

# Mejora del comportamiento biomecánico y peritoneal tras el implante de una prótesis composite de PTFEe en la pared abdominal

Juan M. Bellón<sup>a\*</sup>, Francisca Jurado<sup>b\*</sup>, Raquel López<sup>b\*</sup>, Natalia García-Honduvilla<sup>b\*</sup>, Antonio Carrera-San Martín<sup>c\*\*</sup> y Julia Buján<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Profesor Titular de Cirugía. <sup>b</sup>Becarios. <sup>c</sup>Profesor Titular de Elasticidad y Resistencia de Materiales. <sup>d</sup>Profesor Titular de Histología. \*Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. \*\*Escuela Superior de Ingenieros Industriales. Universidad Politécnica de Madrid.

## Resumen

**Introducción.** Diseñamos dos tipos de prótesis, utilizando un único biomaterial (politetrafluoroetileno expandido [PTFEe]), con la finalidad de demostrar que las diferencias estructurales entre ambas producían distintos comportamientos en la interfaz peritoneal.

**Material y métodos.** Se crearon defectos abdominales de 7 x 5 cm, en conejos macho (Nueva Zelanda), que comprendían todos los planos de la pared, excepto la piel. Para la reparación se utilizaron dos prótesis de PTFEe diseñadas por nuestro grupo: una reticular (CV-4-mesh) y otra de tipo composite (PTFEe-composite). Se obtuvieron muestras a 14 y 90 días postimplante para su estudio morfológico, ultraestructural, formación adherencial, espesor del neoperitoneo y comportamiento biomecánico.

**Resultados.** El área ocupada por las adherencias fue significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en CV-4-mesh, donde fueron firmes e integradas, que en PTFEe-composite ( $70,00 \pm 2,6/0,1 \pm 0,01 \text{ cm}^2$ ). El neoperitoneo fue organizado y completamente mesotelizado en el PTFEe-composite. Mientras que en el CV-4-mesh era desordenado y cubierto por un mesotelio irregular. A 14 días los dos grupos presentaron valores similares, tanto para el espesor del neoperitoneo como para la resistencia biomecánica.

**Conclusiones.** Cambios en la estructura de un mismo biomaterial modulan el comportamiento en la interfaz peritoneal.

**Palabras clave:** Estructura protésica. Comportamiento peritoneal. Reparación de pared abdominal. Adherencias. Biomateriales. Politetrafluoroetileno expandido.

## IMPROVEMENT IN BIOMECHANICAL AND PERITONEAL BEHAVIOR AFTER IMPLANTATION OF A POLYTETRAFLUOROETHYLENE PROSTHESIS IN THE ABDOMINAL WALL

**Introduction.** We designed two types of prosthesis using a single polytetrafluoroethylene (PTFEe) biomaterial to demonstrate that the structural differences between them produce different behavior at the peritoneal interface.

**Material and methods.** Abdominal defects (7 x 5 cm) were created in male New Zealand rabbits. The defects affected all the layers of the wall except the skin. To repair these, two PTFEe prostheses designed by our group were used: a reticular prosthesis (CV-4-mesh) and a composite device (PTFEe-composite). Samples were taken 14 and 90 days after implantation to study morphological and ultrastructural features, adhesion formation, neoperitoneal thickness and biomechanical behavior.

**Results.** The area occupied by adhesions was significantly higher ( $p < .01$ ) in CV-4-mesh, where they were firm and integrated, than in PTFEe-composite ( $70.00 \pm 2.6/0.1 \pm 0.01 \text{ cm}^2$ ). In PTFEe-composite, the neoperitoneum was ordered and completely covered by mesothelium while in CV-4-mesh the neoperitoneum was disordered and covered by irregular mesothelium. The two groups showed similar values at 14 days, both for neoperitoneal thickness and for biomechanical resistance.

**Conclusions.** Changes in the structure of a single biomaterial affect behavior at the peritoneal interface.

**Key words:** Prosthetic structure. Peritoneal behavior. Abdominal wall repair. Adhesions. Biomaterials. Expanded polytetrafluoroethylene.

Correspondencia: Dr. J.M. Bellón.  
O'Donnell, 8. 28009 Madrid.  
Correo electrónico: juanm.bellon@uah.es

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

## Introducción

El empleo de biomateriales para la reparación de procesos herniarios ubicados en pared abdominal es cada vez más frecuente. La reparación sin tensión propuesta

por Lichtenstein et al<sup>1</sup> ha demostrado, a través del seguimiento de los pacientes, la disminución significativa en la tasa de recidivas herniarias, y un estudio reciente<sup>2</sup> ha puesto en evidencia de una forma clara la alta tasa de recidivas cuando los defectos parietales son suturados aproximando sus bordes. Por todo ello, el empleo de nuevos materiales protésicos, representados por las prótesis tipo composite, se impone en los casos en que se pretende obtener óptimos resultados.

De acuerdo con Shein et al<sup>3</sup>, las tres cualidades básicas que debe reunir una prótesis serían las siguientes: buena integración tisular, no estimular la formación de adherencias en el peritoneo visceral y lograr una buena resistencia mecánica postimplante.

Aunque todas estas propiedades son importantes, las complicaciones que pueden surgir al colocar un biomaterial en contacto con las asas intestinales de alguna forma siempre preocupan al cirujano. Es bien conocida la aparición de fistulas intestinales postimplante<sup>4,6</sup>, sobre todo tras la colocación de prótesis reticulares.

A lo largo de nuestras investigaciones, nos preguntamos si este comportamiento se debía realmente a la propia estructura del biomaterial (reticular o laminar) o a su composición química. Nuestro grupo ha demostrado en diversos ensayos experimentales<sup>7,8</sup> que la respuesta reparativa peritoneal óptima se consigue con una prótesis de tipo laminar. El ejemplo más claro es el comportamiento de las prótesis de politetrafluoroetileno expandido (PTFEe).

Por ello, nuestro planteamiento de hipótesis para este trabajo fue saber si modificando la estructura de un mismo biomaterial sería posible cambiar el comportamiento con relación al peritoneo visceral. Esto dejaría demostrado que la buena mesotelización de una prótesis dependería exclusivamente de la estructura y no de otros factores.

Para contestar a este interrogante y como objetivo del presente estudio, empleamos un biomaterial (PTFEe), diseñado por nosotros en forma de red, y comparamos su comportamiento en la interfaz peritoneal, empleando una lámina también de PTFEe suturada a la anterior, que quedaba en contacto con las asas intestinales. Además comprobamos biomecánicamente si la modificación afectaba a la resistencia de la prótesis.

## Material y métodos

### Animal de experimentación

Se emplearon 20 conejos blancos Nueva Zelanda, machos, de un peso aproximado de entre 2.000 y 2.500 g. Los animales fueron estabulados en condiciones de luz y temperatura constantes durante todo el tiempo de duración del estudio (normativa de la CEE 2871-22A9).

### Material protésico

El biomaterial empleado para los implantes ha sido PTFEe. Utilizamos dos prótesis diseñadas por nuestro grupo: a) CV-4-mesh, prótesis reticular tejida con hilo de PTFEe (CV-4) (Gore-Tex<sup>®</sup> Suture, WL Gore & Associates, Inc.), similar en estructura a las prótesis de polipropileno, y b) PTFEe-composite, prótesis de tipo composite confeccionada utilizando el CV-4-mesh anterior, unido a una lámina del mismo biomaterial (*preclude pericardial membrane*) (Gore-tex<sup>®</sup> Surg. membrane) (fig. 1).

### Técnica quirúrgica

Los animales fueron anestesiados con una mezcla de 70 mg/kg de clorhidrato de ketamina (Ketolar<sup>®</sup>, Parke-Davis, España); 1,5 mg/kg de diazepam (Valium<sup>®</sup>, Roche, España), y 1,5 mg/kg de clorpromazina (Largactil<sup>®</sup>, Rhone-Poulenc, España), administrada por vía intramuscular. En algunos casos se aplicó una dosis adicional del agente anestésico, administrada directamente en la cavidad abdominal durante el transcurso de la intervención.

Utilizando una técnica quirúrgica estéril se crearon defectos en la pared anterior del abdomen de 7 x 5 cm, que comprendían los planos aponeurótico, muscular y peritoneal. Los implantes se colocaron en estos defectos, y la fijación de los mismos se realizó con una sutura continua de CV-4. De forma interna, las prótesis quedaron en contacto directo con el peritoneo visceral, mientras que la vertiente externa limitaba con el tejido celular subcutáneo. La piel fue cerrada con agrafes metálicos. Se realizó profilaxis antibiótica con 0,125 mg/kg de cefazolina (Kefol<sup>®</sup>, Lilly, España).

### Diseño experimental

Se establecieron dos grupos de estudio: grupo I (n = 10), animales a los que se implantó CV-4-mesh, y grupo II (n = 10), animales a los que se implantó PTFEe-composite. Los animales fueron sacrificados a los 14 y 90 días.

### Técnicas de estudio

Macroscópicamente y en relación con el protocolo de estudio se evaluó la presencia de infección y zonas de relajación en los implantes, así como la formación de adherencias.

### Estimación de la superficie adherencial

Las adherencias formadas entre las prótesis y el peritoneo visceral fueron clasificadas atendiendo a su consistencia en: a) laxas, de aspecto transparente y de fácil sección; b) firmes, de aspecto blanquecino y más difíciles a la sección, y c) integradas en la interfaz prótesis/peritoneo visceral, con difícil plano de disección entre el biomaterial y la serosa intestinal. La extensión y superficie protésica ocupada por las adherencias se evaluó siguiendo un diseño propio<sup>9</sup>.

### Análisis histológico

Se tomaron muestras de la interfaz prótesis/peritoneo visceral y prótesis/tejido receptor para su estudio histológico. Un primer análisis morfológico de las muestras se realizó en un microscopio óptico (MO; Zeiss Axiophot, Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania). Las piezas fueron fijadas en formol al 10%, incluidas en parafina, cortadas en secciones de 5  $\mu$ m y teñidas con hematoxilina-eosina o tricrómico de Masson (variedad Goldner-Gabe). Otras muestras fueron observadas con microscopía electrónica de barrido (MEB). Éstas se fijaron en glutaraldehído al 3% (2 h), y después de mantenerlas al menos 2 h en solución tamponadora de Millonig (pH 7,3), se deshidrataron en una serie gradual de acetonas. El punto crítico se llevó a cabo en un Polaron E-3000 (Polaron Ltd, Reino Unido), y por último las piezas fueron metalizadas con oro-paladio y estudiadas en un microscopio Zeiss DSM-950 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania).

### Morfometría del peritoneo

El peritoneo neoformado en cada implante se evaluó mediante un estudio morfométrico sobre 25 secciones histológicas (5  $\mu$ m) por grupo, empleando un analizador de imagen computarizado (Micron). De cada sección tisular se tomaron dos medidas al azar del espesor del neoperitoneo, delimitado éste por la lámina de Preclude y la capa de células mesoteliales, en el PTFEe-composite, y entre los nodos más periféricos y la capa de células mesoteliales en el caso del CV-4-mesh.

### Estudio biomecánico

La resistencia a la tracción mecánica de cada biomaterial se midió en un tensiómetro modelo Instron (Instron Corp., Canton, EE.UU.) (basidor: F-DM-H 1072; consola: TT-DM-1118). En todos los ensayos reali-

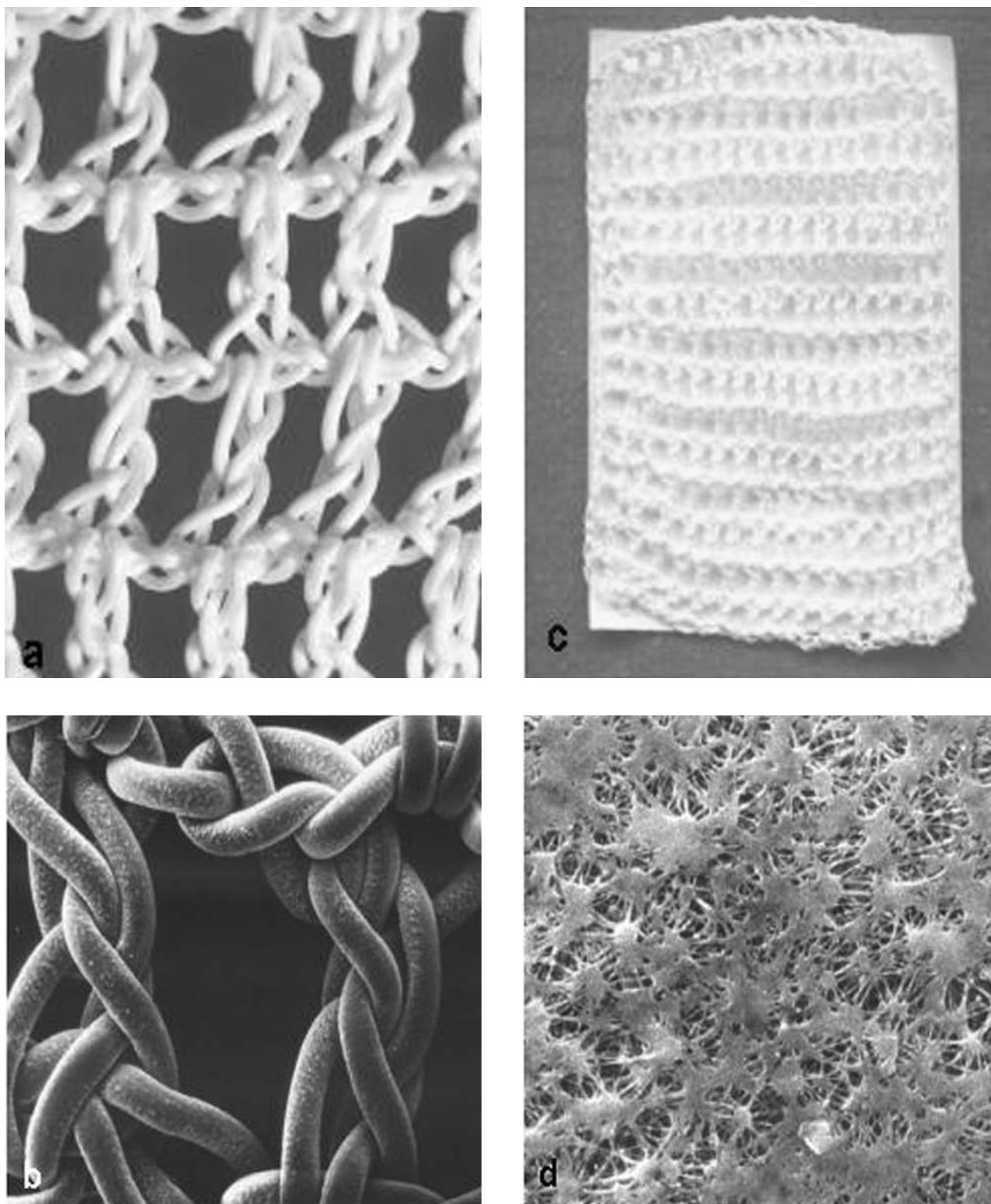


Fig. 1. Estructura espacial del CV-4-mesh (a y b) y del PTFEe-composite (c y d): a) aspecto macroscópico de la prótesis reticular de PTFEe; b) detalle con microscopio electrónico de barrido (MEB) de la prótesis reticular, x18; c) aspecto macroscópico del composite; se observa la lámina de preclude por debajo del CV-4-mesh; d) imagen con MEB de la superficie del PTFEe laminar (Preclude), x3.000.

zados se utilizó una célula de carga de 50 kg, y se ajustó a una escala de 5 kg. La velocidad de travesía fue de 5 cm/min y la de registro, de 2 cm/min. Antes de ser testadas, las piezas se introducían en medio de

cultivo MEM (medio mínimo esencial), sin fijación previa, con la finalidad de no alterar los resultados. Todos los ensayos se realizaron en las 12 h siguientes al sacrificio.



### Análisis estadístico

En todos los ensayos a los valores obtenidos (área adherencial, espesor del neoperitoneo y biomecánica) se aplicó el test de la U de Mann-Whitney.

### Resultados

Todos los animales receptores de los implantes (tanto de CV-4-mesh, como de PTFEe-composite) evidenciaron una buena tolerancia hacia los materiales protésicos; en ninguno de ellos se produjo el rechazo o infección del biomaterial.

#### Formación de adherencias

En los implantes de CV-4-mesh se formaron adherencias firmes e integradas con el tejido circundante, tanto en las suturas como en la propia prótesis, mientras que en el grupo de PTFEe-composite estas formaciones fueron prácticamente inexistentes. Sólo algunas adherencias laxas fueron objetivadas en las zonas de anclaje, en las suturas. El área ocupada por las adherencias fue de  $70,00 \pm 2,6 \text{ cm}^2$  para el CV-4-mesh y de  $0,1 \pm 0,01 \text{ cm}^2$  para el PTFEe-composite. Las diferencias encontradas entre estos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ).

#### Integración de la prótesis

Tanto en el grupo I (CV-4-mesh; fig. 2a) como en el II (PTFEe-composite; fig. 3a), el estudio morfológico demostró que ya a los 14 días la prótesis se encontraba inmersa en un tejido cicatricial denso. Las fibras de colágeno rodeaban de una forma concéntrica los hilos de la prótesis, mientras que se disponían paralelamente a la superficie subcutánea de la misma. Todo este tejido de integración presentaba una intensa vascularización, y con relativa frecuencia los pequeños vasos se situaban también alrededor de los filamentos protésicos. El tejido cicatricial continuó progresando hasta los 90 días del implante, estadio en el que la prótesis aparecía completamente integrada en el tejido receptor.

La reacción inflamatoria al implante de los biomateriales fue elevada, de modo que numerosas células de naturaleza macrofágica envolvían los hilos de PTFEe y de forma ocasional podían ser vistas en el interior de los microporos del biomaterial (fig. 2a).

En los implantes de PTFEe-composite, dada la naturaleza no porosa de la capa de Preclude que forma la superficie peritoneal del composite, las células no infiltraban la prótesis por esta vertiente, y quedaban simplemente depositadas sobre dicha lámina, formando una especie de cápsula o barrera celular (fig. 3b).

En ambos grupos de estudio los hilos de sutura, en las zonas de anclaje, aparecían igualmente rodeados por tejido conectivo, desencadenándose una fuerte respuesta inflamatoria (granuloma) en dichas áreas. Las células blancas más abundantes en los granulomas fueron linfocitos, monocitos, neutrófilos y, fundamentalmente, macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño. Algunas de estas células (leucocitos y macrófagos) infiltraban los in-

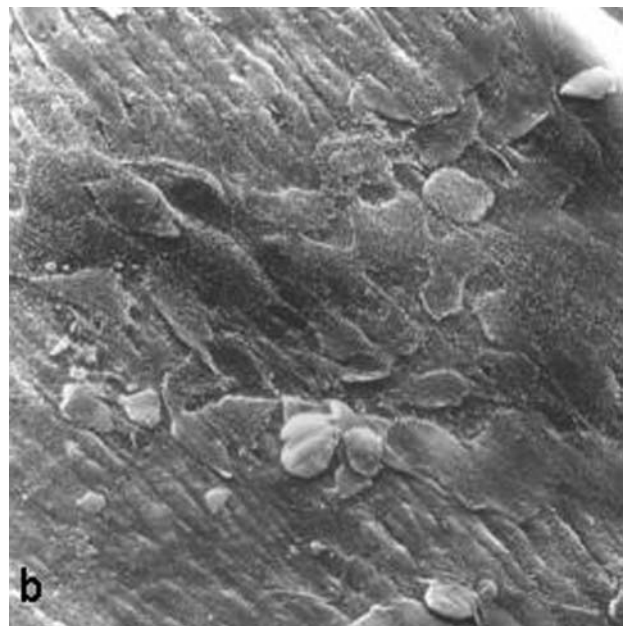
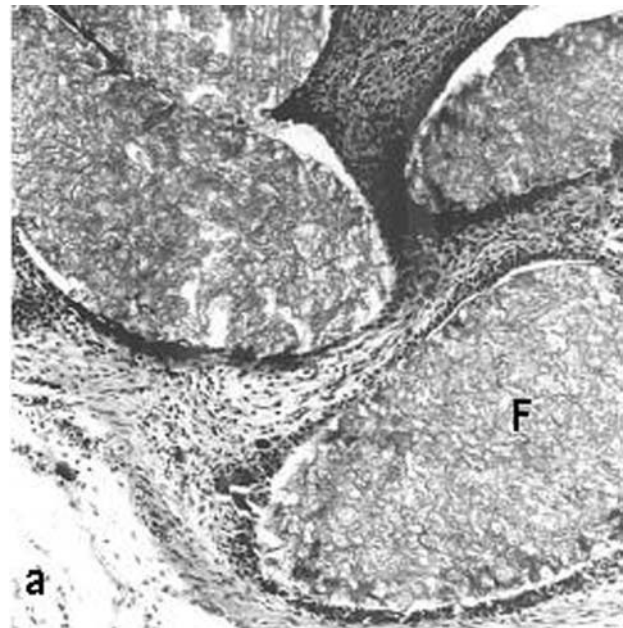


Fig. 2. Implantes de CV-4-mesh a los 14 días: a) tejido de integración. Las fibras de colágeno se disponen concéntricamente a los filamentos (F) de la prótesis. Microscopía óptica (MO), hematoxilina-eosina,  $\times 100$ ; b) mesotelio discontinuo. Microscopía electrónica de barrido (MEB),  $\times 500$ .

tersticios del biomaterial (hilo) de sutura, como ocurría con los filamentos de la prótesis, al tratarse del mismo material.

#### Regeneración peritoneal

El neoperitoneo formado sobre el CV-4-mesh estaba constituido por tejido conjuntivo laxo, muy desorganizado y angiogénico. La mesotelización de los implantes fue incompleta, y ocasionó la aparición de las áreas de adhe-

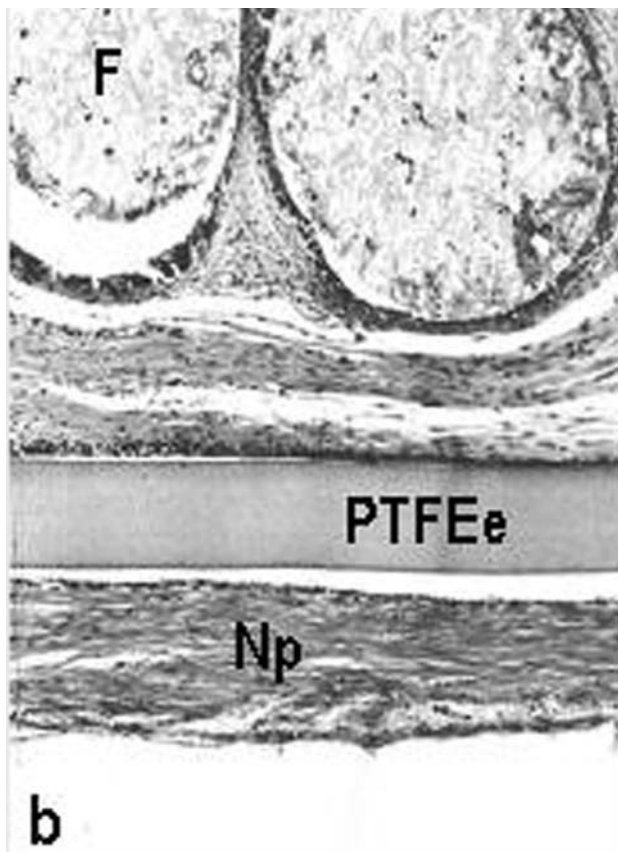
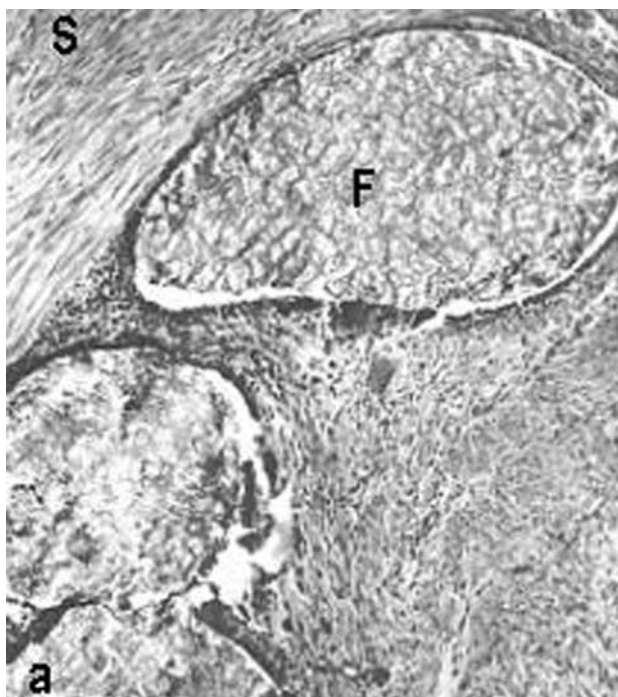


Fig. 3. Implantes de PTFEe-composite a 14 días: a) tejido de integración formado en torno a los filamentos (F) protésicos. Microscopía óptica (MO), hematoxilina-eosina, x100; b) tejido de integración y neoperitoneo. Se observa una barrera de células blancas a ambos lados de la lámina de preclude. MO, tricrómico de Masson, x100. S: tejido celular subcutáneo; F: filamentos; Np: neoperitoneo; PTFEe: politetrafluoroetileno expandido.

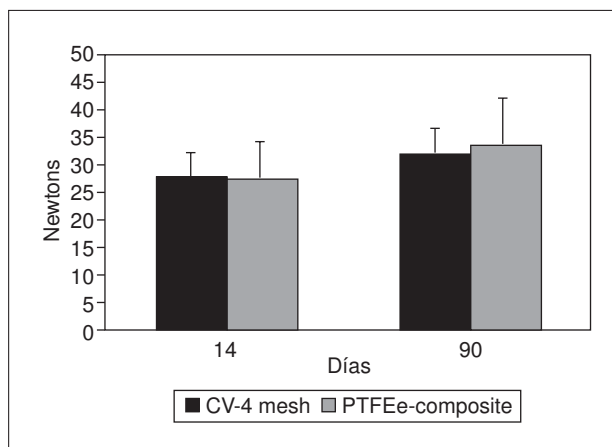


Fig 4. Resistencia biomecánica de los implantes a 14 y 90 días. No existieron diferencias significativas (U de Mann-Whitney,  $p > 0,05$ ) entre los dos grupos de estudio.

rencia. Mediante microscopía electrónica de barrido se observó cómo en la superficie peritoneal la prótesis aparecía irregularmente cubierta por este nuevo mesotelio (fig. 2b), distinguiéndose todavía los nodos de la prótesis por debajo de la delgada capa peritoneal. En las zonas correspondientes a las adherencias se observaron acumulaciones de células blancas y fibrina, junto con restos de la serosa intestinal.

En contraste, el neoperitoneo inducido por los implantes de PTFEe-composite fue de estructura uniforme, y las fibras conectivas se disponían en paralelo a la superficie de la prótesis (fig. 3b). Este tejido estaba altamente vascularizado y cubierto, en la superficie interna del biomaterial, por una capa de células mesoteliales poligonales típicas. En general, las células que formaban el peritoneo presentaron morfología de fibroblastos, aunque en el lado en contacto con la prótesis, y delimitando la misma, fue posible observar una barrera celular compuesta principalmente por macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño (fig. 3b).

A los 14 días del implante, el espesor del peritoneo neoformado fue similar en ambos grupos ( $70,01 \pm 3,1$  en CV-4-mesh, frente a  $67,34 \pm 1,98$  en PTFEe-composite).

#### Resistencia a la tracción mecánica

En los dos tipos de prótesis implantadas se evidenciaron valores similares de resistencia a la tracción, y no se hallaron diferencias significativas entre ambos a 14 o 90 días del implante. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) entre los 14 y los 90 días, dentro del mismo grupo de estudio; los valores obtenidos a los 3 meses del implante fueron los más elevados (fig. 4).

#### Discusión

El comportamiento de algunos biomateriales en la zona peritoneal compromete su empleo en clínica en esta interfaz. En grandes eventraciones intervenidas en múltiples ocasiones a veces no existe plano peritone-

al, y es necesario dejar el biomaterial en contacto con el peritoneo visceral. Lo mismo sucede cuando se realizan reparaciones por vía laparoscópica. Por tanto, es necesario seleccionar el biomaterial más adecuado para evitar la aparición de complicaciones.

En el presente trabajo hemos querido poner en evidencia que la estructura espacial del biomaterial modula el comportamiento en la interfaz peritoneal, aun tratándose del mismo tipo de biomaterial.

En estudios previos, realizados por nuestro grupo *in vitro*<sup>10</sup>, en los que cultivamos células mesoteliales y las sembramos sobre diferentes biomateriales, pudimos comprobar que la mesotelización era muy temprana cuando la prótesis era de tipo laminar. Por el contrario, cuando la prótesis era de tipo reticular, el depósito mesotelial no se realizaba de una forma correcta, y las células se situaban sobre los filamentos, lo que producía un recubrimiento no homogéneo.

La formación temprana de mesotelio sobre las prótesis laminares probablemente explique la ausencia de formación adherencial tras su implante. Posiblemente el retraso en la formación de dicho mesotelio cuando se implantan prótesis de tipo reticular pueda explicar que en la interfaz prótesis/peritoneo visceral sea más frecuente la aparición de adherencias.

La rápida formación mesotelial que hemos constatado en implantes *in vivo* con algunos biomateriales laminares, como el DualMesh<sup>11</sup>, hace que el intestino pueda desplazarse fácilmente sobre las prótesis. Por el contrario, la precaria mesotelización, como sucede en las prótesis reticulares, podría hipotéticamente provocar la aparición de pequeños microtraumatismos en el peritoneo visceral, lo que conduciría a la posible formación de depósitos de fibrina que, tras su organización, llevarían a la formación adherencial.

En este trabajo experimental hemos podido comprobar cómo una prótesis reticular confeccionada con PTFEe presenta una integración similar a otras prótesis reticulares, como las de polipropileno<sup>9</sup>. Su incorporación al tejido es óptima y, lo que es todavía más importante, la resistencia biomecánica es superior. En cuanto al comportamiento peritoneal, también es similar al de las prótesis de polipropileno<sup>7</sup>.

Por otro lado, cuando utilizamos el composite con el mismo biomaterial, el comportamiento peritoneal cambia, y existe una óptima mesotelización, sin que por ello disminuya la resistencia biomecánica de la prótesis empleada.

Por tanto, nuestros resultados demuestran que la estructura espacial del biomaterial (laminar o reticular) condiciona el comportamiento de la prótesis en la interfaz peritoneal. Por ello, sería necesario, aun empleando el mismo biomaterial, diseñar prótesis tipo composite, con el que, sin menoscabo de las propiedades biomecánicas, se consiga un óptimo comportamiento peritoneal. Esto podría aproximarse al concepto de prótesis ideal propuesto por algunos autores<sup>3</sup>.

## Agradecimiento

El presente trabajo de investigación ha sido realizado mediante una Ayuda de Investigación de la CICYT - MAT 2001-1268. Agradecemos a la casa comercial GORE el habernos facilitado los materiales protésicos.

## Bibliografía

1. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989;157:188-93.
2. Luijendijk RW, Hop WC, Van del Tol MP, De Lange DC, Braaksma MM, Ijzermans JN, et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med* 2000;343:392-8.
3. 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;180:745-53.
4. Kaufman Z, Engelberg M, Zager M. Faecal fistula: a late complication of Marlex mesh repair. *Dis Colon Rectum* 1981;24:543-4.
5. De Guzman LJ, Nyhus LM, Yared G, Schiesinger PK. Colocutaneous fistula formation following polypropylene mesh placement for repair of a ventral hernia: diagnosis by colonoscopy. *Endoscopy* 1995;27:459-61.
6. 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:S109-11.
7. Bellón JM, García-Carranza A, Jurado F, García-Honduvilla N, Carrera-San Martín A. Peritoneal regeneration after implant of a composite in the abdominal wall. *World J Surg* 2001;25:147-52.
8. Bellón JM, García-Honduvilla N, Jurado F, García-Carranza A, García-Moreno F, Carrera-San Martín A, et al. Use of composite prostheses in the repair of defects in the abdominal wall: prosthetic behaviour at the peritoneum. *Eur J Surg* 2001;167:666-71.
9. 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;183:11-8.
10. Buján J, García-Honduvilla N, López R, Rodríguez M, Gimeno MJ, Bellón JM. *In vitro* evaluation of the mesothelialisation of several prosthetic materials designed for the repair of abdominal wall defects. *Eur Surg Res* 2001;33:180.
11. 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;11:25-9.