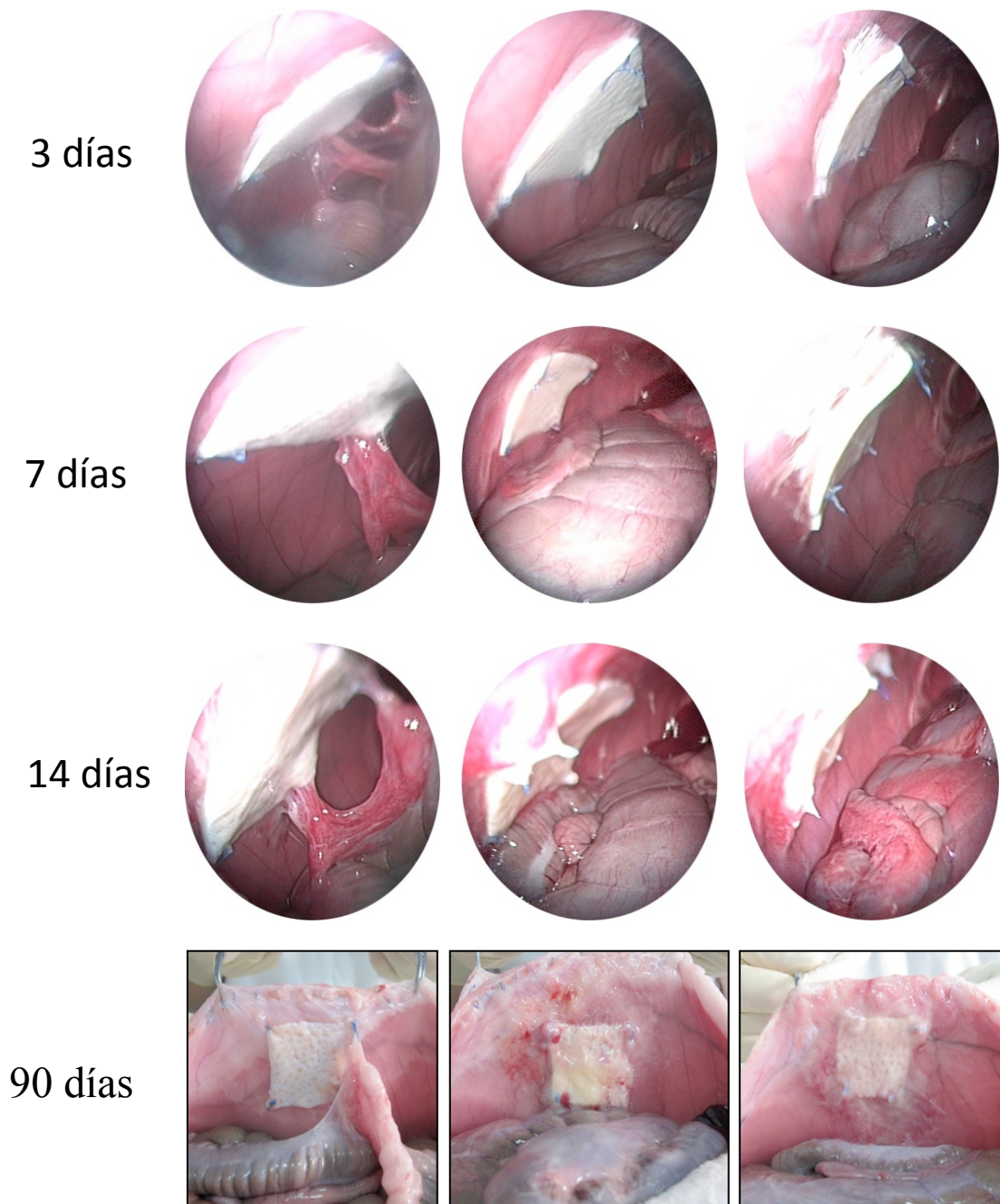


Figura 37: Imágenes laparoscópicas de los tres primeros animales (1,2 y 3) que forman parte del grupo de implantes de *St* en todos los tiempos de estudio.

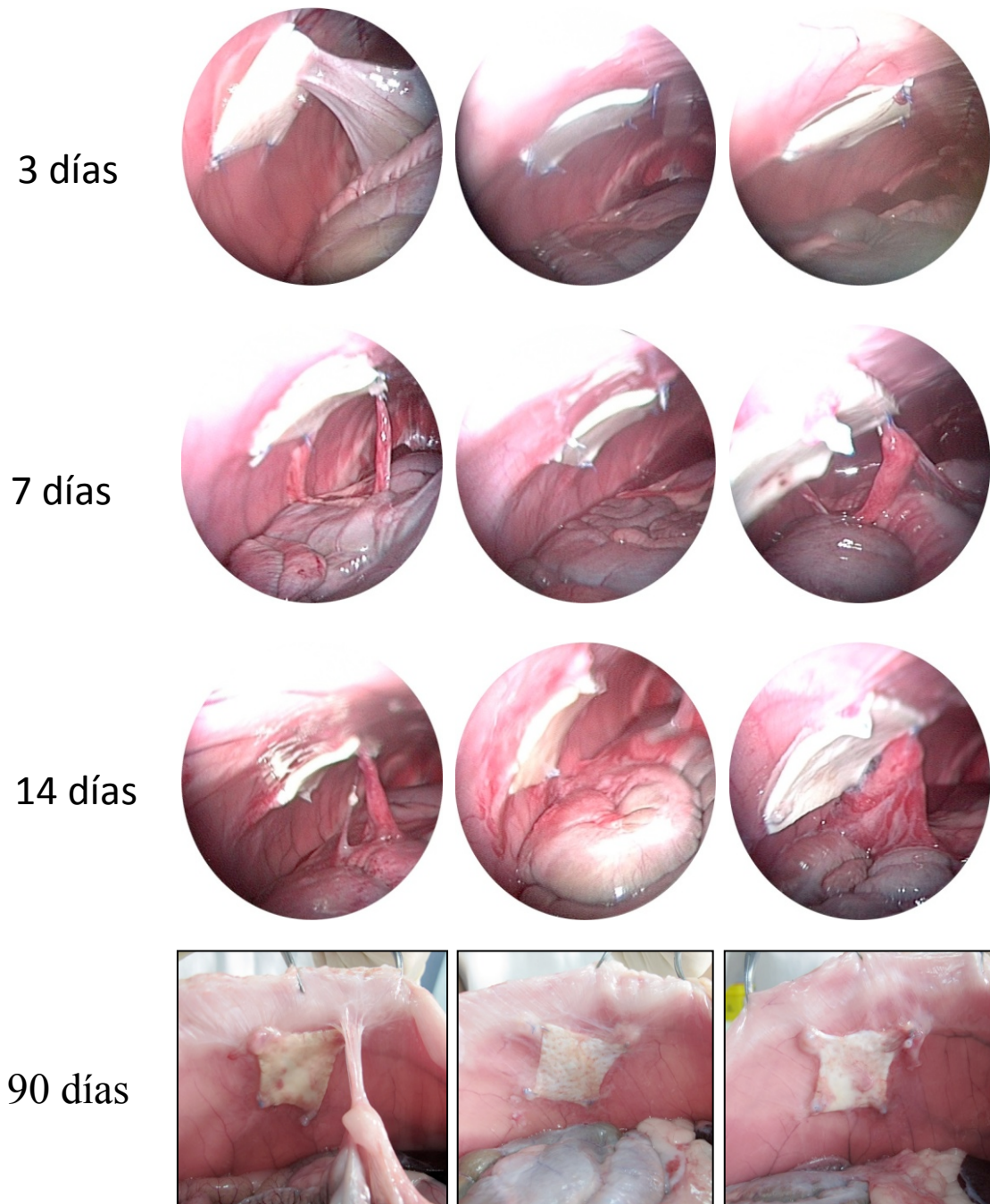


Figura 38: Imágenes laparoscópicas de los animales (4,5 y 6) que forman parte del grupo de implantes de *St* en todos los tiempos de estudio.

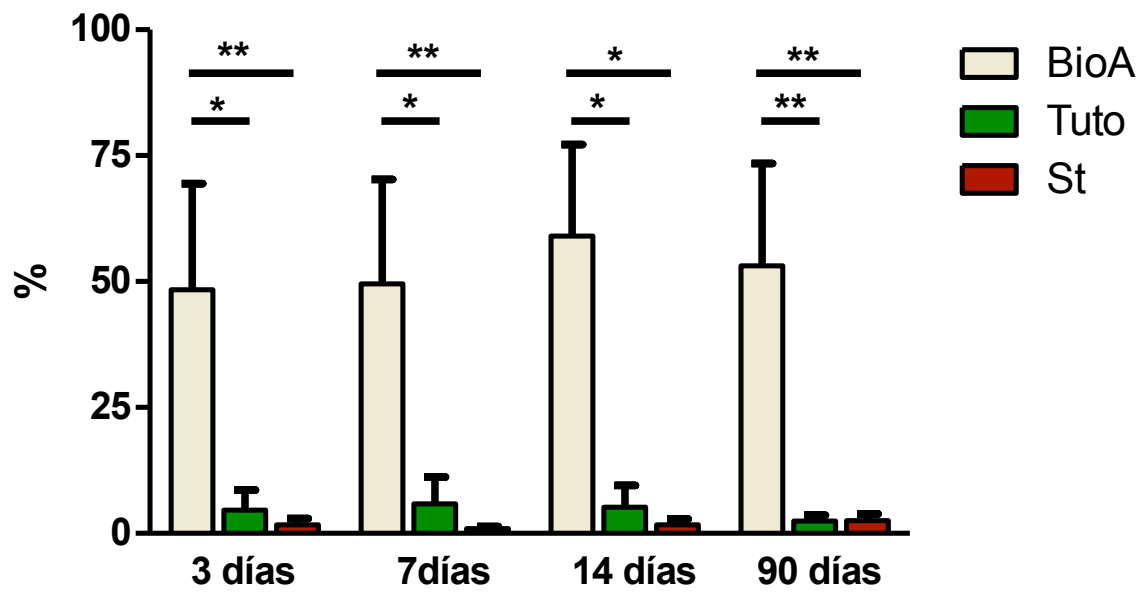


Figura 39: Porcentaje de adherencias obtenido en las diferentes prótesis utilizadas en el estudio a los diferentes tiempos de implante (*; $p < 0.05$; **; $p < 0.01$). BioA: BIO-A[®]; Tuto: Tutomesh[®], St: Strattice[®].

BIO-A®				
	Superficie cubierta por adherencias (%)	Animales con adherencias	Estructuras afectadas	Grado adherencias
3 días	48,33±21,16	6/6 (100%)	Epiplon 5/6 Asa intestinal 1/6	Integradas 1/6 Firmes 5/6
7 días	49,50±20,78	5/6 (83%)	Epiplon 5/5	Laxa 1/5 Firmes 5/5
14 días	59,02±18,18	5/6 (83%)	Epiplon 5/5	Laxa 1/5 Firmes 5/5
90 días	53,16±20,27	5/6 (83%)	Epiplon 5/5	Laxas 2/5 Firmes 5/5

Tabla VII: Porcentaje de superficie cubierta por adherencias (%), animales y estructuras afectadas y consistencia de las mismas, en los animales implantados con **BIO-A®** a los 3, 7, 14 y 90 días.

Tutomesh®				
	Superficie cubierta por adherencias (%)	Animales con adherencias	Estructuras afectadas	Grado adherencias
3 días	4,63±3,97	5/6 (83%)	Epiplon 5/5	Laxas 2/5 Firmes 5/5
7 días	3,84±5,39	4/6 (66,6%)	Epiplon 4/4	Laxas 1/4 Firmes 4/4
14 días	5,20±4,30	4/6 (66,6%)	Epiplon 4/4	Laxas 1/4 Firmes 4/4
90 días	2,44±1,15	3/6 (50%)	Epiplon 3/3	Laxas 1/4 Firmes 4/4

Tabla VIII: Porcentaje de superficie cubierta por adherencias (%), animales y estructuras afectadas y consistencia de las mismas, en los animales implantados con **Tutomesh®** a los 3, 7, 14 y 90 días.

Strattice®				
	Superficie cubierta por adherencias (%)	Animales con adherencias	Estructuras afectadas	Grado adherencias
3 días	1,68±1,25	2/6 (33,33%)	Epiplon 1/2 Asas intestinales 1/2	Laxas 1/2 Firmes 1/2 Integradas 1/2
7 días	0,94±0,43	3/6 (50%)	Epiplon 3/3	Firmes 3/3
14 días	1,69±1,16	3/6 (50%)	Epiplon 3/3	Firmes 3/3
90 días	2,56±1,31	3/6 (50%)	Epiplon 3/3	Firmes 3/3

Tabla IX: Porcentaje de superficie cubierta por adherencias (%), animales y estructuras afectadas y consistencia de las mismas, en los animales implantados con **Strattice®** a los 3, 7, 14 y 90 días.

4.1.3 Hallazgos histológicos/morfológicos

4.1.3.1 BIO-A®

La microscopía óptica de las muestras de BioA del modelo intraperitoneal mostraron a los 90 días de implante como las fibras sintéticas protésicas se encontraban totalmente englobadas en un tejido conjuntivo laxo donde se podía observar abundante reacción inflamatoria, con gran número de células blancas y células gigantes de cuerpo extraño que envuelvían y rodeaban cada uno de los filamentos de la prótesis, siendo la zona que ocupa la prótesis difícilmente distinguible (*Figura 40 A y B*).

Se observó una considerable degradación protésica de las fibras del copolímero de ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno, que se traduce en una malla de fibras menos homogénea que antes de su implante. Se pudo apreciar como algunas fibras remanentes quedaban agrupadas en forma de islotes en el tejido conectivo y separadas por grandes haces de fibras de colágeno de la matriz extracelular neoformada. La tinción con rojo Sirio puso de manifiesto que el componente fibrilar de la matriz extracelular entre las fibras sintéticas es principalmente colágeno inmaduro (tipo III), en color amarillo, mientras que en zonas más cercanas al tejido muscular y en las zonas de tejido conjuntivo que rodean los grupos de fibras remanentes de la malla, el colágeno más abundante era el de tipo I, colágeno maduro, teñido de color rojo con la tinción de rojo sirio (*Figura 40 F*).

La microscopia electrónica de barrido mostró como la zona de implante protésico estaba totalmente recubierta por un mesotelio continuo, estable de aspecto normal en las zonas libres de adherencias (*Figura 40 C y D*).

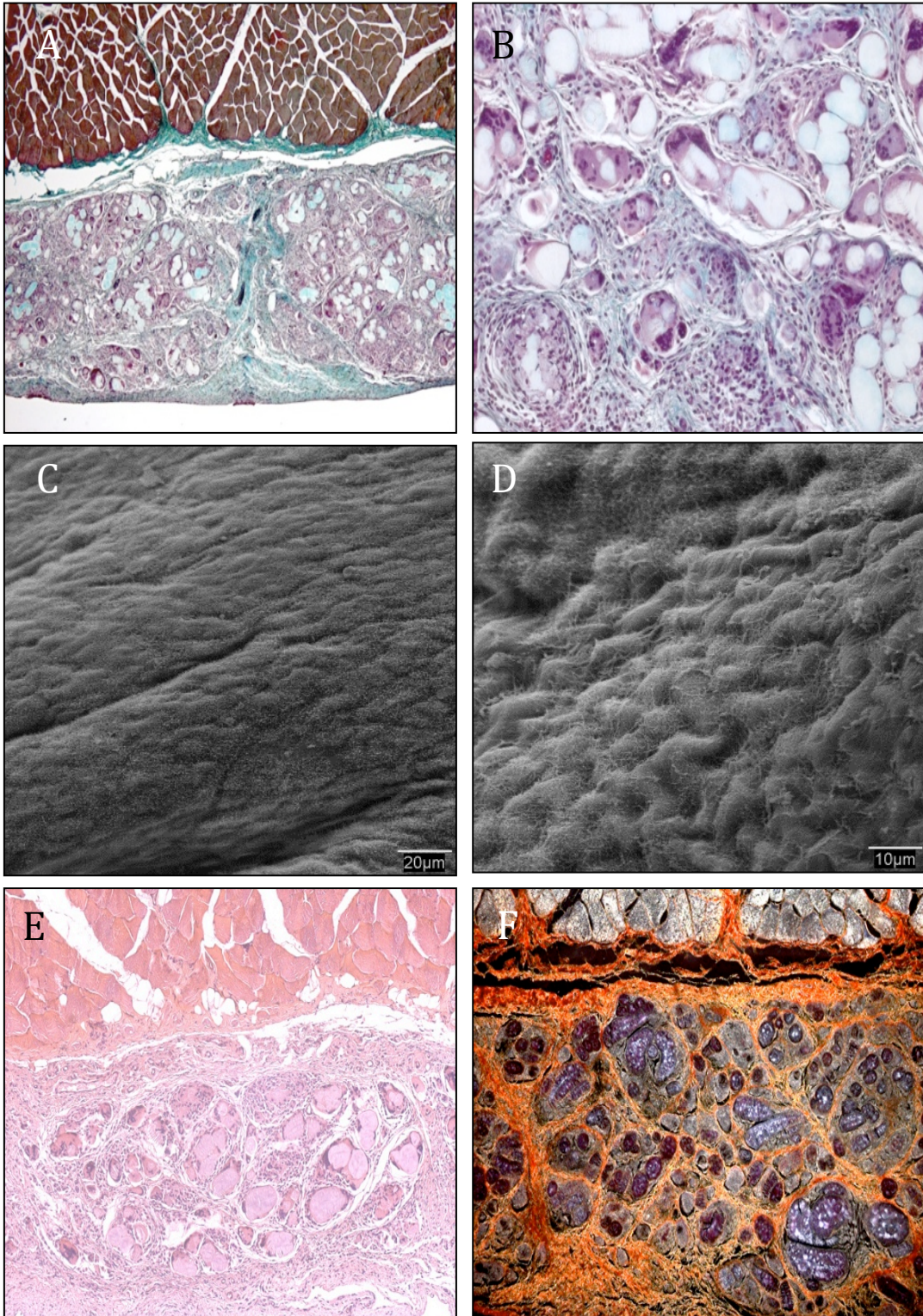


Figura 40: Imágenes microscópicas de la prótesis **BIO-A®** a los 90 días postimplante en el modelo intraperitoneal. Tinción tricrómico de Masson (50x) y (100x) (A y B). Microscopía electrónica de barrido (500x) (C) y (1000x) (C y D). Tinción hematoxilina-eosina (100x) (E). Tinción de rojo sirio (100x) (F).

4.1.3.2 Tutomesh®

Tras los tres meses de implante intraperitoneal con Tuto, la microscopía óptica mostró solo pequeños remanentes de la prótesis de colágeno, en zonas específicas. La mayoría del componente colágeno que formaba parte de esta prótesis biológica se había degradado durante el tiempo de implante.

En las zonas donde la prótesis se había absorbido por completo se podía observar la formación de un tejido conjuntivo, rico en fibras de colágeno. En aquellas áreas donde todavía quedaban algunos restos protésicos se pudo apreciar la existencia de células de carácter inflamatorio, macrófagos, células gigantes de cuerpo extraño, formación de granulomas y células con aspecto esponjoso.

La tinción con rojo sirio demostraba la existencia, en el tejido neoformado de la zona de implante, de colágeno principalmente de tipo III. El colágeno maduro, en color rojo, se encontraba en zonas parcheadas heterogéneamente distribuidas (*Figura 41F*).

En todos los implantes de Tuto, se pudo observar una capa mesotelial ininterrumpida con células bastante secretoras. La absorción de la prótesis es rápida ya que a los 90 días post implante hay una pérdida muy notable del grosor inicial.

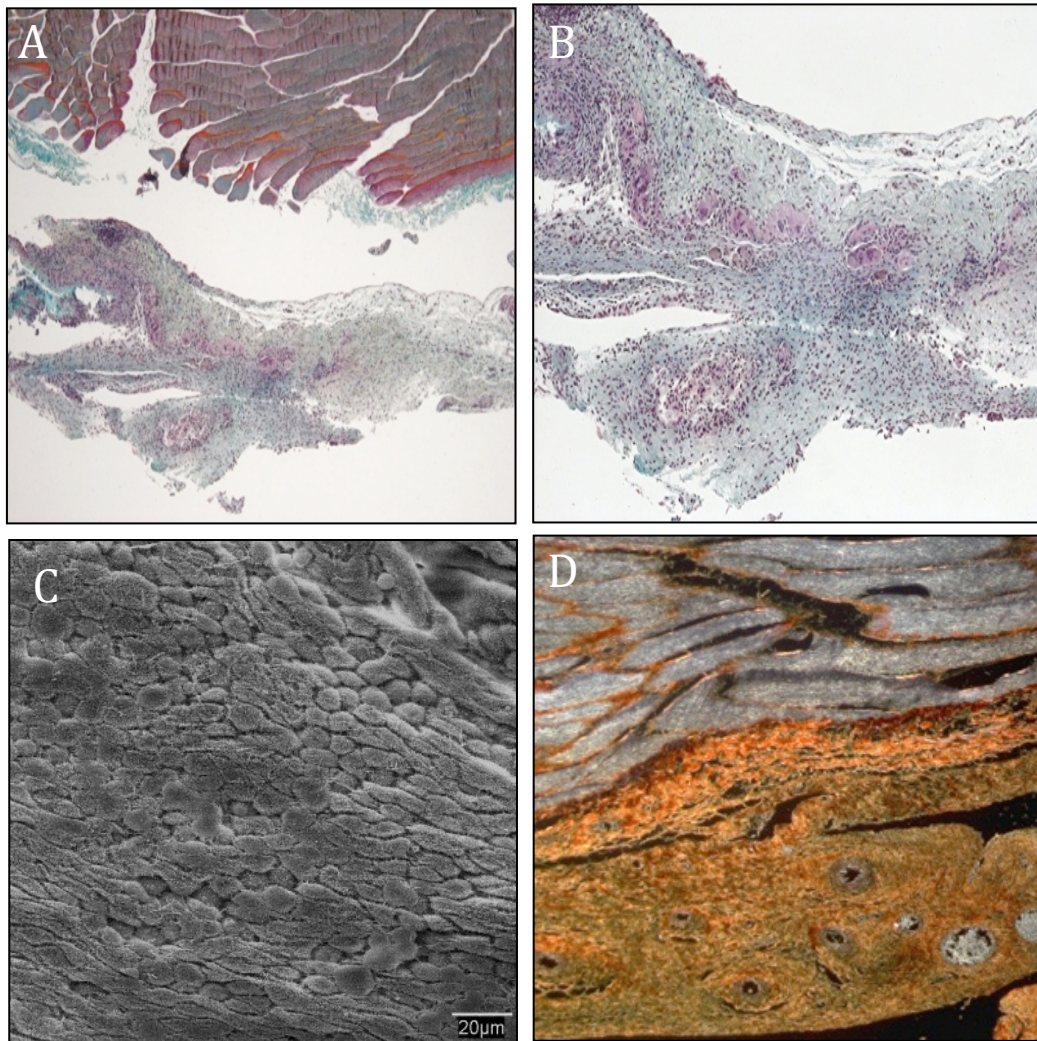


Figura 41: Imágenes microscópicas de la prótesis **Tutomesh®** a los 90 días post implante en el modelo intraperitoneal. Tinción tricrómico de Masson (50x) y (100x) (A y B). Microscopía electrónica de barrido (500x) (C). Tinción de rojo sirio (200x) (D).

4.1.3.3 *Strattice*[®]

En esta segunda prótesis de colágeno, de espesor considerablemente mayor que la anterior, el proceso de degradación no presentaba relevancia significativa. Esta matriz tisular derivada de dermis porcina no había sufrido apenas absorción y se encontraba ocupando prácticamente la totalidad del área de implante.

La malla estaba limitada tanto en su lado, parietal como en el peritoneal, por una capa celular y una cápsula de tejido conjuntivo. En esta cápsula era evidente la existencia de células de carácter inflamatorio. También se podían observar células macrofágicas y fibroblastos. Algunas células penetraban entre los haces de colágeno de la malla, colonizando exclusivamente el tercio más externo del material (*Figura 42 A y B*). La zona interna de la prótesis mantenía su estructura normal previa al implante, principalmente compuesta por colágeno de tipo I según se podía observar con la tinción de rojo sirio (*Figura 42D*).

A pesar de ser una bioprótesis no provista de crosslink no se observaron signos evidentes de degradación y el grosor de la malla antes del implante se mantenía prácticamente igual que a los 90 días postimplante.

La observación a microscopía electrónica de barrido mostraba como la prótesis en su cara peritoneal se encontraba completamente cubierta por mesotelio estable (*Figura 42C*).

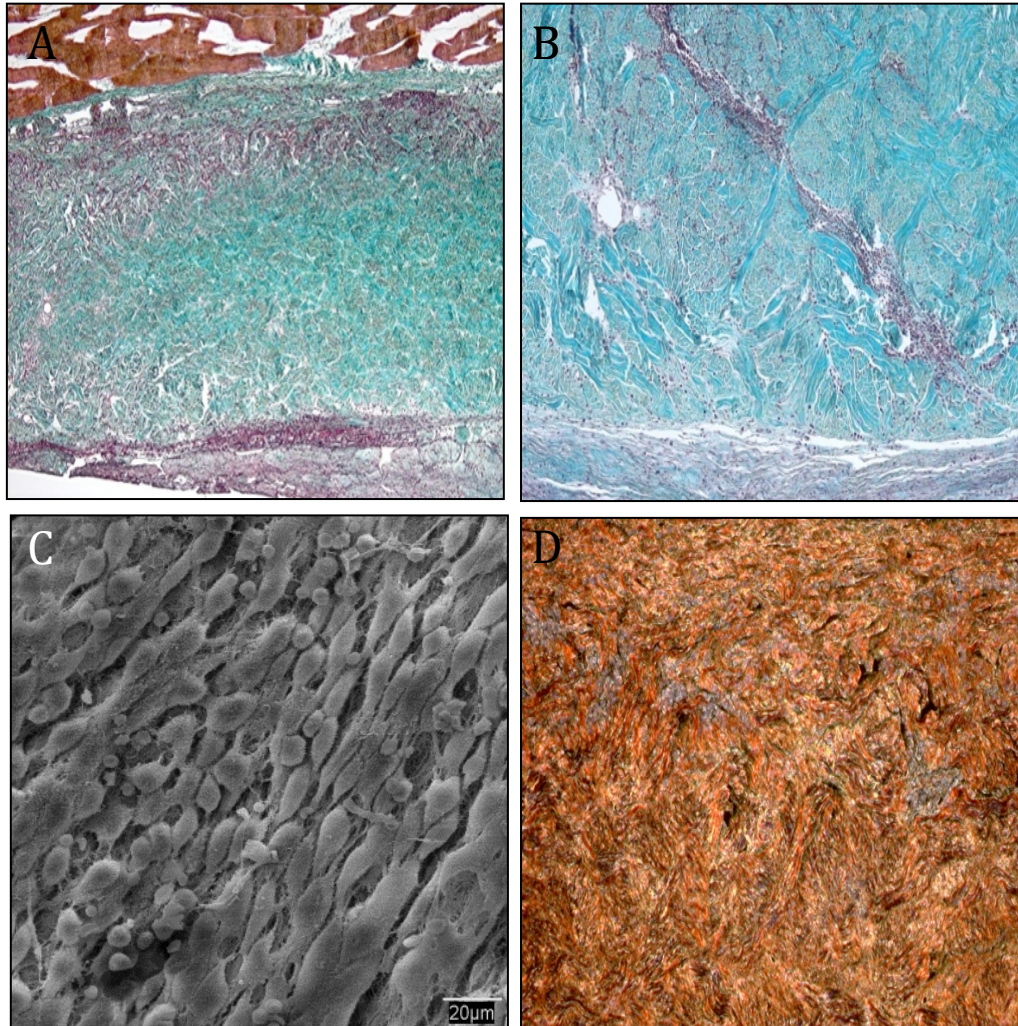


Figura 42: Imágenes microscópicas de la prótesis **Strattice®** a los 90 días postimplante en el modelo intraperitoneal. Tinción tricrómico de Masson (50x) y (100x) (A y B), Microscopía electrónica de barrido (500x) (C). Rojo sirio (200x) (D).

4.1.4 Espesor y biodegradación protésica.

El espesor de la prótesis y la consiguiente absorción de los diferentes componentes de la misma es un factor importante a tener en cuenta a la hora de proceder a la elección de una prótesis u otra según el caso.

De forma general podemos decir que las tres prótesis sufren biodegradación, cada una de ellas de manera muy diferente.

BioA, la prótesis sintética formada por PGA:TMC, mostró al tiempo del sacrificio, tras 90 días de implante, un porcentaje de absorción cercano al 40%, disminuyendo de manera significativa su espesor respecto al estado inicial al tiempo de implante.

Tuto fue la prótesis biológica que mayor degradación sufrió durante el tiempo del estudio. La pérdida de espesor en este caso fue mayor del 80%. Hay que tener en cuenta que esta prótesis no está provista de crosslink, presenta una estructura tipo laminar y un espesor en torno a los 0,5 mm, lo cual va a condicionar de forma importante el proceso de degradación de la misma.

St pese a ser también una prótesis desprovista de crosslink, fue la prótesis que mostró menores valores de absorción, menos del 10%, preservando prácticamente su espesor inicial a los 90 días postimplante. Hay que señalar que el espesor de la misma está en torno a 1,2 mm y es bastante más compacta que el Tuto.

Cuando se realizó el análisis estadístico del espesor protésico tras los 90 días de implante en los tres grupos de estudio, se pudieron objetivar en todos los casos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando cada una de las prótesis era comparada con las otras dos restantes (**Figura 43**).

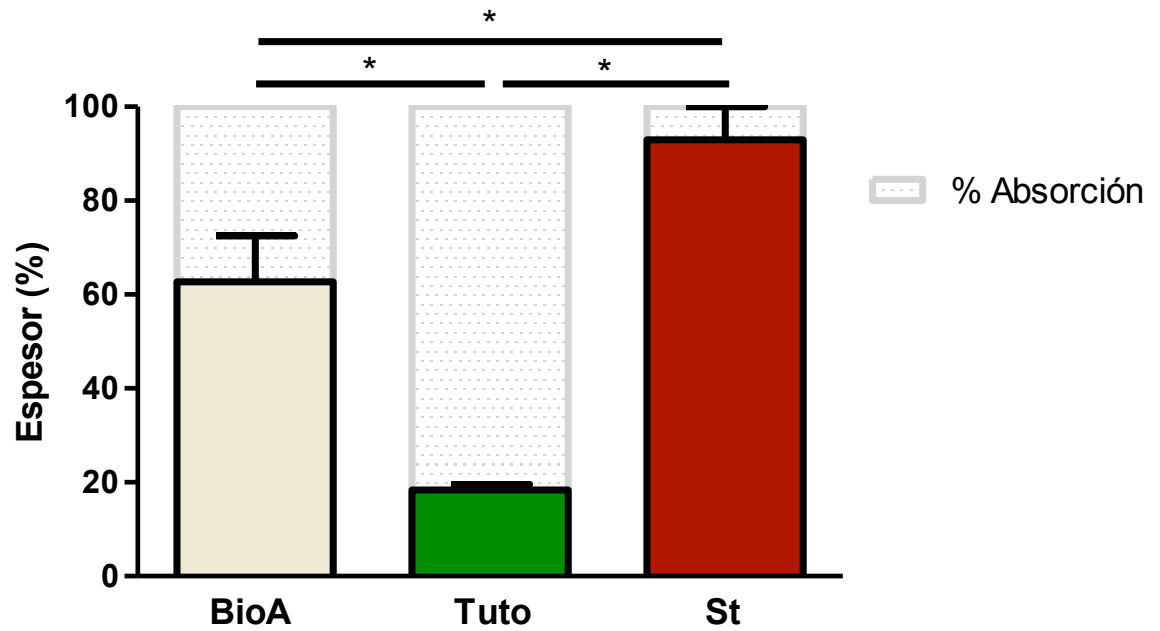


Figura 43: Espesor en (%) de las diferentes prótesis en el modelo intraperitoneal a los 90 días post implante (*; $p < 0,05$). BioA: BIO-A[®]; Tuto: Tutomesh[®], St: Strattice[®].

4.1.5 Estudio inmunohistoquímico de macrófagos.

El número de macrófagos en el modelo quirúrgico intraperitoneal, tras los 90 días de implante, fue significativamente superior ($p < 0,001$) en los implantes de la prótesis de origen sintético, BioA, en comparación con las otras dos prótesis biológicas (*Figura 44*).

En el caso de BioA los macrófagos aparecían rodeando las fibras sintéticas de la prótesis. Además también pudieron ser observados un gran número de células gigantes de reacción a cuerpo extraño, que también aparecían marcadas con el anticuerpo anti-RAM-11.

En los implantes de Tuto las células positivas aparecían rodeando los pequeños restos de material remanente que queda tras la biodegradación de la prótesis. También se observan algunas células marcadas infiltrando el tejido de nueva formación del área del implante.

En el caso de la prótesis biológica de mayor grosor, St, los macrófagos aparecen de forma aislada o en pequeños grupos en zonas capsulares cercanas a la prótesis. También se pudo observar alguna células positiva para RAM-11 de manera puntual infiltrando la prótesis de colágeno en su zona mas externa.

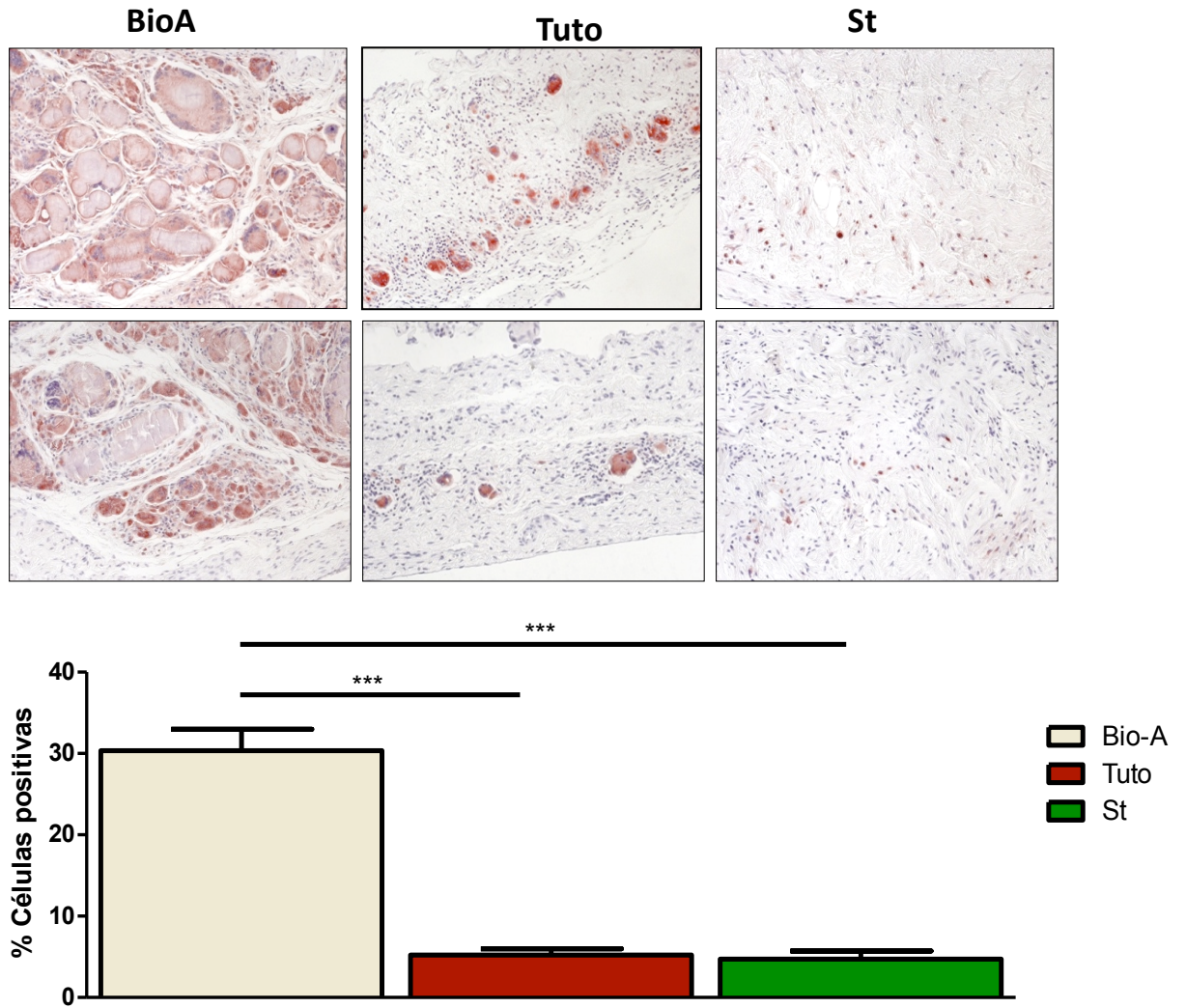


Figura 44: Marcaje inmunohistoquímico con el anticuerpo RAM-11 de macrófagos de conejo en BioA, Tuto y St a 90 días postimplante del modelo intraperitoneal (Arriba).

Porcentaje de células positivas. Los resultados son la media \pm error de la media (Abajo).

***, $p < 0,01$. BioA: BIO-A[®]; Tuto: Tutomesh[®], St: Strattice[®].

4.2 MODELO EXTRAPERITONEAL.

4.2.1 Hallazgos macroscópicos.

No se objetivó mortalidad alguna en ninguno de los animales de los diferentes grupos de estudio de los implantes extraperitoneales.

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

En el grupo del implante extraperitoneal (defecto parcial) una de las complicaciones más frecuentes fue la formación de seroma.

No fue objetivada ninguna infección de herida quirúrgica en ninguno de los animales. Coincidiendo con el sacrificio de los animales no se observaron herniaciones a nivel de las zonas de implantación de la prótesis.

A los 14 días, en los implantes de BioA se observó la formación de seroma en 3 de los 6 implantes (*Tabla X*).

A los 30 días el biomaterial presentó zonas de degradación pero de forma parcheada y afectando sobre todo las zonas más periféricas. A los 90 días, la prótesis BioA, prácticamente había desaparecido siendo esta sustituida por tejido adiposo (*Figura 45*).

No se observó ningún caso de seroma en los implantes con prótesis de tipo *Tuto*. En cuanto a la degradación de la prótesis, en 2 de las muestras se observaron signos de degradación del biomaterial ya a los 14 días después del implante de la misma, causando la desinserción de la misma y de los puntos de anclaje. Este hecho fue mucho más acusado a los 30 días, donde al menos la mitad de las muestras presentaron signos de degradación y/o desinserción del biomaterial.

A los 90 días tras implante de la prótesis de Tuto, la mayoría de los animales presentaron evidencia de una significativa degradación protésica (*Figura 45*).

En los implantes realizados con St, se evidenció la presencia de seroma en 2 de los 6 implantes a los 14 días. A los 30 días solo se registró un seroma en uno de los animales. A diferencia de los otros biomateriales, no se observaron signos de degradación de la prótesis, la superficie cubierta del implante no mostró diferencias significativas con respecto a los tiempos de estudio sucesivos, se mantuvo similar durante todos los tiempos (*Tabla X y Figura 45*).

	BIO-A®	Tutomesh®	Strattice®
Dehiscencias	0	4	0
Seromas	3	0	3

Tabla X. Número de animales con las complicaciones observadas en cada una de las prótesis en el defecto parcial, modelo extraperitoneal.

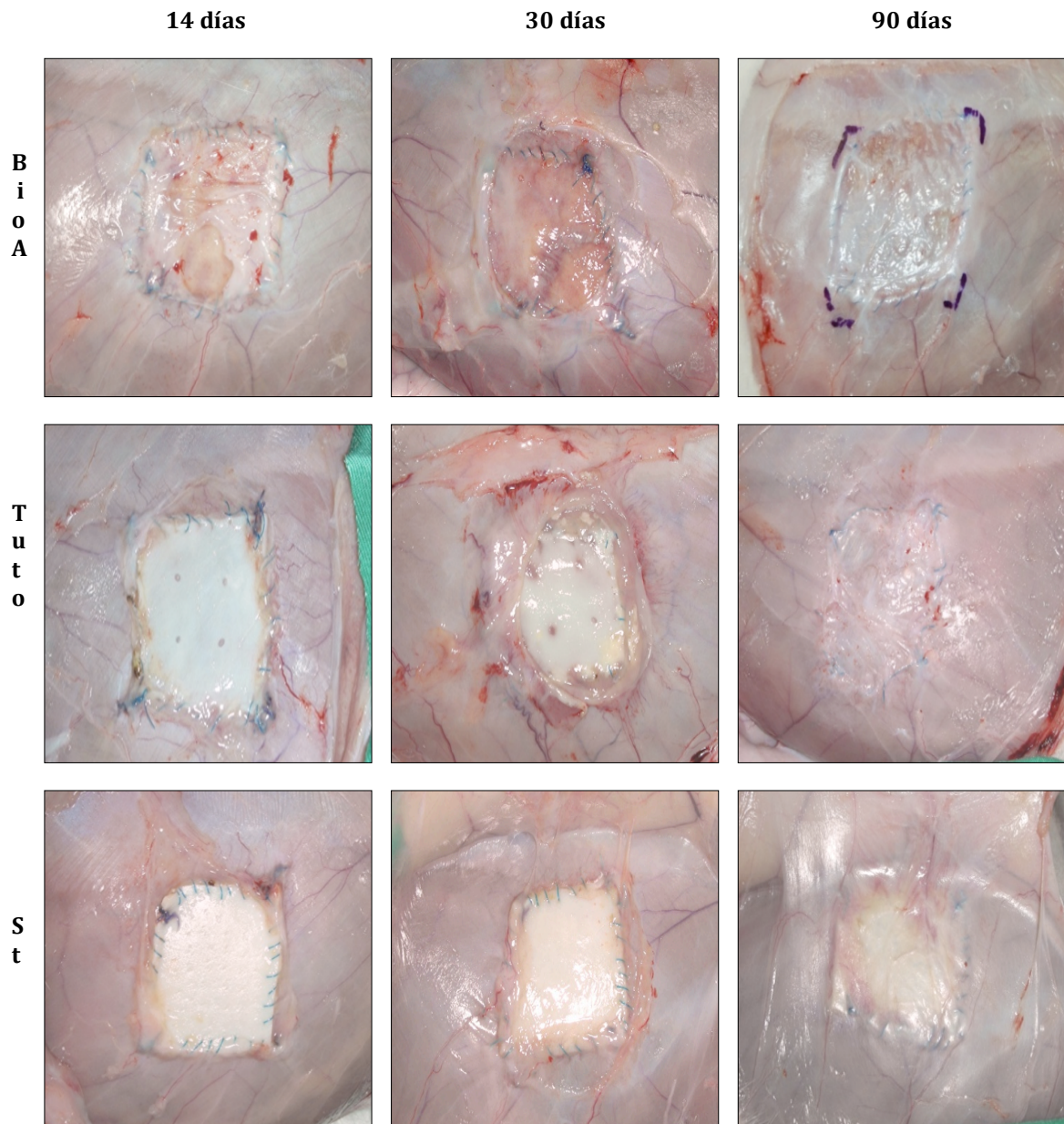


Figura 45: Imágenes macroscópicas de los tres tipos de prótesis (BioA, Tuto y St) en todos los tiempos de estudio. BioA: BIO-A[®]; Tuto: Tutomesh[®], St: Strattice[®].

4.2.2 Hallazgos histológicos.

4.2.2.1 BIO-A®

La prótesis de BioA se caracteriza por estar formada por fibras de un copolímero formado por ácido poliglicólico y carbonato de trimetileno, que forman una malla no trenzada de poros abiertos y altamente interconectados.

Ya a los 14 días postimplante la prótesis de BioA se encontraba totalmente integrada por un tejido conjuntivo de nueva formación. Tanto a los 14 como a los 30 días, los filamentos de la prótesis de BioA se encontraban rodeados de una intensa reacción inflamatoria y tejido conjuntivo laxo acompañado de una intensa actividad angiogénica, siendo evidente en el tejido conectivo que rodea la zona de anclaje, la presencia de pequeños y numerosos vasos sanguíneos (*Figura 46*).

A los 30 días el polímero mostraba indicios del comienzo de su degradación y pérdida de su integridad estructural, el tejido neoformado se iba densificando (*Figura 47*).

A los tres meses, se observó una degradación evidente de los filamentos de la prótesis, estas áreas eran ocupadas por un tejido conjuntivo conformado por grandes haces de fibras colágenas que compartimentaban las áreas de degradación polimérica. Los filamentos aparecían agrietados y rodeados por una intensa respuesta inflamatoria con abundante celularidad, principalmente células gigantes de cuerpo extraño (*Figura 48*).

La expresión de colágeno maduro empezó a observarse incluso a los 14 días del implante, localizándose alrededor de los filamentos de la prótesis. Se mantuvo entre los 30 y 90 días del implante aunque si que se apreció la disminución de la misma de forma progresiva, sobre todo cuando el tejido adiposo comenzaba a sustituir la mayor parte del implante.

La localización del colágeno tipo III también cambió ya que se localizó entre los filamentos de la prótesis en los primeros tiempos de estudio para localizarse más adelante rodeando el tejido adiposo que sustituye la prótesis tras su absorción.

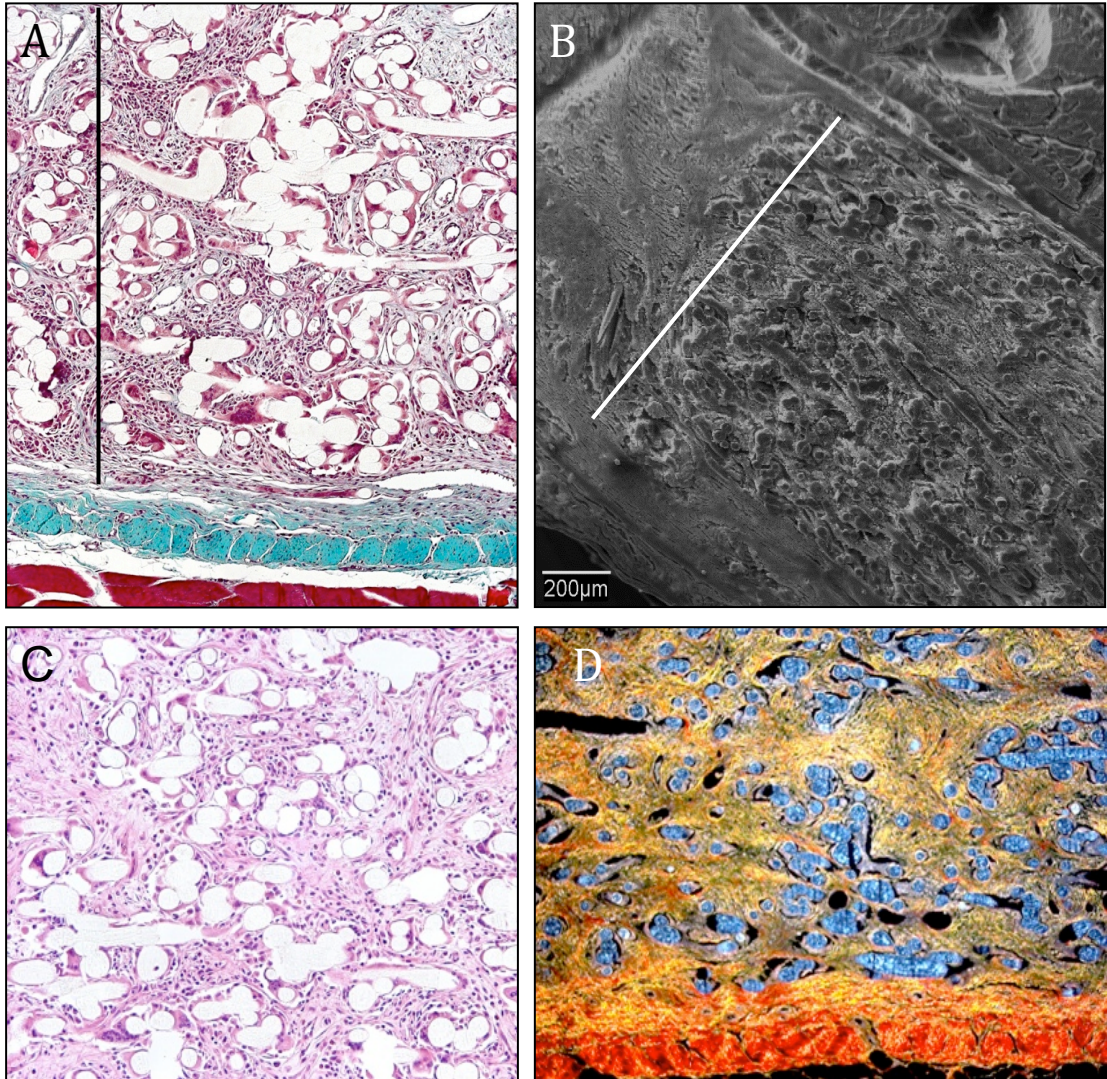


Figura 46: Imágenes microscópicas a los 14 días del implante de la prótesis *BioA*. Tinción tricrómico de masson (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (50x) (B). Tinción hematoxilina-eosina (160x) (C). Rojo sirio (100x) (D).

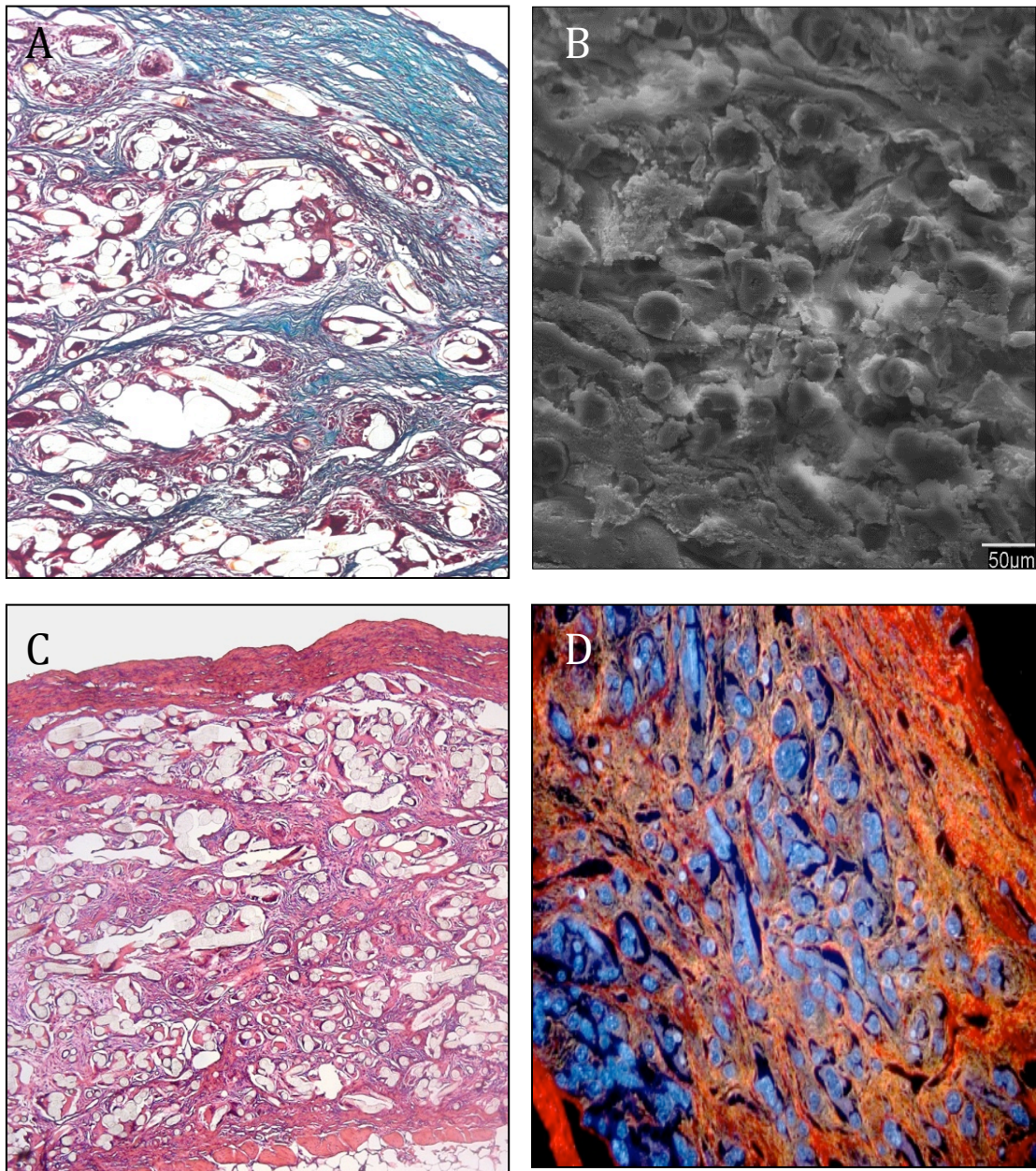


Figura 47: Imágenes microscópicas a los 30 días del implante de la prótesis **BioA**. Tinción tricrómico de Masson (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (200x) (B). Tinción hematoxilina-eosina (50x) (C). Tinción rojo sirio (100x) (D).

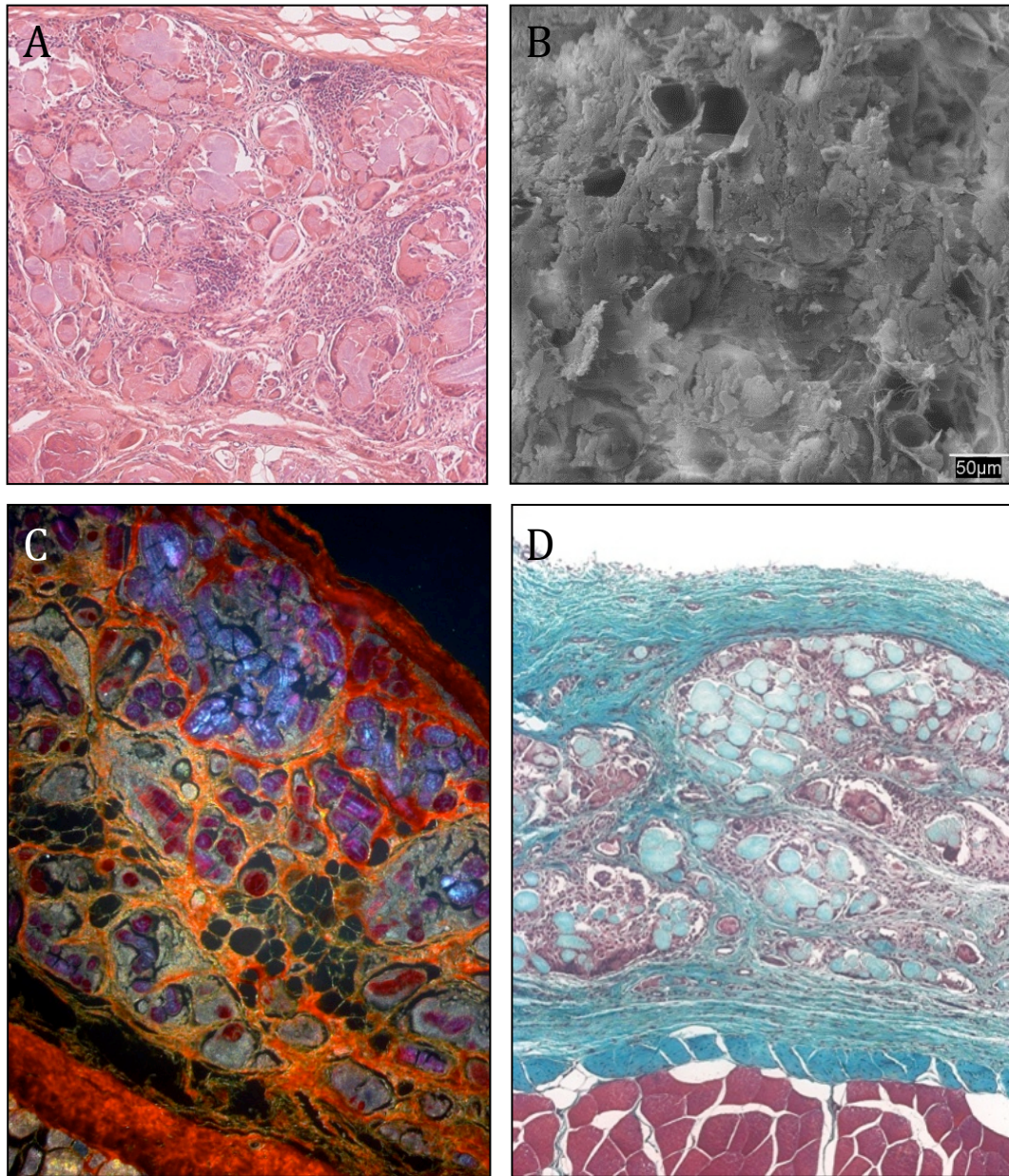


Figura 48: Imágenes microscópicas a los 90 días del implante de la prótesis **BioA**. Hematoxilina-eosina (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (200x) (B). Rojo Sirio (100x) (C). Tricrómico de Masson (100x) (D)

4.2.2.2 Tutomesh®

La prótesis de tipo Tuto se caracteriza por tener una disposición laminar, estando formada por un tejido conjuntivo de colágeno con fibras entrelazadas en tres dimensiones.

A las dos semanas las láminas de la prótesis de Tuto aparecían infiltradas por una pequeña población de células del tejido receptor en todo su espesor (*Figura 49*).

En el tejido adyacente a la prótesis se apreció una moderada respuesta inflamatoria que se incrementaba de forma significativa a los 30 días. Las láminas de la prótesis se encontraban rodeadas de numerosas células blancas, entre las que destacaban células de aspecto macrofágico y polimorfonucleares, predominantemente linfocitos, que colonizaban las láminas de la prótesis biológica de forma masiva (*Figura 50*).

Dicha respuesta inflamatoria se redujo de forma importante a los 90 días postimplante, apreciándose una degradación casi total de la prótesis y disminución del grosor de la misma. A este tiempo de estudio también se pudo observar una gran infiltración de tejido adiposo en la zona inicial del implante protésico (*Figura 51*).

La intensidad del colágeno I es mucho más intensa en los primeros tiempos de estudio aunque posteriormente sufre una disminución paulatina. Si la comparamos con la expresión del colágeno III, este último es el más predominante.

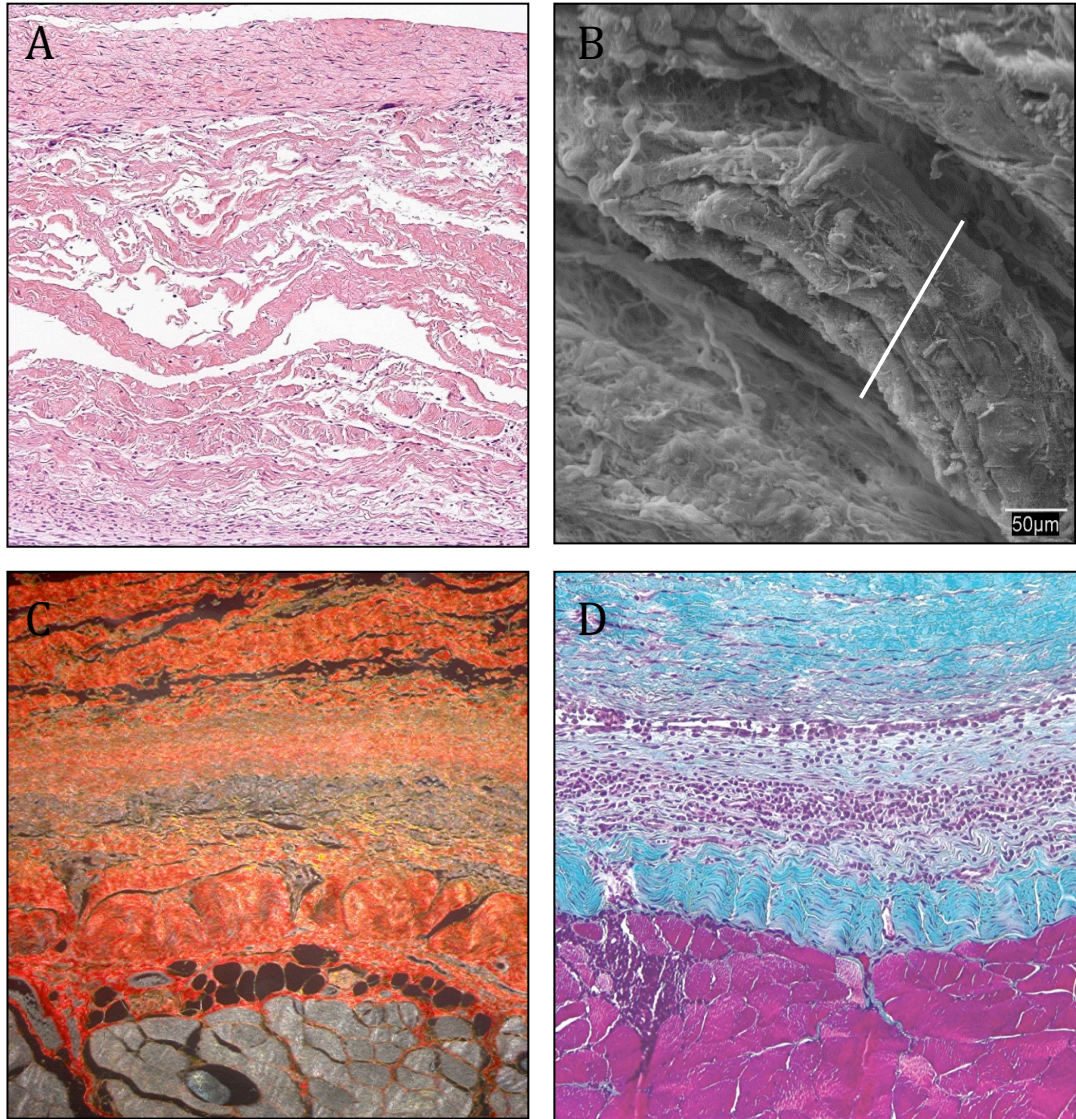


Figura 49: Imágenes microscópicas a los **14 días** del implante de la prótesis **Tuto**. Hematoxilina-eosina (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (200x) (B). Rojo sirio (100x) (C). Tricrómico de masson (160x) (D).

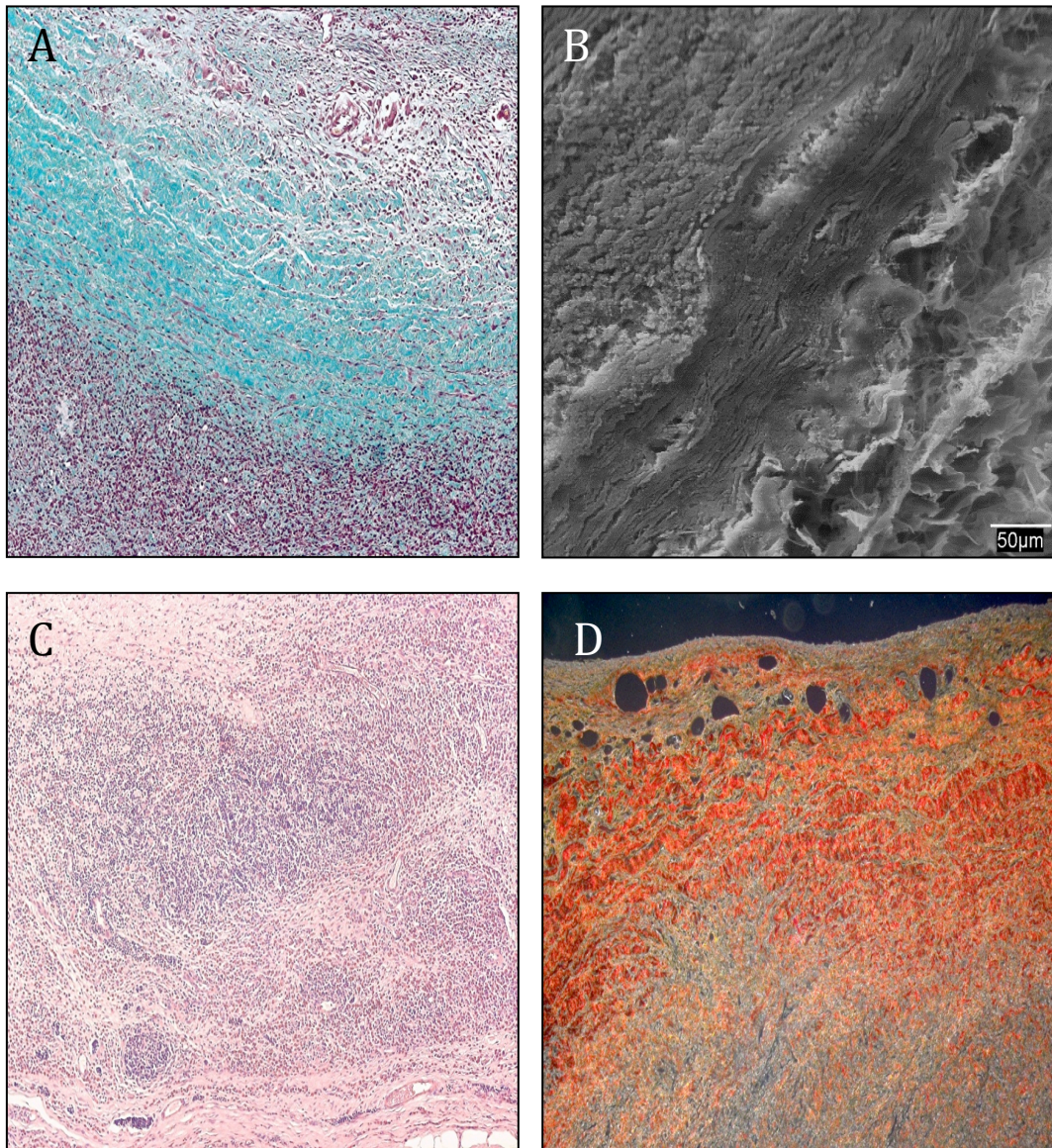


Figura 50: Imágenes microscópicas a los **30 días** del implante de la prótesis de **Tuto**. Tricómico de Masson (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (200x) (B). Hematoxilina-eosina (100x) (C). Rojo sirio (100x) (D).

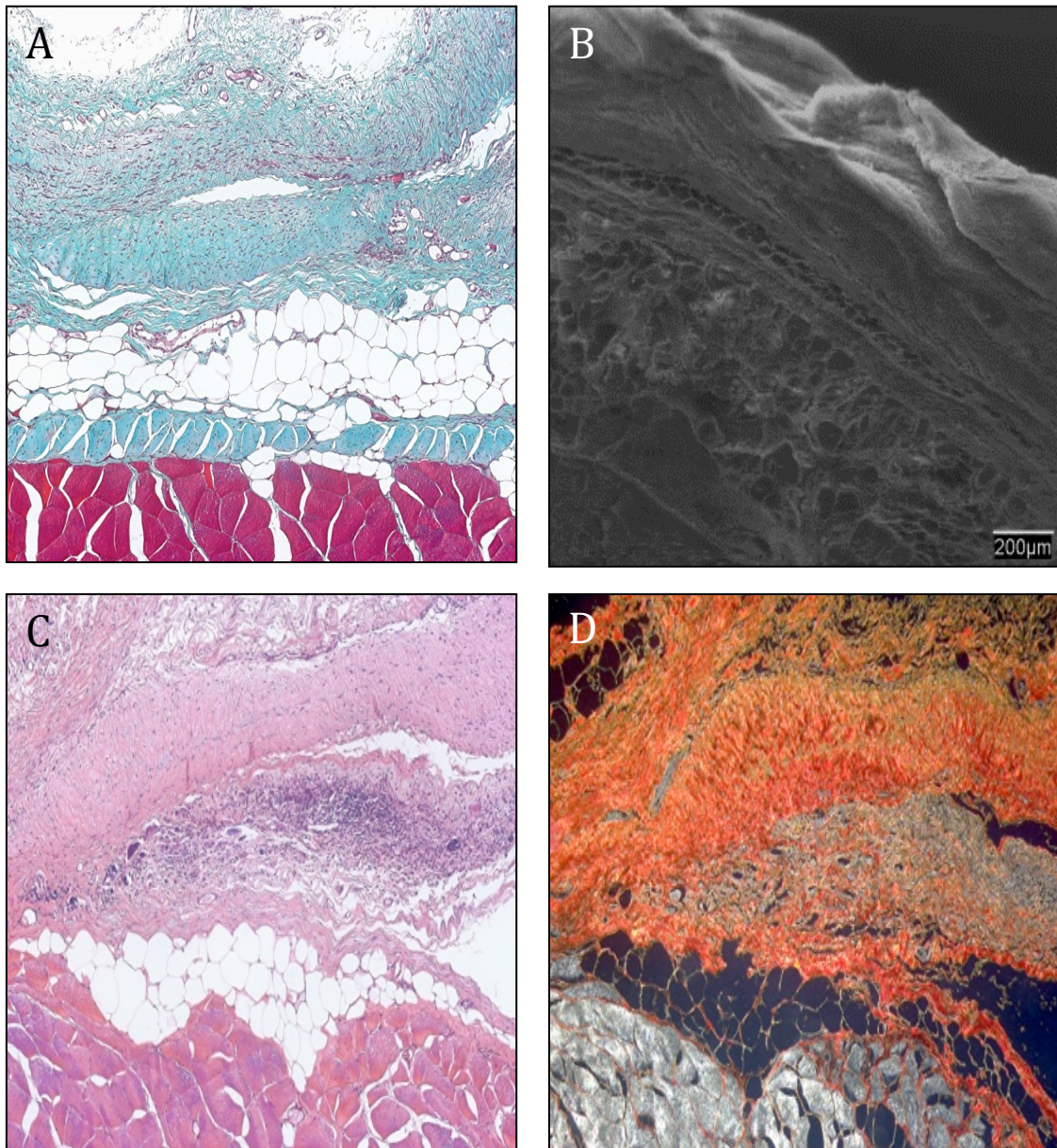


Figura 51: Imágenes microscópicas a los **90 días** del implante de la prótesis de **Tuto**. Tricrómico de Masson (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (50x) (B). Hematoxilina-eosina (100x) (C). Rojo sirio (100x) (D).

4.2.2.3 Strattice®

El implante de St a corto plazo, 14 días, se encontraba rodeado de una cápsula formada por tejido conjuntivo muy vascularizada, acompañado de una intensa reacción inflamatoria. El tejido conjuntivo neoformado y las células inflamatorias colonizaban los tercios inferior y superior de los haces de colágeno que constituyen la bioprótesis. Se pudo observar una respuesta más intensa en las zonas de pequeños poros que aparecen en la estructura del material en comparación con el resto de la prótesis (*Figura 52*).

No se observaron signos evidentes de absorción de la lámina de colágeno a los diferentes tiempos de estudio. A los 30 días postimplante se mantenía la reacción inflamatoria intensa en la cápsula conjuntiva cercana al material protésico. En la zona más alejada se podía observar un tejido conjuntivo menos inflamatorio, con mayor componente colágeno, más denso y ricamente vascularizado (*Figura 53*).

A largo plazo, 90 días, se observó una disminución significativa de la reacción inflamatoria en torno al biomaterial comparada con los tiempos de estudio anteriores y una mayor infiltración celular en la zona protésica que en ningún caso colonizaba la zona interna del biomaterial (*Figura 54*).

La expresión del colágeno I va disminuyendo a lo largo del tiempo, a los 14 días estaba limitada a la capsula de tejido que se forma entre la prótesis y el músculo. No hubo infiltración entre los filamentos de la prótesis en los primeros días postimplante, aunque a los 30 días la infiltración se observaba en algunas zonas del interior de la prótesis que se encontraban invadidas por tejido adiposo de nueva formación.

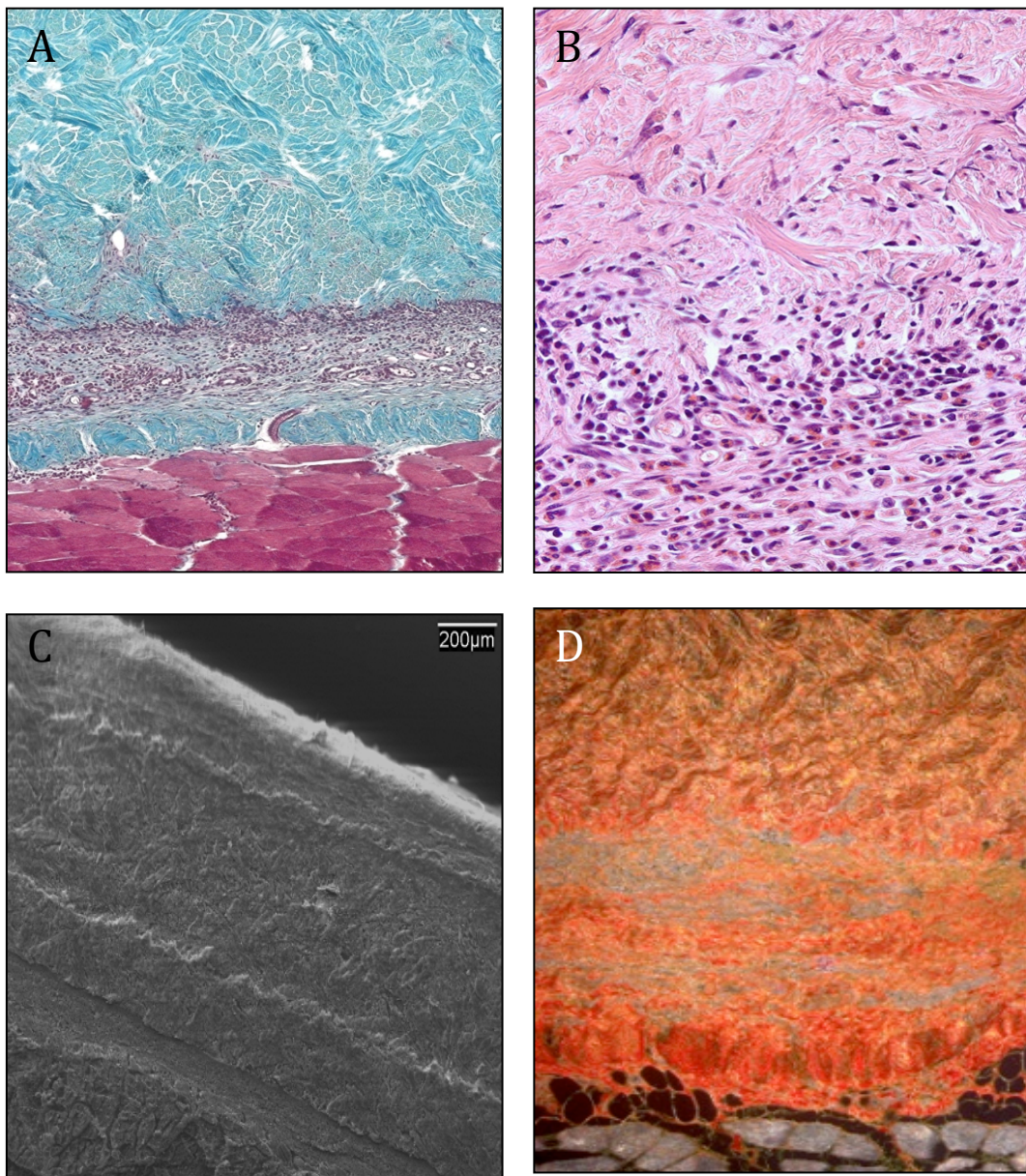


Figura 52: Imágenes microscópicas a los 14 días del implante de la prótesis St. Tricrómico de Masson (100x) (A). Hematoxilina-eosina (100x) (B). Microscopía electrónica de barrido (400x) (C). Rojo Sirio (100x) (D).

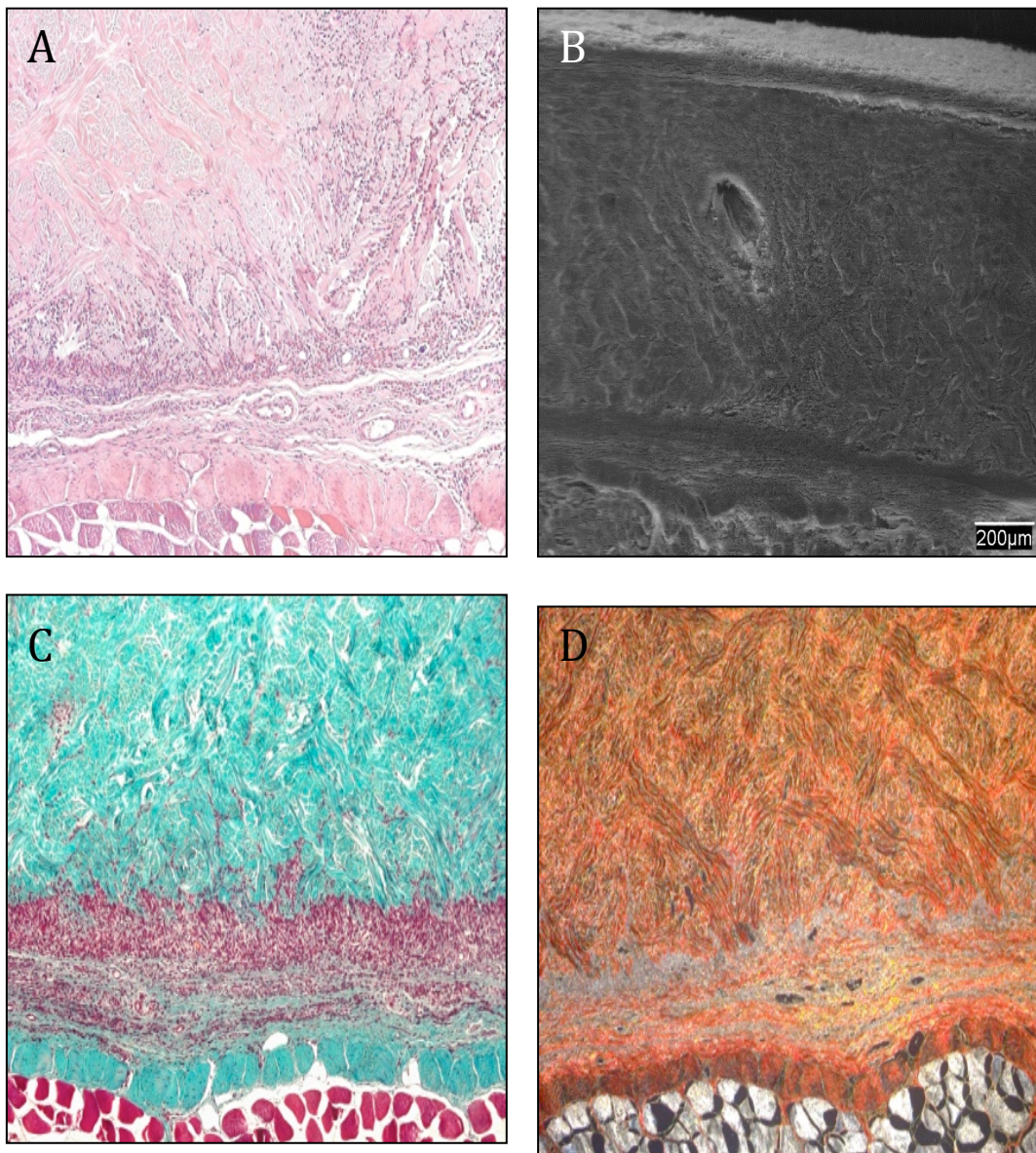


Figura 53: Imágenes microscópicas a los 30 días del implante de la prótesis *St.* Hematoxilina-eosina (100x) (A). Microscopía electrónica de barrido (50x) (B). Tricrómico de Masson (100x) (C). Rojo Sirio (100x) (D).

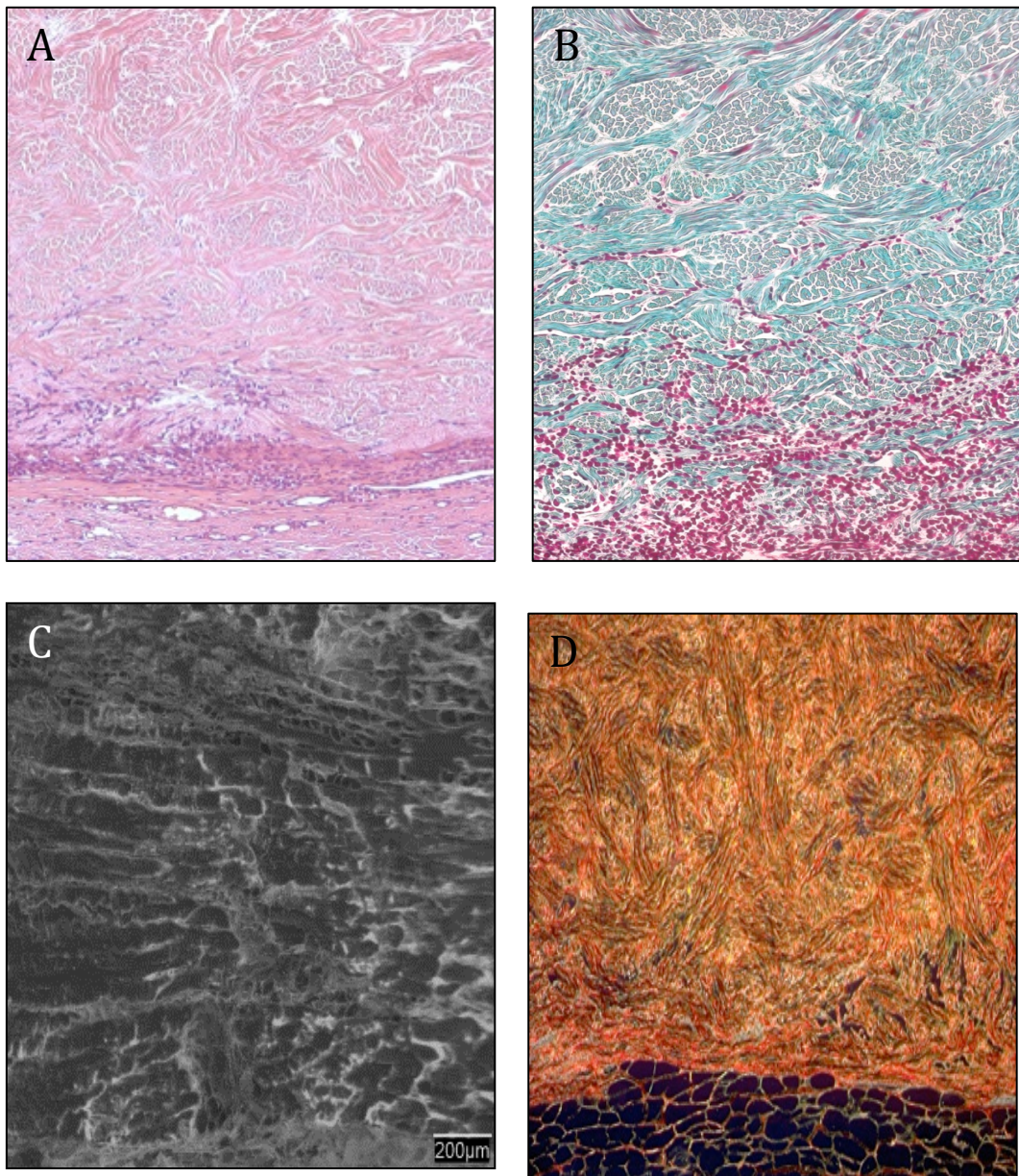


Figura 54: Imágenes microscópicas a los 90 días del implante de la prótesis St. Hematoxilina-eosina (100x) (A). Tricrómico de Masson (200x) (B). Microscopía electrónica de barrido (50x) (C). Rojo sirio (100x) (D).

4.2.3 *Espesor y biodegradación prótesis.*

La característica ideal de las prótesis biológicas absorbibles se basa en una lenta absorción, mientras se incorpora el nuevo tejido de formación que sustituirá la prótesis y ocupará su lugar cuando desaparezca de forma completa.

Tuto y BioA mostraron una absorción muy rápida desde los primeros tiempos de estudio. En el caso de Tuto, la prótesis era imperceptible a los 90 días (*Figura 55 F*), mostrando una degradación casi completa, mayor del 70%, significativamente superior a la de los otros dos implantes ($p < 0,01$) (*Figura 56*).

La absorción de BioA presentó un estadio intermedio entre la rápida degradación del Tuto y la prácticamente nula absorción del St, mostrando valores de más del 40% de absorción en el caso de BioA (*Figura 55 C y I y 56*).

En el caso de St, el comportamiento fue muy diferente, ya que es la prótesis que menores valores de absorción sufrió, significativamente inferior a los otros dos implantes ($p < 0,01$) con un valor inferior al 1,3% a los 90 días, por lo que se mantiene estable durante los tres primeros meses tras el implante, encontrándose de forma casi íntegra a los 90 días tras el implante (*Figura 55 I y 56*).

Se observaron algunas zonas de relajación en la localización del implante, pero solo en los casos de Tuto y BioA, sin causar ningún defecto herniario en ninguno de los animales.

Si comparamos la absorción entre los dos modelos intra y extraperitoneal, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la localización del implante en los implantes de BioA y St. Solamente la absorción de Tuto en el modelo extraperitoneal fue significativamente mayor que la del modelo intraperitoneal ($p < 0,05$) (*Figura 57*).

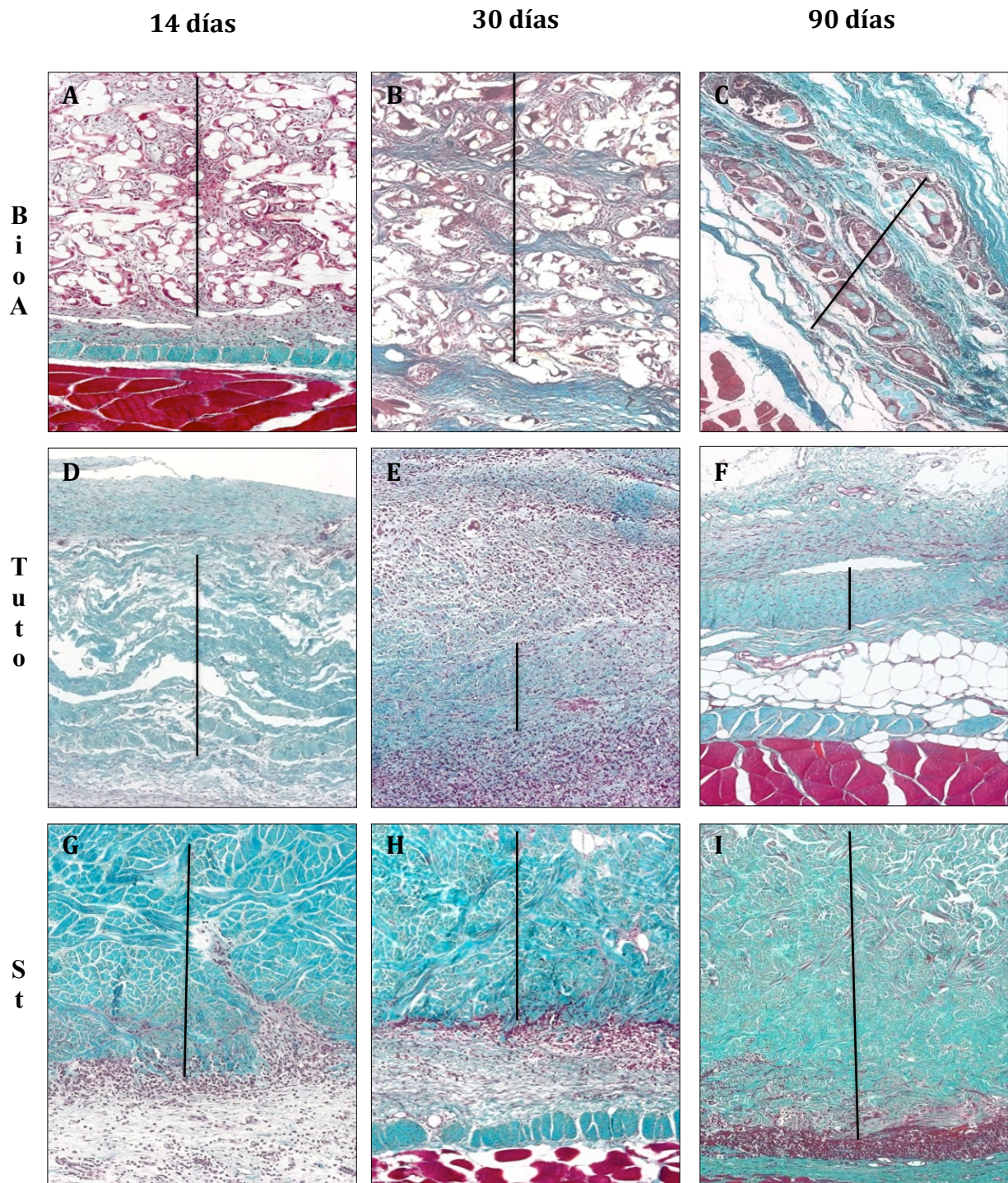


Figura 55: Imágenes microscópicas representativas de la **biodegradación** en el modelo **extraperitoneal** de las tres prótesis en los diferentes tiempos de estudio. La líneas continuas muestran el espesor de las diferentes prótesis.

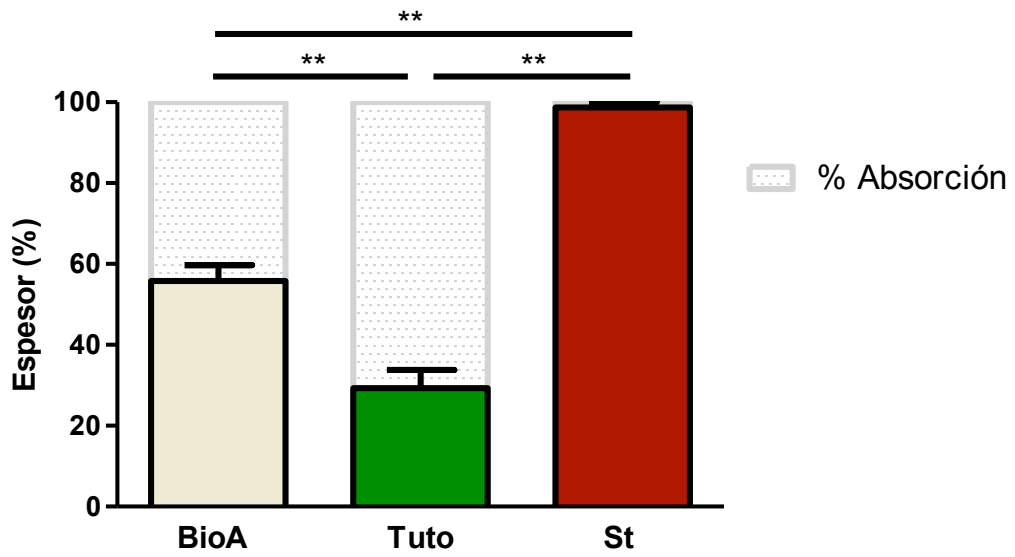


Figura 56: Porcentaje del espesor/absorción de las diferentes protesis a los 90 días del implante extraperitoneal. **, $p < 0,01$.

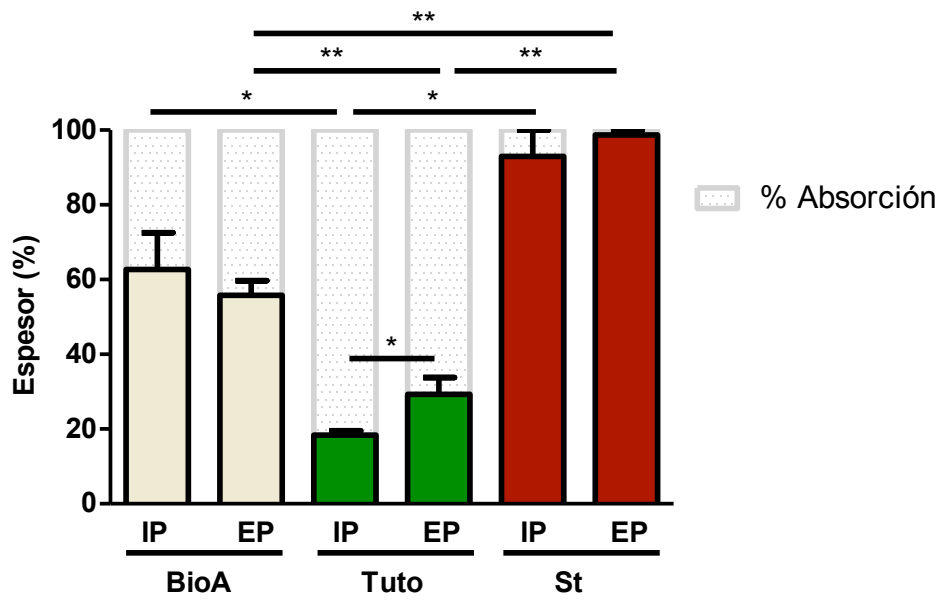


Figura 57: Comparativa de los porcentajes de absorción entre los modelos *intra/extraperitoneal*. *, $p < 0,05$, **, $p < 0,01$.

4.2.4 Análisis inmunohistoquímico de macrófagos

Los dos tipos diferentes de bioprótesis formadas por colágeno, Tuto y St, mostraron una respuesta muy similar en cuanto a la expresión de macrófagos, algo más intensa en los implantes con Tutomesh en todos los tiempos de estudio.

La respuesta macrofágica de BioA fue de manera general más intensa que en el resto de las bioprótesis en los tres tiempos de estudio. St fue la prótesis que menor reacción macrofágica mostró en todos los tiempos de estudio.

La evolución del porcentaje de macrófagos a lo largo del tiempo en los diferentes grupos del estudio se veía disminuida en las prótesis Tuto y St, mientras que en la prótesis sintética BioA el número de células macrofágicas se mantenía muy elevado a 14 días, disminuyendo ligeramente a los 30 y a los 90 días se apreció incluso un ligero aumento de la cantidad de células positivas, algo que diferencia la respuesta de la prótesis sintética BioA del resto de los implantes (*Figura 58*).

Ambas prótesis biológicas presentaron células positivas localizadas de forma predominante en el tejido inflamatorio que se forma entre la prótesis y el músculo receptor, aunque con el tiempo colonizaron el espesor de la prótesis siendo también visibles en el interior de las mismas, ocupando los filamentos que las forman.

4.2.4.1 *BIO-A*[®]

A los 14 días postimplante la mayoría de células macrofágicas se localizaron alrededor de los filamentos sintéticos de la prótesis y ya se pudo apreciar que las células no se encontraban de manera individualizada sino que por el contrario se asociaban en pequeños grupos formando células gigantes de cuerpo extraño repartidas por toda la extensión de la prótesis. Un porcentaje minoritario de esas células, se localizaron en el tejido conjuntivo neoformado alrededor de los diferentes filamentos de la prótesis.

A los 30 días de estudio las células macrofágicas al igual que a los 14 días, se encontraron mayoritariamente en grupos organizados alrededor de los filamentos de la prótesis, distribuidos de una forma similar que a los 14 días previos. La expresión macrofágica se mantuvo más o menos estable.

A largo plazo y en comparación con los tiempos anteriores, las imágenes inmunohistoquímicas mostraron un ligero aumento de expresión con organización muy similar, en grupos distribuidos en toda la extensión del implante (*Figura 58*).

4.2.4.2 *Tutomesh*[®]/*Strattice*[®]

A los 14 días de estudio se pudo observar una cantidad de macrófagos moderada. La distribución de este tipo de células a diferencia del implante de BioA se encontraron de manera individualizada y homogéneamente distribuidas en el tejido de reparación.

Al mes del implante de la misma, se pudo observar un cambio tanto en la cantidad de los macrófagos, como en la distribución, obteniendo una ligera disminución del porcentaje de los macrófagos de forma generalizada con una distribución diferente limitada a áreas mas localizadas de forma individual.

A largo plazo observamos un cambio importante y muy notable siendo la disminución del número de macrófagos respecto a los tiempos de estudio anteriores muy evidente en las imágenes inmunohistoquímicas. El escaso número de macrófagos que persistía se encontraban localizados en el tejido conjuntivo de reparación de manera aislada o formando pequeños grupos.

Como resumen y comparando los diferentes tiempos de estudio de los diferentes tipos de implantes podríamos decir que la prótesis sintética BioA, presentó un porcentaje de células macrofágicas positivas significativamente mayor, con respecto a las prótesis biológicas en todos los tiempos de estudio (excepto con Tuto a los 14 días) y se objetivó una distribución diferente entre los dos grupos, observándose en pequeños grupos en el caso de la prótesis sintética BioA y de forma aislada en las prótesis biológicas, tanto en el caso de St como Tuto. Los macrófagos activos se encontraron principalmente formando células gigantes de cuerpo extraño alrededor de los filamentos absorbibles (*Figuras 58 y 59*).

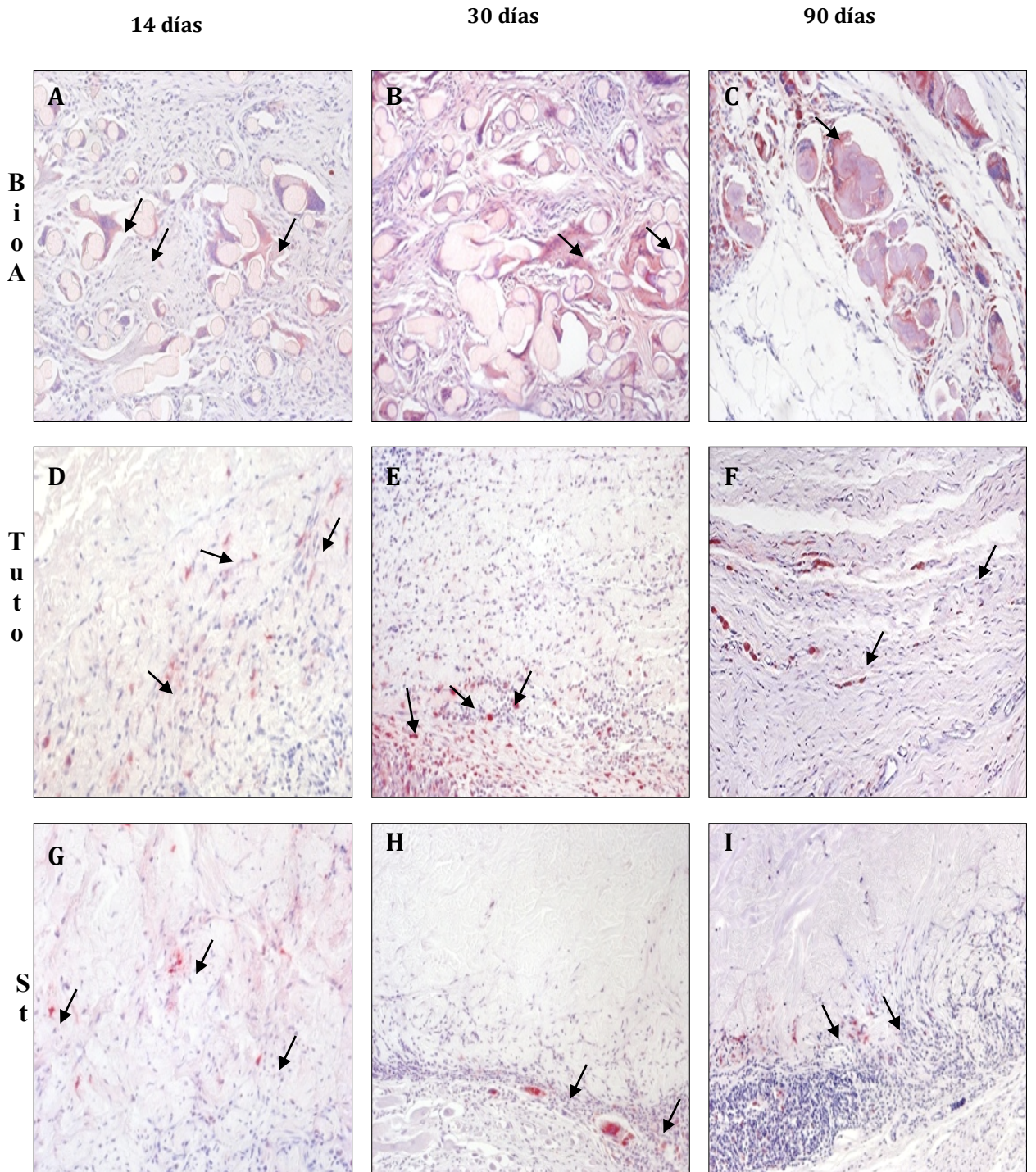


Figura 58: Imágenes de microscopía óptica de la técnica inmunohistoquímica con el anticuerpo RAM-11 para la detección de **macrófagos** (flechas) en los diferentes grupos de estudio. Bio-A (A-C). Tuto (D-F). Strattice (G-I). BioA: BIO-A[®]; Tuto: Tutomesh[®], St: Strattice[®].

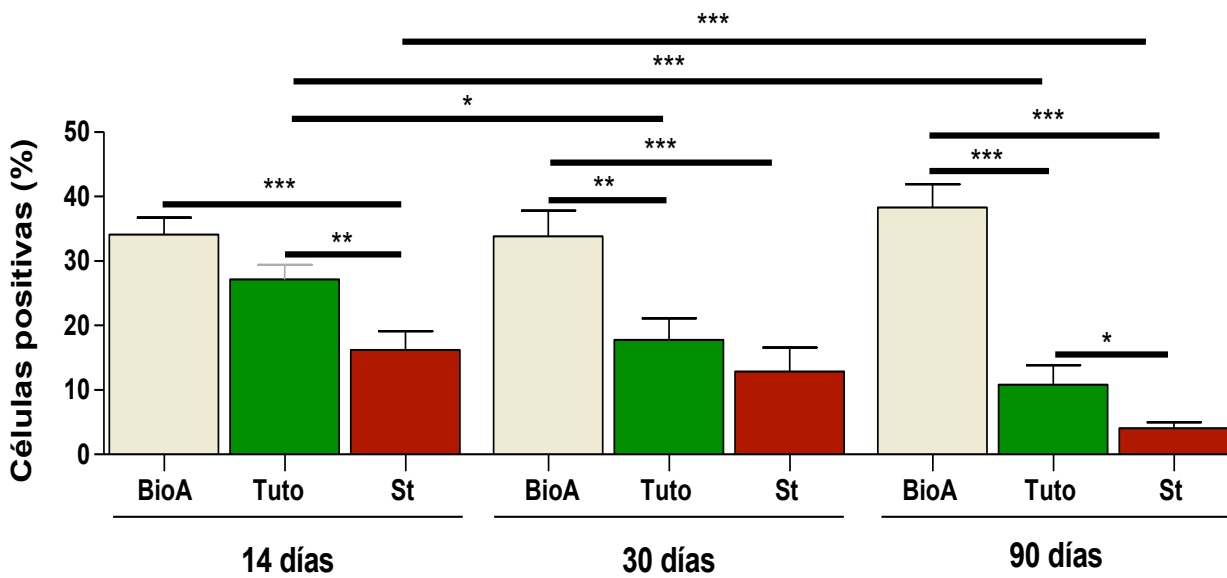


Figura 59: Porcentaje de células positivas para el anticuerpo RAM-11 de macrófagos de conejo en los diferentes grupos y tiempos de estudio. Los resultados son la media \pm error de la media.

*, $p < 0,05$, **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$.

4.2.5 Resistencia biomecánica.

La resistencia a la rotura de los tres tipos de prótesis en los tiempos de estudio más cortos, 14 y 30 días, fue muy similar. Se observó un ligero incremento de la resistencia a la tracción a los 90 días en los tres tipos de prótesis, sin que se observaran diferencias significativas entre ellas.

Tutomesh fue la prótesis que menor resistencia biomecánica presentó a los 90 días post-implante, sin diferencias estadísticas respecto al resto de los grupos.

La resistencia a la rotura a los 90 días postimplante, mostró un aumento no significativo en los implantes de BioA y St respecto a los 14 y 30 días. También aumenta en los implantes de Tuto a los 90 días con respecto a los tiempos previos, de forma significativa versus 14 ($p<0,01$) y 90 días ($p<0,05$) (Figura 60).

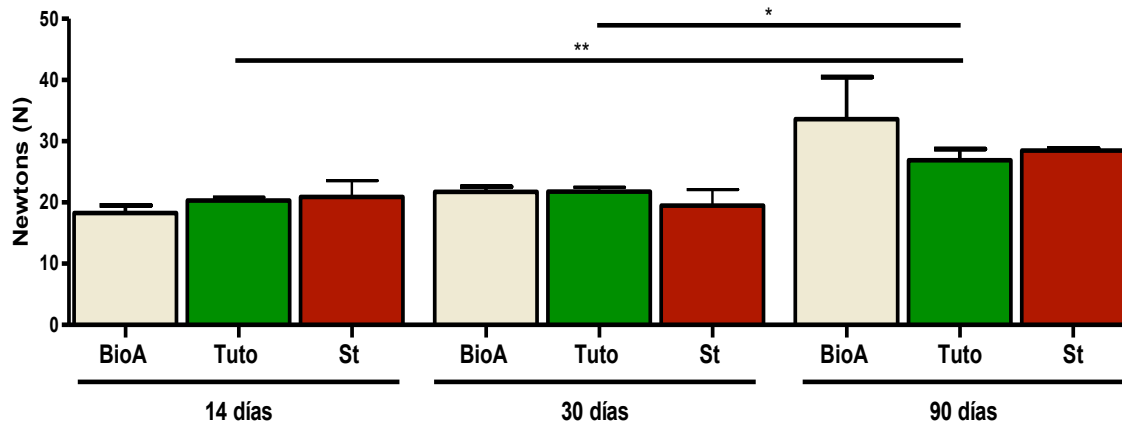
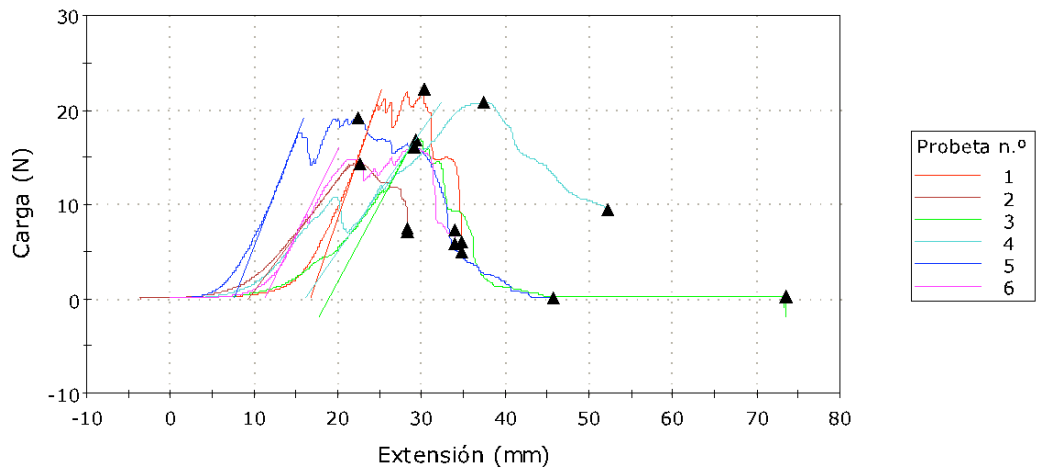


Figura 60: Resistencia biomecánica expresada en Newtons de los diferentes biomateriales, a los 14, 30 y 90 días postimplante. *, $p<0,05$, **, $p<0,01$.

A continuación se muestran los datos y las curvas de carga (N), extensión (mm) de todos los ensayos biomecánicos realizados en cada uno de los diferentes grupos de estudio a los 14, 30 y 90 días tras el implante (*Tablas XI-XIX*).

BIO-A 14 días

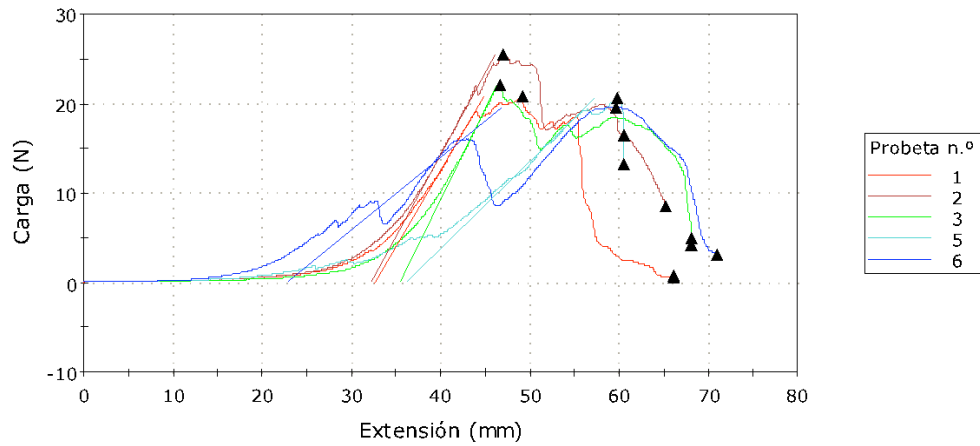


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 12,46	> 2,85	> 35,51	> 52,00	> 647,92	> 3,84	> 0,63
2	> 11,05	> 2,09	> 23,09	> 52,00	> 574,60	> 2,66	> 0,62
3	> 12,89	> 2,21	> 28,49	> 52,00	> 670,28	> 3,06	> 0,59
4	> 13,22	> 2,29	> 30,27	> 52,00	> 687,44	> 2,21	> 0,69
5	> 12,58	> 2,19	> 27,55	> 52,00	> 654,16	> 4,39	> 0,70
6	> 11,75	> 2,31	> 27,14	> 52,00	> 611,00	> 3,51	> 0,59
Máx	13,22	2,85	35,51	52,00	687,44	4,39	0,70
Mín	11,05	2,09	23,09	52,00	574,60	2,21	0,59
Media	12,33	2,32	28,68	52,00	640,90	3,28	0,64
DE	0,79495	0,26972	4,10069	0,00000	41,33755	0,79770	0,04640

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 4,98	> 6,08	> 22,27	58,27
2	> 0,02	> 7,20	> 7,42	> 14,29	43,44
3	> 0,03	> 0,24	> 0,24	> 16,87	56,47
4	> 0,03	> 9,44	> 9,45	> 20,86	72,05
5	> 0,03	> 0,14	> 0,15	> 19,20	43,02
6	> 0,03	> 5,77	> 7,22	> 16,07	55,89
Máx	0,03	9,44	9,45	22,27	72,05
Mín	0,02	0,14	0,15	14,29	43,02
Media	0,03	4,63	5,09	18,26	54,86
DE	0,00368	3,75734	3,94681	3,04201	10,78637

Tabla XI: BioA 14 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

BIO-A 30 días

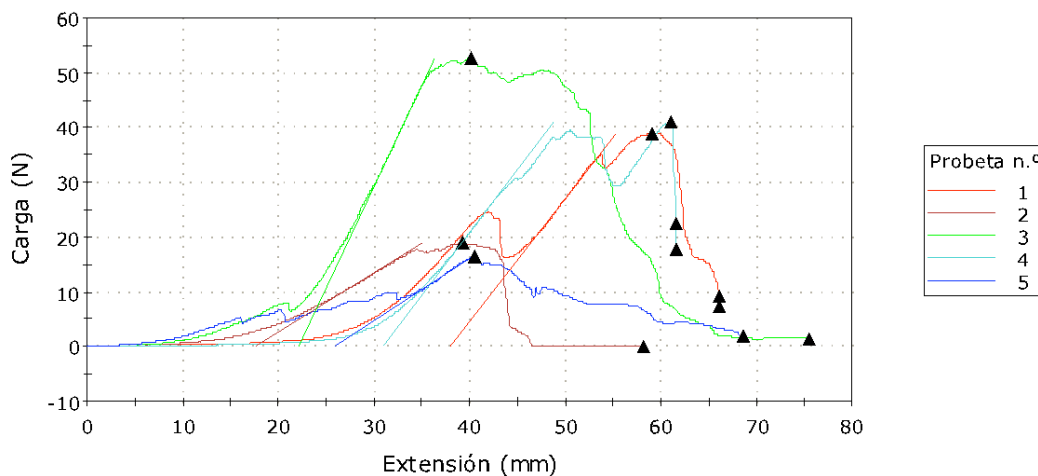


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 14,44	> 1,86	> 26,86	> 52,00	> 750,88	> 3,27	> 0,78
2	> 15,26	> 2,35	> 35,86	> 52,00	> 793,52	> 2,66	> 0,71
3	> 12,97	> 2,22	> 28,79	> 52,00	> 674,44	> 3,66	> 0,77
5	> 15,00	> 2,50	> 37,50	> 52,00	> 780,00	> 1,35	> 0,55
6	> 15,00	> 2,50	> 37,50	> 52,00	> 780,00	> 1,13	> 0,52
Máx	15,26	2,50	37,50	52,00	793,52	3,66	0,78
Mín	12,97	1,86	26,86	52,00	674,44	1,13	0,52
Media	14,53	2,29	33,30	52,00	755,77	2,41	0,67
DE	0,92416	0,26529	5,09024	0,00000	48,05655	1,13135	0,12098

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 0,72	> 0,72	> 20,85	94,62
2	> 0,03	> 8,64	> 8,65	> 25,46	90,52
3	> 0,03	> 4,21	> 4,94	> 22,09	89,87
5	> 0,03	> 13,19	> 16,50	> 20,59	115,19
6	> 0,03	> 3,17	> 3,17	> 19,61	114,62
Máx	0,03	13,19	16,50	25,46	115,19
Mín	0,03	0,72	0,72	19,61	89,87
Media	0,03	5,98	6,80	21,72	100,96
DE	0,00342	4,94401	6,14764	2,27109	12,85884

Tabla XII: BioA 30 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

BIO-A 90 días

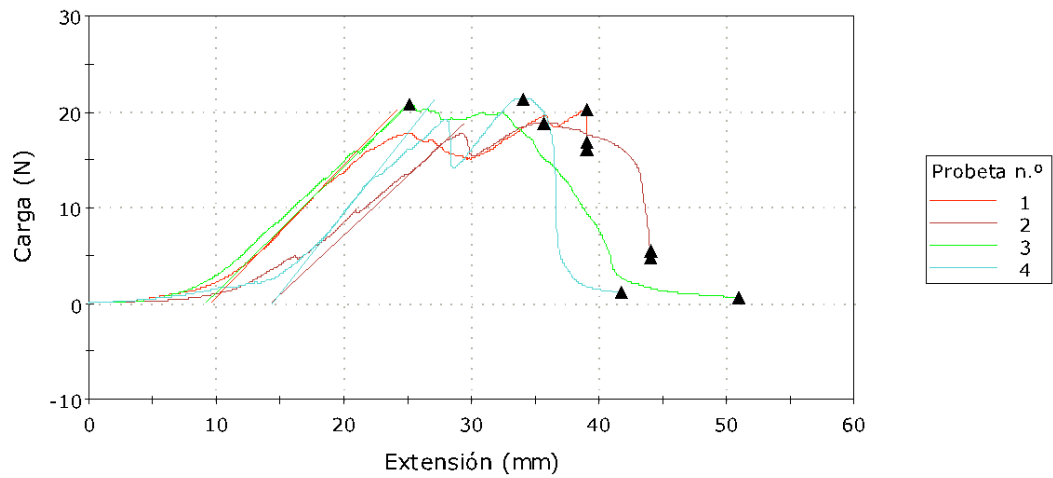


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 18,73	> 2,65	> 49,63	> 52,00	> 973,96	> 2,36	> 0,78
2	> 16,82	> 2,62	> 44,07	> 52,00	> 874,64	> 1,26	> 0,43
3	> 26,53	> 2,97	> 78,79	> 52,00	> 1379,56	> 2,44	> 0,67
4	> 16,90	> 1,75	> 29,58	> 52,00	> 878,80	> 4,05	> 1,38
5	> 15,52	> 2,13	> 33,06	> 52,00	> 807,04	> 1,79	> 0,50
Máx	26,53	2,97	78,79	52,00	1379,56	4,05	1,38
Mín	15,52	1,75	29,58	52,00	807,04	1,26	0,43
Media	18,90	2,42	47,03	52,00	982,80	2,38	0,75
DE	4,41578	0,48175	19,52189	0,00000	229,62078	1,04639	0,37957

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico Absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,04	> 7,42	> 9,32	> 38,88	113,78
2	> 0,02	> 0,14	> 0,14	> 18,87	75,45
3	> 0,04	> 1,48	> 1,48	> 52,66	77,18
4	> 0,05	> 17,81	> 22,56	> 40,95	117,37
5	> 0,02	> 1,87	> 1,87	> 16,56	77,95
Máx	0,05	17,81	22,56	52,66	117,37
Mín	0,02	0,14	0,14	16,56	75,45
Media	0,03	5,74	7,07	33,59	92,35
DE	0,01168	7,29806	9,37236	15,43470	21,26410

Tabla XIII: BioA 90 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

Tutomesh 14 días

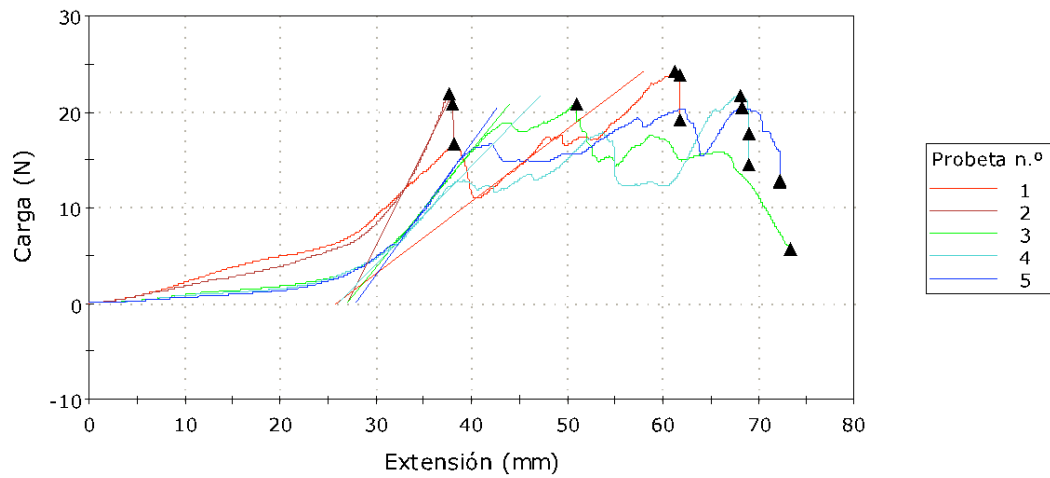


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 14,49	> 2,34	> 33,91	> 52,00	> 753,48	> 2,11	> 0,60
2	> 14,43	> 2,30	> 33,19	> 52,00	> 750,36	> 1,95	> 0,57
3	> 14,74	> 34,90	> 514,43	> 52,00	> 766,48	> 0,13	> 0,04
4	> 13,60	> 2,40	> 32,64	> 52,00	> 707,20	> 2,64	> 0,66
Máx	14,74	34,90	514,43	52,00	766,48	2,64	0,66
Mín	13,60	2,30	32,64	52,00	707,20	0,13	0,04
Media	14,32	10,49	153,54	52,00	744,38	1,71	0,47
DE	0,49521	16,27672	240,59096	0,00000	25,75094	1,09059	0,28559

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 16,11	> 16,85	> 20,20	75,00
2	> 0,03	> 4,79	> 5,45	> 18,84	68,53
3	> 0,03	> 0,59	> 0,59	> 20,75	48,46
4	> 0,03	> 1,18	> 1,18	> 21,44	65,58
Máx	0,03	16,11	16,85	21,44	75,00
Mín	0,03	0,59	0,59	18,84	48,46
Media	0,03	5,67	6,02	20,30	64,39
DE	0,00217	7,20732	7,53934	1,10183	11,32537

Tabla XIV: Tuto 14 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

Tutomesh 30 días

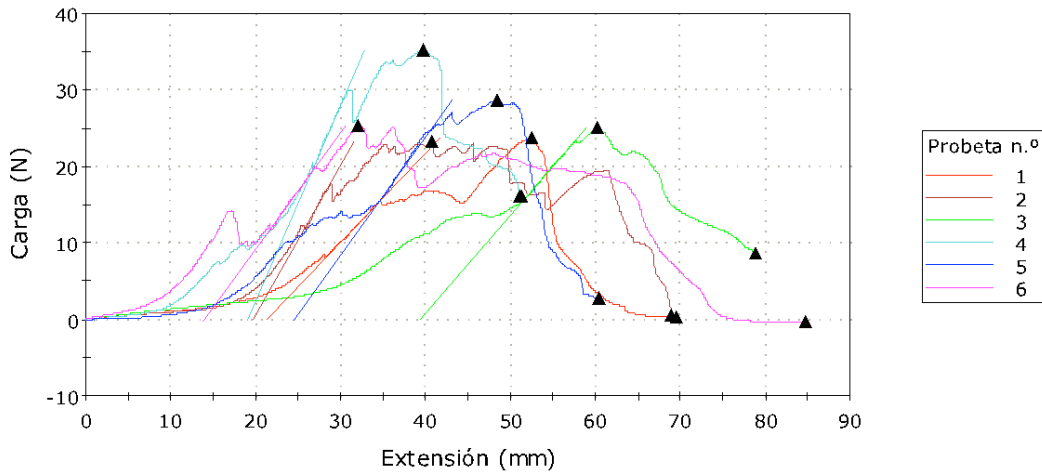


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 14,53	> 3,20	> 46,50	> 52,00	> 755,56	> 0,84	> 0,52
2	> 18,65	> 3,45	> 64,34	> 52,00	> 969,80	> 1,62	> 0,34
3	> 15,00	> 2,50	> 37,50	> 52,00	> 780,00	> 1,69	> 0,55
4	> 16,74	> 3,65	> 61,10	> 52,00	> 870,48	> 0,88	> 0,35
5	> 15,92	> 3,43	> 54,61	> 52,00	> 827,84	> 1,31	> 0,37
Máx	18,65	3,65	64,34	52,00	969,80	1,69	0,55
Mín	14,53	2,50	37,50	52,00	755,56	0,84	0,34
Media	16,17	3,25	52,81	52,00	840,74	1,27	0,43
DE	1,62760	0,44646	10,94562	0,00000	84,63501	0,40150	0,10032

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico Absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 19,17	> 23,84	> 24,22	117,69
2	> 0,02	> 16,76	> 20,86	> 21,91	72,31
3	> 0,03	> 5,63	> 5,64	> 20,74	97,89
4	> 0,02	> 14,56	> 17,73	> 21,68	130,83
5	> 0,02	> 12,73	> 12,94	> 20,40	131,47
Máx	0,03	19,17	23,84	24,22	131,47
Mín	0,02	5,63	5,64	20,40	72,31
Media	0,03	13,77	16,20	21,79	110,04
DE	0,00359	5,14668	7,14945	1,49892	25,10927

Tabla XV: Tuto 30 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

Tutomesh 90 días

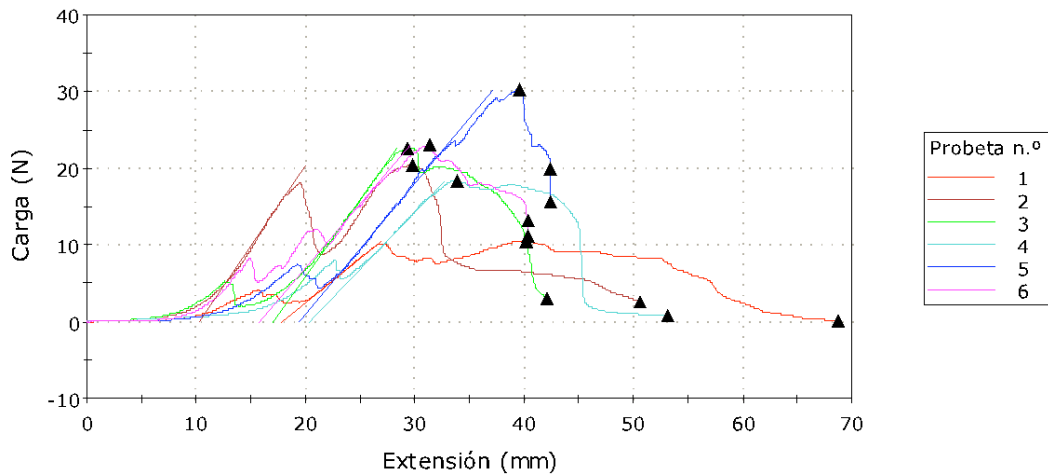


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 14,41	> 3,50	> 50,44	> 52,00	> 749,32	> 1,19	> 0,47
2	> 14,97	> 3,81	> 57,04	> 52,00	> 778,44	> 1,77	> 0,41
3	> 14,67	> 2,84	> 41,66	> 52,00	> 762,84	> 1,60	> 0,60
4	> 18,35	> 3,15	> 57,80	> 52,00	> 954,20	> 2,30	> 0,61
5	> 10,64	> 3,62	> 38,52	> 52,00	> 553,28	> 2,09	> 0,75
6	> 15,86	> 5,25	> 83,27	> 52,00	> 824,72	> 0,95	> 0,30
Máx	18,35	5,25	83,27	52,00	954,20	2,30	0,75
Mín	10,64	2,84	38,52	52,00	553,28	0,95	0,30
Media	14,82	3,70	54,79	52,00	770,47	1,65	0,52
DE	2,49912	0,83701	16,00656	0,00000	129,95409	0,51637	0,15992

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 0,28	> 0,28	> 23,73	101,09
2	> 0,03	> 0,56	> 0,60	> 23,27	78,40
3	> 0,03	> 8,77	> 8,77	> 25,06	115,96
4	> 0,04	> 16,16	> 16,20	> 35,17	76,28
5	> 0,05	> 2,76	> 2,77	> 28,81	93,27
6	> 0,03	< -0,30	< -0,30	> 25,35	61,73
Máx	0,05	16,16	16,20	35,17	115,96
Mín	0,03	-0,30	-0,30	23,27	61,73
Media	0,04	4,71	4,72	26,90	87,79
DE	0,00839	6,53167	6,53856	4,49618	19,49375

Tabla XVI: Tuto 90 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

Strattice 14 días

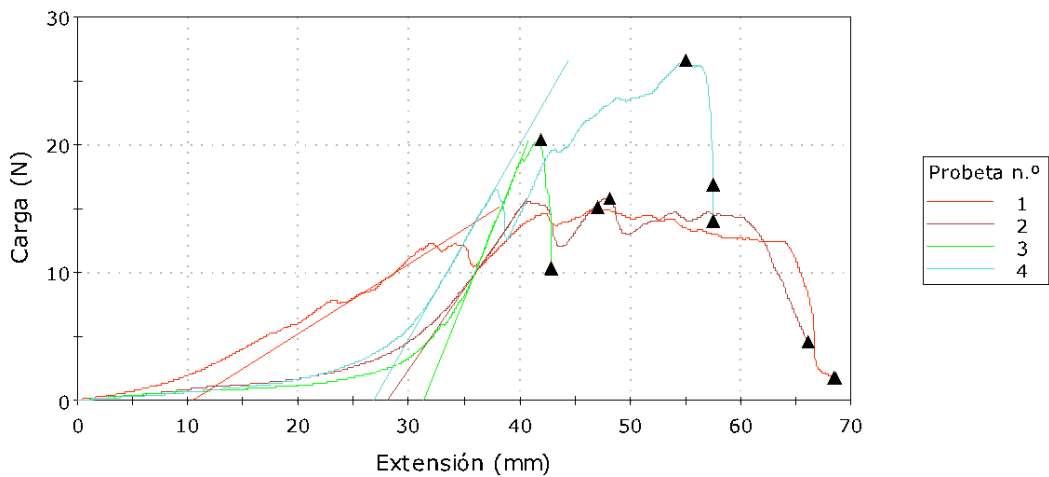


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 15,63	> 2,70	> 42,20	> 52,00	> 812,76	> 1,44	> 0,25
2	> 15,81	> 2,27	> 35,89	> 52,00	> 822,12	> 3,04	> 0,57
3	> 15,49	> 4,16	> 64,44	> 52,00	> 805,48	> 1,61	> 0,35
4	> 13,14	> 3,50	> 45,99	> 52,00	> 683,28	> 1,68	> 0,40
5	> 17,53	> 5,22	> 91,51	> 52,00	> 911,56	> 0,97	> 0,33
6	> 15,00	> 2,50	> 37,50	> 52,00	> 780,00	> 2,30	> 0,61
Máx	17,53	5,22	91,51	52,00	911,56	3,04	0,61
Mín	13,14	2,27	35,89	52,00	683,28	0,97	0,25
Media	15,43	3,39	52,92	52,00	802,53	1,84	0,42
DE	1,41612	1,13811	21,50517	0,00000	73,63807	0,72771	0,14191

	C _{MAX} /SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,01	> 0,21	> 0,21	> 10,59	77,31
2	> 0,02	> 2,62	> 2,64	> 20,38	57,18
3	> 0,03	> 2,99	> 3,01	> 22,62	56,54
4	> 0,03	> 0,74	> 0,74	> 18,38	65,19
5	> 0,03	> 15,63	> 20,00	> 30,40	76,22
6	> 0,03	> 11,14	> 13,26	> 23,00	60,32
Máx	0,03	15,63	20,00	30,40	77,31
Mín	0,01	0,21	0,21	10,59	56,54
Media	0,03	5,55	6,64	20,90	65,46
DE	0,00694	6,31946	8,09521	6,48725	9,28172

Tabla XVII: St 14 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

Strattice 30 días

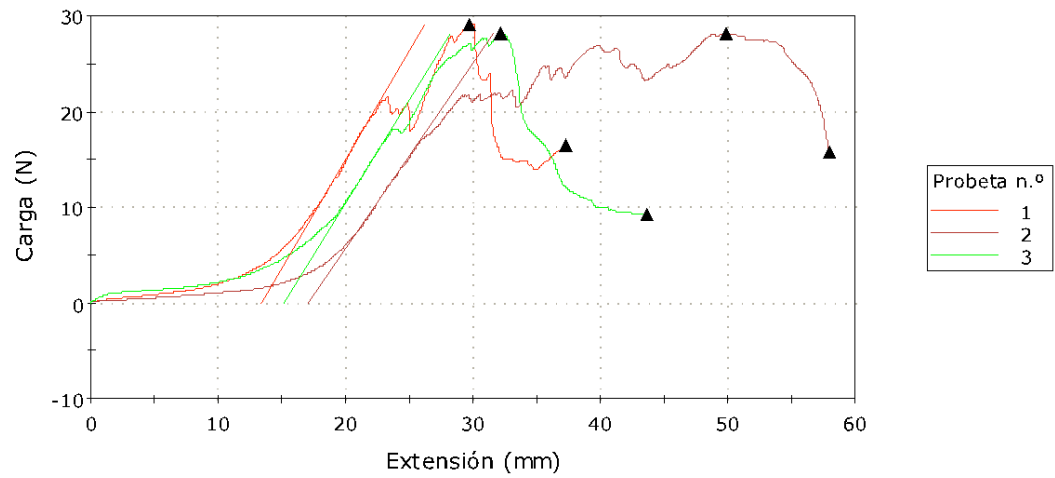


	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Área (mm ²)	Longitud (mm)	Superficie (mm ²)	Módulo (de Young 10 % - 90 %) (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)
1	> 13,18	> 3,39	> 44,68	> 52,00	> 685,36	> 0,63	> 0,34
2	> 12,55	> 3,36	> 42,17	> 52,00	> 652,60	> 1,54	> 0,37
3	> 16,52	> 3,24	> 53,52	> 52,00	> 859,04	> 2,08	> 0,38
4	> 16,18	> 3,54	> 57,28	> 52,00	> 841,36	> 1,37	> 0,46
Máx	16,52	3,54	57,28	52,00	859,04	2,08	0,46
Mín	12,55	3,24	42,17	52,00	652,60	0,63	0,34
Media	14,61	3,38	49,41	52,00	759,59	1,41	0,39
DE	2,03318	0,12339	7,15639	0,00000	105,72541	0,59825	0,05330

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,02	> 1,73	> 1,74	> 15,09	90,45
2	> 0,02	> 4,54	> 4,58	> 15,81	92,50
3	> 0,02	> 10,32	> 10,38	> 20,37	80,51
4	> 0,03	> 14,07	> 16,91	> 26,58	105,96
Máx	0,03	14,07	16,91	26,58	105,96
Mín	0,02	1,73	1,74	15,09	80,51
Media	0,03	7,67	8,40	19,46	92,36
DE	0,00424	5,56941	6,71653	5,28830	10,47405

Tabla XVIII: St 30 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

Strattice 90 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	> 18,97	> 4,80	> 91,06	> 52,00	> 986,44	> 1,30	> 0,32
2	> 13,88	> 4,70	> 65,24	> 52,00	> 721,76	> 1,53	> 0,43
3	> 15,88	> 5,13	> 81,46	> 52,00	> 825,76	> 1,37	> 0,35
Máx	18,97	5,13	91,06	52,00	986,44	1,53	0,43
Mín	13,88	4,70	65,24	52,00	721,76	1,30	0,32
Media	16,24	4,88	79,25	52,00	844,65	1,40	0,37
DE	2,56438	0,22502	13,05139	0,00000	133,34764	0,11961	0,05802

	CMAX/SUPERFICIE (MPa)	Carga al Pico absoluto (N)	Carga a la Rotura (Estándar) (N)	Máximo Carga (N)	Deformación Máximo Carga (%)
1	> 0,03	> 16,40	> 16,40	> 29,13	57,12
2	> 0,04	> 15,72	> 15,79	> 28,11	95,90
3	> 0,03	> 9,24	> 9,24	> 28,19	61,92
Máx	0,04	16,40	16,40	29,13	95,90
Mín	0,03	9,24	9,24	28,11	57,12
Media	0,03	13,79	13,81	28,48	71,65
DE	0,00471	3,95419	3,96961	0,56705	21,13993

Tabla XIX: St 90 días. Gráfica y tablas de resistencia biomecánica.

5. DISCUSIÓN.

El desarrollo y la investigación en el terreno de nuevos materiales prótesis destinados a la reparación de los defectos de la pared abdominal está en un continuo cambio y avance hacia la prótesis perfecta. Aunque inicialmente el origen de estos materiales era polimérico exclusivamente, de forma progresiva el desarrollo de los nuevos materiales absorbibles derivados del colágeno de procedencia animal en su mayoría y las prótesis sintéticas absorbibles son algunos de los nuevos avances.

El empleo de los materiales absorbibles, ya sean biológicos o sintéticos, tiene su objetivo en la eliminación de todos los problemas derivados de las reacciones adversas que tienen lugar al introducir un cuerpo extraño irreabsorbible en la pared abdominal.

Las bioprótesis, debido a su biodegradación, no solo son capaces de reparar, si no de favorecer la formación del nuevo tejido que vaya a sustituirla en el momento de su degradación, teniendo como principal ventaja la de evitar la presencia de cuerpo extraño en el organismo receptor.

La principal indicación de los biomateriales derivados del colágeno, las llamados bioprótesis, es la reparación de los defectos comprometidos por la infección. En esos medios la inclusión de cualquier tipo de material prótesis disminuye la concentración necesaria para producir una infección en dicho nivel. Las bacterias aprovechan la estructura irregular de las prótesis para acantonarse y acumularse y de esta forma no ser alcanzados por las células inflamatorias. Cuando esto sucede y el bioflim que forman las bacterias está establecido, la única

manera de resolver la infección es la retirada de la prótesis (Brown y cols. 1985). Por estos motivos la prótesis ideal debería no sólo ser absorbible, sino que además pueda favorecer una reparación resistente, sirviendo de soporte para la producción del nuevo tejido que sirva para corregir el defecto.

La clave en el proceso de la creación de la prótesis ideal está en el equilibrio entre la tasa de degradación del material y la sustitución del mismo con el tejido nuevo que irá ocupando su lugar, algo que permite reparar el defecto sin la necesidad de mantener un material irreabsorbible de forma permanente.

Los nuevos materiales biológicos o bioprótesis son de origen natural, derivadas del colágeno, de procedencia animal o humana. El objetivo de estos biomateriales es conseguir, además de la reparación, la regeneración tisular, de 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. Por tanto, su misión en condiciones ideales es alcanzar no sólo la reparación de la zona, sino la regeneración tisular. Para conseguir este último objetivo es necesario que el proceso de degradación/regeneración esté controlado. Este control requiere un pretratamiento de las bioprótesis con diferentes sustancias, que crean enlaces covalentes entre las fibras de colágeno e impiden la degradación rápida de estas por las diferentes colagenasas (Bellón y cols. 2014).

Las bioprótesis pueden clasificarse atendiendo a la especie animal de origen, la procedencia del tipo de matriz tisular (dermis, pericardio, submucosa

intestinal) y a la presencia o ausencia de enlaces covalentes o crosslink entre las moléculas de colágeno. La presencia de estos enlaces estabilizan las moléculas de colágeno y propician los procesos de remodelación tisular durante más tiempo, ya que hace que los materiales no sean biodegradables. El proceso de cross-link cambia sensiblemente las propiedades del material (Abraham y cols. 2000; Gloeckner y cols. 2000) haciendo que el mismo sea más rígido y eso a su vez disminuye la velocidad de degradación, convirtiéndolo en irreabsorbible.

En la actualidad el empleo de las nuevas prótesis biológicas y las sintéticas absorbibles sigue siendo escaso, y esto se debe a varias razones. La primera de ellas son los buenos resultados obtenidos hasta el momento con el empleo de los materiales poliméricos ya sean de polipropileno, poliéster o PTFEe. En segundo lugar, debido al elevado coste de las nuevas prótesis en comparación con la prótesis convencionales, hecho que impide la generalización de su uso.

Los trabajos clínicos publicados hasta la fecha, en los que se menciona el empleo de las prótesis biológicas, carecen de seguimiento a medio/largo plazo suficiente para obtener resultados y conclusiones respecto al verdadero beneficio de su uso. Muchos de los trabajos son retrospectivos, experiencias de un solo caso clínico o series cortas que como es de esperar no pueden ser concluyentes como para llegar a conclusiones definitivas sobre las ventajas reales del empleo de las bioprótesis. (Patton y cols. 2007, Adedeji y cols. 2002, Liyanage y cols. 2006; Saettele y cols. 2007, Ferguson y Pu 2007, Chou y Thomas. 2008, Canda y Karaca 2009). Por eso es importante realizar nuevos estudios y trabajos prospectivos con un seguimiento a largo plazo que evalúen el rendimiento real y

la relación coste/beneficio de estos materiales. Aunque no haya conclusiones definitivas sobre su empleo en todos los casos, se apoya su utilización en ambientes contaminados.

El comportamiento de estas biprótisis cuando están provistas de enlaces covalentes tienen un comportamiento muy similar a las prótesis poliméricas de tipo laminar como pueden ser PTFEe.

En las desprovistas de Crosslink, el tejido receptor acaba sustituyendo el material, aunque con una significativa variabilidad en el tiempo. Estas últimas prótesis todavía necesitan un control respecto al momento exacto de su degradación, ya que de éste depende la formación del nuevo tejido. Si eso ocurre precozmente la reparación de pared sería insatisfactoria. En el caso de la implantación intraperitoneal, la formación de neoperitoneo es similar al inducido por las prótesis laminares de origen polimérico como sucede con BioA (Bellón y cols. 2012).

Entre las prótesis laminares existen actualmente materiales poliméricos absorbibles, como es el caso de BioA, cuya estructura es un copolímero formado por ácido poliglicólico y trimeticarbonato. Estos materiales tienen un comportamiento peritoneal similar a las prótesis de PTFEe, y presentan una buena mesotelización. Respecto a su integración tisular, su comportamiento consiste en la encapsulación por tejido conectivo y una reabsorción casi completa entre los 3 y 6 meses (Pascual G y cols. 2012). En la clínica se han empleado este tipo de prótesis y se han publicado resultados preliminares, en su mayoría, se trata de

casos únicos en los que se ensaya con este material para la reparación herniaria (Efthimiou y cols. 2011).

Respecto al campo de la investigación experimental, los estudios son escasos por no decir inexistentes. Lo que abunda en la bibliografía son casos clínicos únicos en pacientes en los que se emplea una prótesis de BioA, o series de casos con un seguimiento a corto plazo.

El objetivo principal del presente trabajo ha sido realizar un estudio comparativo del comportamiento de las prótesis absorbibles biológicas y sintéticas como es el caso de BioA, implantando las mismas en territorio extraperitoneal e intraperitoneal y en ausencia de contaminación bacteriana.

Obviamente el territorio extraperitoneal es en todos los trabajos el más empleado, pero dadas las nuevas aplicaciones en general de las prótesis biológicas y sintéticas absorbibles, hemos querido estudiar también su comportamiento en la interfaz intraperitoneal. Esta interfaz puede modificar la biodegradación de los materiales de las prótesis.

El animal de experimentación empleado ha sido el conejo blanco de Nueva Zelanda, con el que hemos realizado numerosos trabajos de investigación. Es un animal idóneo, de tamaño medio, fácil de estabular y muy sensible a los materiales extraños cuando los mismo no son biológicamente compatibles. Además, permite la realización de implantes amplios y cuando la interfaz

intraperitoneal esta implicada, permite de forma fácil la realización de estudio laparoscópico.

La metodología quirúrgica empleada ha sido realizar implantes tanto intra como extraperitoneales de un tamaño similar (3x3). El modelo intraperitoneal ha consistido en la colocación del material por encima del peritoneo parietal, anclándolo al mismo con cuatro puntos de polipropileno en los extremos del material protésico. Hemos evitado realizar lesión peritoneal ya que el objetivo del estudio es analizar la respuesta del material en 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 el implante tuvo lugar después de realizar la exéresis parcial de la pared abdominal, que comprendía los planos fascial y muscular. Este modelo ha sido ensayado empleando otros implantes pero de tipo polimérico. El material protésico queda apoyado sobre el plano muscular del transversario 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.

En el caso de los implantes 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 la formación adherencial a materiales protésicos.

La laparoscopia secuencial permite seguir en un mismo animal la dinámica evolutiva del 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.

No se han encontrado trabajos sobre el efecto mecánico laparoscópico en la formación de adherencias. Actualmente esta clase de estudios están debatidos por la existencia de controversias sobre la influencia del efecto del CO₂ y el tiempo de duración de la exploración laparoscópica.

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

El examen de 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 que después de cada

examen laparoscópico podemos 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 las adherencias en función de su consistencia: 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 los mismos ha sido encontrar de forma puntual la formación adherencial en las zonas de fijación de los puntos de polipropileno. Esta eventualidad sucede también en la clínica cuando después de fijar un material protésico con “tackers”, las adherencias se ubican sobre los mismos (Bellón y cols. 2006).

La formación adherencial analizada de forma cuantitativa fue significativamente mayor en los implantes de BioA desde los tiempos más precoces del estudio. A los tres días el implante de BioA presentaba un 48% de adherencias que van de la prótesis al mesocolon, mientras que en el caso de Tuto y St el porcentaje solo alcanza el 2,48% en ambos casos, y dicho porcentaje se mantiene estable en todos los tiempos de estudio, a los 3, 14 y 90 días. La estructura relacionada con las adherencias de estas últimas es el mesocolon, aunque se centra más en los puntos de sutura que se emplearon para fijar la prótesis y no en la prótesis propiamente dicha.

No se observaron casos de infección ni de rechazo en ninguno de los implantes. Un dato importante a tener en cuenta es el tiempo de absorción de las

diferentes prótesis. En este caso se puede apreciar la presencia casi íntegra de la prótesis tipo St incluso a los 90 días del implantes, algo que no ocurre con BioA o Tuto que presentan un proceso de degradación casi total y muy precoz, ya que son imperceptibles a los 90 días.

De forma general las adherencias fueron vistas en todos los implantes a los 3 días del examen laparoscópico, significativamente superiores en el caso de BioA en comparación con Tuto y St, y manteniéndose el porcentaje de las mismas durante todos los tiempos de estudio. Eso quiere decir que la formación adherencial en los tres tipos de implantes tiene lugar de forma temprana y se mantiene sin sufrir un aumento de las mismas con el paso del tiempo como podría ocurrir con otros materiales irreabsorbibles.

Se ha observado una escasa formación adherencial en la zona central de los implantes en los casos de Tuto y St, ya que se relaciona más con los puntos de sutura, aunque en el caso del implante de BioA sí que tiene lugar. Cuando esto sucede y de acuerdo con otros estudios ([Kaleya y cols. 2005](#); [Gaertner y cols. 2007](#)), este hecho suele relacionarse con la zonas no correctamente mesotelizadas.

Por tanto, en cuanto a la formación adherencial, las prótesis biológicas (Tuto y St) mostraron un menor índice de adherencias en comparación con la prótesis sintética absorbible BioA a pesar de su rápida degradación.

En los implantes extraperitoneales una incidencia más importante fue la aparición de seroma. El mismo fue más importante en los implantes de BioA y St,

presentándose en la mitad de los animales en el total de los tiempos de estudio. En cambio, no se registró ningún caso de seroma en los implantes de Tuto. La aparición de seroma que aparece también en la clínica es frecuente en los implantes de tipo laminar por causa de este efecto adverso, cuya evolución puede ser hacia la infección del mismo y por consecuencia de la prótesis. Una de las modificaciones que han sufrido las prótesis estrictamente laminares ha sido la multiperforación de las mismas. Ello fue realizado primero en prótesis poliméricas de PTFEe y después en algunas biológicas como es el caso de las últimas generaciones de prótesis derivadas de submucosa y dermis porcina. Cualquier seroma termina por sufrir una absorción tisular o, en su defecto, infección del mismo.

En ninguno de los implantes fue objetivada infección de la herida a pesar de la incidencia de seroma y/o herniaciones.

Cuando se realizaron los sacrificios del periodo final del estudio de 90 días no fueron observados zonas de relajación después de los implantes, siendo ésta una causa de recidiva. Se ha observado un grado importante de degradación de las prótesis excepto en el caso de los implantes de St en las que la prótesis permanece de forma íntegra durante todos los tiempos de estudio. En el caso de BioA, a los 30 días se evidenció una degradación parcheada de localización predominantemente periférica, y a los 90 días la prótesis desaparece prácticamente y es sustituida casi en su totalidad por tejido adiposo. En los implantes de Tuto la degradación es más notable en la mitad de las muestras, incluso algún caso de desinserción de la misma de los puntos de anclaje que

comienza de forma precoz y se observa de forma más acusada en el momento del sacrificio. El dato importante y más llamativo es la degradación inexistente en los implantes de St, incluso a los 90 días del implante, lo cual coincide con el momento del sacrificio de los animales.

En cuanto al proceso de integración tisular, la reacción inflamatoria es importante en los primeros días tras el implante en las tres prótesis, aunque la diferencia se observa en la evolución de la misma, ya que en el caso de los implantes de BioA se observan, por un lado, una persistencia de la reacción inflamatoria incluso a los 90 días posteriores al implante, y por otro, una importante reacción angiogénica en los primeros 30 días. En el caso de Tuto la respuesta inflamatoria inicial fue moderada en comparación con los implantes de BioA, y va disminuyendo progresivamente. En cambio, en los implantes de St se pudo observar una capsula muy vascularizada de tejido conectivo con una intensa reacción inflamatoria. La reacción inflamatoria disminuye de forma muy llamativa a los 90 días observándose una prótesis intacta sin ningún signo de absorción. Son éstas características importantes a tener en cuenta acerca del implante de la prótesis St.

En relación a la respuesta macrofágica en los implantes intraperitoneales, la reacción más positiva fue la observada en BioA. En este caso y al tratarse de una prótesis absorbible pero sintética, los macrófagos se localizaban rodeando las fibras de la prótesis. Sin embargo, en las prótesis biológicas dicha respuesta macrofágica es menor. En el caso de Tuto los macrófagos se localizaban

infiltrando el remanente de la prótesis y los tejidos de nueva formación, y en el de St infiltraban prótesis de forma aislada formando pequeños grupos.

La reacción macrofágica en los implantes extraperitoneales mostró un comportamiento similar, siendo mucho más intensa en los implantes de BioA de forma general en todos los tiempos de estudio. En los implantes de Tuto y St es similar aunque ligeramente un poco más intensa en los implantes de Tuto. La evolución también es diferente ya que en los implantes de Tuto y St la reacción macrofágica va disminuyendo mientras que en los implantes de BioA la reacción es más mantenida a los 14 y 30 días posteriores al implante, e incluso a los 90 días se observa un ligero aumento.

Realizando una comparación entre las dos interfaces intra e extraperitoneal a los 90 días del implante, podemos deducir que BioA mostró una reacción macrofágica más intensa y más mantenida en el tiempo en comparación con las prótesis biológicas. Este hecho se evidenció de forma similar en las dos interfaces. Los implantes de Tuto y St mostraron un comportamiento similar tanto en intraperitoneal e extraperitoneal y luego entre ambos presentaron una respuesta macrofágica que ha ido en disminución aunque menos intensa que BioA.

Otro hecho importante a tener en cuenta es la biodegradación de las diferentes prótesis en las diferentes interfaces. Desde el punto de vista clínico, este hecho es muy importante dado el empleo que se le está dando a este tipo de prótesis biológicas y a la sintética absorbible, como es el caso de BioA. También la propia biodegradación del material es importante con el fin de determinar la

resistencia final del implante. Del estudio realizado tanto en situación extra como intraperitoneal en el caso de BioA y Tuto, la absorción es muy rápida y desde el comienzo en las primeras fases del estudio, y a los 90 días la prótesis es imperceptible. Además, se observan zonas de relajación pero sin presentar herniación a nivel de la pared abdominal, al contrario que en el caso de los implantes de St que permanece casi íntegra y sin zonas de relajación durante los 90 días; este hecho tiene lugar en los dos modelos, tanto extra como intraperitoneal.

En el modelo intraperitoneal, si cuantificamos la pérdida de espesor en los tres tipos de implantes, podríamos decir que la pérdida es del 47% en el caso de BioA, del 78% en caso de Tuto y casi imperceptible en el caso de St. Este hecho es importante pues podría modificar las indicaciones o aportar nuevas entidades donde pueda emplearse por su tardía biodegradación, ya que puede emplearse con fines reparadores. Esto debería tenerse en cuenta, ya que muchas de las publicaciones que se han realizado con casos clínicos únicos o serie de casos de pacientes en los que se emplea BioA, se concluye en su mayoría que BioA no garantiza un refuerzo sólido de la pared posterior; que su tasa de recidiva herniaria es elevada (casi el 40% según [Efthimiou y cols. 2013](#)); y que su uso no debería generalizarse hasta conseguir una tasa de recurrencia aceptable.

En otros estudios en los que se intenta evaluar la eficacia del BioA para la reparación de la hernia inguinal en una serie de 10 pacientes, solo hacen referencia a que su empleo es eficiente en los pacientes simples y que deberían

realizarse futuros estudios con más número de pacientes que podrían confirmar los efectos beneficiosos de su empleo. (Efthimiou y cols. 2013).

Otro estudio posterior que, tras ver la alta tasa de recurrencia en las hernioplastias en las que se emplea material reabsorbible, pretende encontrar la causa que lo justifique analizando micro y macroscópicamente las muestras de pacientes reintervenidos por dicha causa, llega a la conclusión de que la reacción inflamatoria y la fibrosis es mínima y que quizá sea mejor el empleo de material absorbible pero con una biodegradación más tardía o no tan temprana como es el caso de St (Symeonidis y cols. 2013). Pero como se puede ver, todas esas conclusiones no tienen un grado de evidencia claro ya que son casos únicos o series de casos que no podrían confirmar las hipótesis planteadas, necesitando estudios con más casos de pacientes, con seguimiento a corto y largo plazo o estudios de tipo experimental como es nuestro caso.

Existe alguna publicación con resultados a largo plazo (3 años) en el que concluye que el descenso del entusiasmo por su uso sea debido a la alta tasa de recurrencia aunque los pacientes no presenten síntomas de dolor crónico o de cuerpo extraño como podría ocurrir en el caso de los materiales irreabsorbibles como el polipropileno, el más empleado en el momento actual (Symeonidis y cols. 2013).

El estudio mecánico realizado solamente en los implantes extraperitoneales, dio como resultado el aumento de la resistencia a la tracción de forma paulatina y progresiva entre los 14 y 30 días del estudio. A los 14 y 30 días

la resistencia a la rotura fue similar en los tres tipos de implantes. Mientras que a los 90 días el aumento más llamativo de la resistencia se registró en BioA y St respecto los primeros tiempos de estudio, en el caso de Tuto el aumento fue menos llamativo. No hay muchas diferencias entre las tres prótesis en cuanto a resistencia a la rotura, lo cual podríallamar nuestra atención, ya que salvo en el caso de St, que permanece casi integra a los 90 días del estudio, con BioA y Tuto la biodegradación es elevada y en tiempos precoces del estudio.

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 prótesico, un fragmento de tejido receptor. A los 90 días no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las prótesis en cuanto a resistencia, aunque como hemos mencionado antes la biodegradación es diferente en el implante de St, en la cual es inexistente. Podríamos explicar este hecho con la generación de tejido de nueva formación que mecánicamente iguala en el tiempo la resistencia mecánica del implante de St.

6. CONCLUSIONES

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

En el *modelo intraperitoneal*, las prótesis absorbibles mostraron un comportamiento diferente en cuanto a formación adherencial en función de su composición. La prótesis sintética (BIO-A[®]) mostró una formación adherencial significativamente mayor que las otras dos prótesis biológicas incluidas en el estudio (Tutomes[®]/Strattice[®]).

La biodegradación intraperitoneal fue significativamente diferente en las tres prótesis estudiadas, siendo mucho más importante en Tutomes[®] y BIO-A[®] respecto a Strattice[®] que mostró una biodegradación casi inexistente a los 90 días postimplante.

La respuesta macrofágica intraperitoneal fue muy similar en las prótesis biológicas y significativamente menor a la observada por la prótesis sintética (BIO-A[®]).

En el *modelo extraperitoneal*, la degradación protésica fue más importante en Tutomes[®] y BIO-A[®] respecto a Strattice.

En este modelo de implante fue de nuevo la prótesis sintética BIO-A[®] la que presentó una respuesta macrofágica mantenida más importante, respecto a las prótesis biológicas en todos los tiempos de estudio.

La resistencia biomecánica de la zona de implante a largo plazo, fue similar en todas las prótesis absorbibles incluidas en el estudio.

Como conclusiones finales podemos decir que:

La situación intra o extraperitoneal del implante no influyó en la biodegradación ni en la respuesta macrofágica de las diferentes prótesis absorbibles, siendo similar en cada uno de los materiales protésicos en los diferentes modelos quirúrgicos de implante.

Las prótesis biológicas estudiadas presentan una clara ventaja preclínica produciendo menor formación adherencial y respuesta macrofágica, en comparación con la prótesis sintética BIO-A[®].

7. BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

Adedeji OA, Bailey CA, Varma JS. Porcine dermal collagen graft in abdominal wall reconstruction. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 85-86

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

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, Mochhala 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

Ammaturo C, Bassi G. The ratio between anterior abdominal wall surface/wall defect surface: a new parameter to classify abdominal incisional hernias. *Hernia* 2005; 9: 316-321

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. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia repair. *Hernia* 1997;1:15-21

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

Arteaga SM, Garcia Peláez Embriología humana y biología del desarrollo. 6° Ed. Editorial panamericana 2014

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

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, et al. The use of xenogeneic 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 cytoplasy in a dog model. *Tissue Eng* 1998; 4: 379-387

Badylak S, Kokini K, Tullius B, Whitson B. Strength over time of a resorbable, bioscaf fold 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

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

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

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

Baptista ML, Bonsack ME, Felmovicious I, Delaney JP. Abdominal adhesions to prosthetic mesh evaluated by laparoscopy and electron microscopy. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 271-280 (b)

Bauer JJ, Salky BA, Gelernt IM, Kreel I. Repair of large abdominal wall defects with expanded polytetrafluoroethylene (PFTE). *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, Hernando A. Interface formed between visceral peritoneum and experimental polypropylene or polytetrafluoroethylene abdominal wall implants. *J Mat Sci (Mat Med)* 1996; 7: 331-336 (a)

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

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 (c)

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 (a)

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 (b)

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 of biomaterial in the abdominal wall. *J Mat Sci (Mat Med)* 2000; 11: 25-29 (a)

Bellón JM, Contreras LA, Pascual G, Buján J. Evaluation of the acute scarring response to the implant of different types of biomaterial in the abdominal wall. *J Mat Sci Mat Med* 2000; 11:25-29 Surg Endosc 123 Author's personal copy (b)

Bellón JM, Jurado F, García-Honduvilla N, López R, Carrera-San Martín A, Buján J. Th 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, Rodriguez 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 (a)

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

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 (c)

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

Bellón JM, Rodriguez 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 (b)

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

Bellón JM. Revisión de una clasificación de materiales prótesicos destinados a la reparación herniaria: correlación entre estructura y comportamiento de los tejidos receptors. *Rev Hispanoam Hernia* 2014; 02:49-57

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

Bellows CF, Smith A, Malsbury J, Helton WS. Repair of incisional hernias with biological prosthesis: a systematic review of current evidence. *Am J Surg* 2012; 194:192-198

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

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

Bleichrodt RP, Simmermachten RKJ, VanderLei B, Schakenraad JM. Expanded PTFE patch versus polypropylene mesh for the repair of contaminated abdominal wall defects. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 18-24

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 prosthetic materials for abdominal wall reconstruction in the presence of contamination and infection. *Ann Surg* 1985; 201: 705-711

Buchberg B, Masoomi H, Choi J, Bergman H, Mills S, Stamos MJ. A tale of two (anal fistula) plugs: is there a difference in short-term outcomes?. *Am Surg* 2010; 76: 1150-1153

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

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 bioprosthesis 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

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

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

Carbonell F, Moreno A. Eventraciones y otras hernias de la pared y cavidad abdominal. Sociedad hispanoamericana de hernia. Volumen I. Prótesis biológicas y su empleo en la reparación de defectos de la pared abdominal 2012; 243-250

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

Campbell KT, Burns NK, Rios CN, Mathur AB, Butler CE. Human versus non-cross-linked porcine acellular dermal matrix used for ventral hernia repair: comparison of in vivo fibrovascular remodeling and mechanical repair strength. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 2321-2332

Canda AE, Karaka A. Incisional hernia in action: the use of vacuum assisted closure and porcine demarman collagen implant. *Hernia* 2009; 13(6): 651-655

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

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 b (TGF-b). *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 17-23

Chevrel JP, Rath AM. Classification of incisional hernias of the abdominal wall. *Hernia* 2000; 4:7-11

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

Chuo CB, Thomas SS. Absorbable mesh and topical negative pressure therapy for closure of abdominal dehiscence with exposed bowel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 1378-1381

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

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

Deeken CR, Matthews D. Characterization of the mechanical strength, resorption properties, and histologic characteristics of a fully absorbable material (Poly- 4 – hydroxybutyrate- PHASIX Mesh) in a porcine model of hernia repair. *ISRN Surgery* 2013. Article ID 238067, 12 pag

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

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

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

Dietz UA, Hamelmann W, Winkler MS, Debus ES, Malafaia O, Czecko NG, Thiede A, Kuhfub I. An alternative classification of incisional hernias enlisting morphology, body type and risk factors in the assessment of prognosis and tailoring of surgical technique. *J Plast Reconstr Aesthet. Surg* 2007; 60: 383–388

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

Dvonch VM, Murphey RJ, Matsuoka J, Grotendorst GR. Changes in growth factor levels in human wound fluid. *Surgery*. 1992 Jul; 112(1): 18-23

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

Efthimiou M, Symeonidis D, Koukoulis G, Mamaloudis L, Ioannou M, Tzovaras G. Open inguinal hernia repair with the use of polyglycolic acid- trimethylene carbonate absorbable mesh: gross and pathologic assessment of the inguinal area at reoperation for recurrence. *Hernia* 2013; 17: 791-794

Amat Muñoz P, y Smith –Agreda JM. Escolar. Anatomía humana funcional y aplicada Espax S.A Publicaciones médicas ESPAX. Vol I, 5ª edición, 2007

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

Ferguson REH, Pu LQL. Repair of the abdominal donor-site fascial defect with small intestinal submucosa (Surgisis) after TRAM flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 95–98

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

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

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

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

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

García Porrero JA. Anatomía Humana. S.A McGraw-Hill. Interamericana. España. 2003

García-Pumarino R, Pascual G, Rodríguez S, Pérez-Köhler B, Bellón JM. 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* 2014; 102(2): 366-375.

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

Gloeckner DC, Sacks MS, Billiard KL, Bachrach N. Mechanical evaluation and design of a multilayered collagenous repair biomaterial. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 365-373

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

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

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

Helmas MN, Tweden K. Materials selection. *Encyclopedia handbook of biomaterials and bioengineering* 1995; 3: 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

Hiles M, Record Ritchie RD, Altizer AM. Are biologic grafts effective for hernia repair?: a systematic review of the literature. *Surg Innov* 2009; 16: 26-37

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

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 (a)

Jenkins ED, Yip M, Melman L, Frisella MM, Matthews BD. Informed consent: cultural and religious issues associated with the use of allogenic and xenogenic mesh products. *J Am Coll Surg* 2010; 32: 402-410 (b)

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

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 the anterior abdominal wall and impact for reparation of incisional hernia using mesh implants. *Hernia* 2001; 5: 113-118

Junge K, Binnebösel M, Von Trotha K, Rosch R, Klinge U, Neuman U, Jansen PL. Mesh biocompatibility: effects of cellular inflammation and tissue remodeling. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 255-270

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, Schumpelick V, Klosterhalfen B. Functional assessment and tissue response of short- and long-term absorbable surgical meshes. *Biomaterials* 2001; 22: 1415–1424

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 monofile light and heavy polypropylene meshes: less weight does not 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: 321-324

Korenkov M, Paul A, Sauerland S, Neugebauer E, Arndt M, Chevrel JP, Corcione F, Fingerhut A, Flament JB, Kux M, Matzinger A, Myrvold HE, Rath AM, Simmermacher RK. Classification and surgical treatment of incisional hernia. Results of an experts' meeting. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 65-73

Kropp BP, Eppley BL, Prevel CD, Rippy MK, Harruf RC, Badylak SF, et al. Experimental assessment of small intestine submucosa as a bladder wall substitute. *Urology* 1995; 46: 396-400

Kropp BP, Rippy 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

Le Vay D. Anatomía y fisiología humana. 2 Ed. Editorial Paidotribo 2008

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

Liyanage SH, Purohit GS, Frye JNR, Giordano P. Anterior abdominal wall reconstruction with Permacol implant. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 553-555

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

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: 925-927

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

Lopez-Cano M, Armengol M, Quiles MT, Biel A, Velasco J, Huguet P, Mestre A, Dlgado LM, Gil FX, Arbos MA. Preventive midline laparotomy closure with a new bioabsorbable mesh: an experimental study. *J Surg Res* 2013; 181:160-169

Losanoff JE, Richman BW, Jones JW. Entero-colocutaneous fistula: a late consequence of polypropylene mesh abdominal wall repair: case report and review of the literature. *Hernia* 2002; 6: 144-147

Ludington LG, Woodward ER. Use of teflon mesh in repair of musculofascial defects. *Surgery* 1959; 46: 364-367

Maloney GE. Results of naylor-darn repair of herniae. *Lancet* 1958; 1: 273-276

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

Mattews BD, Pratt BL, Pollinger HS, Backus CL, Kercher KW, Sing RF, Henifford BT. Assessment of adhesions formation to intraabdominal polypropylene mesh and polytetrafluoroethylene mesh. *J Surg Res* 2003; 114:126-132

Mathieson AJM, James JH. A review of inguinal hernia repair using stainless steel mesh. *J Roy Coll Surg Eding* 1975; 20: 58-60

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

McArthurLL. autoplatic suture in hernia and other diastasis. Preliminary report. *J Am Med Ass* 1901; 37: 1162-1165

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, Giroto 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: 767-769

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 Steril* 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

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(2): 349-53

Mulier KE, Nguyen AH, Delaney JP, Marquez S. Comparison of Permacol™ and Stratattice™ for the repair of abdominal wall defects. *Hernia* 2011; 15: 340-44

Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, Campanelli G, Champault G, Chelala E, Dietz UA, Eker H.H, El Nakadi I, Hauters P, Hidalgo Pascual M, Hoferlin A, Klinge U, Montgomery A, Simmermacher RKJ, Simons MP, S'mietan'ski M, Sommeling C, Tollens T, Vierendeels T, Kingsnorth A. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 2009; 13: 407-414

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: 121-123

Ngo MD, Aberman HM, Hawes ML, Choi B, Gertzman AA. Evaluation of human acellular dermis versus porcine acellular dermis in an in vivo model for incisional hernia repair. *Cell Tissue Bank* 2011; 12: 135-145

Nozaki M, Sasaki K, Huang TT. Reconstrucion of the abdominal wall. Edit. Mathes SJ. Elsevier saunders, Philadelphia, PA. *Plastic Surgery Volumen VI "Trunk and lower extremity"*, 2006

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

Oelschläger 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 (a)

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 (b)

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

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

Pamela L, Burgess MD, Joel R, Brockmeyer MD, Eric K, Jhonson MD. Amyand hernia repaired with Bio-A: a case report and review. *J Surgic Education* 2011; 68: 62-66

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 (a)

Pascual G, Rodríguez M, Sotomayor S, Moraleda E, Bellón JM. Effects of collagen prosthesis cross-linking on long-term tissue regeneration following the repair of an abdominal wall defect. *Wound Repair Regen* 2012; 20: 402-413 (b)

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* 7 2012: e52628. Doi: 10137 (c)

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

Parker DM, Armstrong PJ, Frizzi JD, North JH. Porcine dermal collagen (Permacol) for abdominal wall reconstruction. *Current Surgery* 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* 2010; 11: 255-258

Patton JH, Berry S, Kralovich KA. Use of acellular dermal matrix in complex and contaminated abdominal wall reconstructions. *Am J Surg* 2007; 193: 360-363

Peacock EE. Here we are: Behain again. *Am J Surg* 1989; 157: 187-190

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, Ohlinger W, Redl H. Small intestine submucosa (SIS) implants in experimental IPOM repair. *J Surg Res* 2010; 161: 264-271

Petter-Puchner AH, Fortelny RH, Walder N, Morales-Conde S, Gruber-Blum S, Ohlinger 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: 291-295

Ponka JL. Hernias of the abdominal wall. En. W.B. Saunders Filadelfia 1980; 12: 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: 549-54

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

Quiroz F. *Anatomía humana*. Ed. Porrua, 41ª Edición, 2007

Ratto C, Litta F, Parello A, Donisi L, Zaccone G, et al. Gore BIO-A® Fistula Plug, a New Sphincter-Sparing Procedure For Complex Anal Fistula. *Colorectal Dis* 2012; 14: 264-269

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

Ruiz-Jabson F, Norrby J, Ivarsson J, Björck S. Inguinal hernia repair using a synthetic long-term resorbable mesh: results from a 3- years prospective safety and performance study. *Hernia* 2014; 18: 723-730

Latarjet M, Ruiz Liard A. *Anatomía Humana*. Vol1. Ed. Médica Panamericana, 2005

Saettele TM, Bachman SL, Costello CR, Grant SA, Cleveland DS, Loy TS, Kolder DG, Ramshaw BJ. Use of porcine dermal collagen as a prosthetic mesh in a contaminated field for ventral hernia repair: a case report. *Hernia* 2007; 11: 279-285

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(6): 247-53

Schumpelick V, Narbenhernie. In: Schumpelick V (ed) *Hernien*. Thieme, Stuttgart 2000; pp 266–269

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; 13: 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 R, Petit J, Henry X. Unsutured Dacron prosthesis in groin hernias. Int Surg 1975; 60: 411-412

Symeonidis D, Efthimiou M, Koukoulis G, Athanasiou E, Mamaloudis L, Tzovaras G. Open inguinal hernia repair with the use of polyglycolic acid-trimethylene carbonate absorbable mesh: a critical update of long term results. Hernia 2013; 17: 85-87

Szabo A, Haj M, Waxman I, Eitan A. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as an 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 (a)

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

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

Validere 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

Wainwright D, Madden M, Luterman A, Hunt J, Monafó W, Heimbach D, et al. 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

Welti 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, Müller 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-Jørgensen P, Pilsgaard B, Møller 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; 12: 51-69

Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008; 29: 2941- 2953

Witzel O. Ueber den Verschluss von Bauchwunden und Bruchpforten durch versenkte Silberdrahtnetze (Einheilung von Filigranpelotten) *Centralbl. F Chir* Leipz 1900; 27: 257-260

Wolstenholme JT. Use of comertial 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 E, Fastrez M, De Ridder D, et al. 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 acelular collagenous matrix and contains porcine DNA; possible implications in human implantation. *J Biomed Mater Res Part B; Appl Biomater* 2005; 73: 61-67

