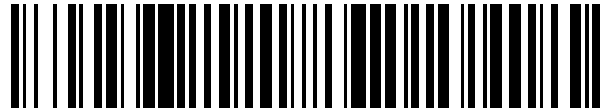


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 039**

51 Int. Cl.:

A61F 7/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2005 E 05751050 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1750632**

54 Título: **Prevención de adherencias y sistema de enfriamiento intraluminal para la misma**

30 Prioridad:

01.06.2004 GB 0412167

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.11.2013

73 Titular/es:

**K.U. LEUVEN RESEARCH AND DEVELOPMENT
(100.0%)
GROOT BEGIJNHOF 58
3000 LEUVEN, BE**

72 Inventor/es:

**KONINCKX, PHILIPPE y
KONINCKX, THOMAS**

74 Agente/Representante:

MORGADES MANONELLES, Juan Antonio

ES 2 428 039 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Prevención de adherencias y sistema de enfriamiento intraluminal para la misma

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la prevención de la formación de adherencias en general y a un sistema de enfriamiento y, en particular, a un sistema para reducir la temperatura en la cavidad peritoneal y a una unidad de regulación que permita obtener dicho enfriamiento sin desecación.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La formación de adherencias postoperatorias constituye un problema clínico importante debido a sus complicaciones, tales como la obstrucción intestinal (Ellis H Eur J Surg Suppl 15-9, 1997), el dolor pélvico crónico (Duffy DM, DiZerega GS, J Reprod Med 41:19-26, 1996) y la esterilidad femenina (Gomel V: Fertil Steril 40:607-611, 1983), y una duración prolongada de la intervención quirúrgica y las complicaciones postoperatorias (cuando se necesitan procedimientos quirúrgicos adicionales). La causa más común es una intervención quirúrgica previa. Los procedimientos quirúrgicos más frecuentes implicados en la formación de adherencias significativas son ginecológicos, cardiovasculares y de cirugía abdominal general. Ello es válido tanto para la cirugía tradicional como para la cirugía laparoscópica.

15

20

Los hechos fisiopatológicos que intervienen en la formación de adherencias son muy conocidos (Holmdahl L et al, Eur J Surg Suppl 56-62, 1997 y DiZerega GS, Eur J Surg Suppl 10-16, 1997) y se pueden resumir del siguiente modo: una anomalía peritoneal provocará la exudación, la deposición de fibrina, a continuación una reacción inflamatoria, fibrinólisis y la reepitelización completa entre 3 y 8 días. Dicha cicatrización rápida es consecuencia de la regeneración de la capa mesotelial a partir de una pluralidad de focos en la lesión y no desde los bordes tal como se produce durante la reparación de otro epitelio. La consecuencia directa de ello es que la duración de la reepitelización es independiente de la zona desnuda del peritoneo. Si dicho proceso de cicatrización rápida falla por una sobrecarga de fibrina (por ejemplo, a causa de una hemorragia), al disminuir la fibrinólisis (por ejemplo, como consecuencia de un trauma más grave del tejido), se produce una matriz de fibrina persistente (Bittinger F, J Surg Res 82:28-33, 1999), o debido a una reacción inflamatoria prolongada (por ejemplo, por una infección o debido al material de sutura), ello provocará la multiplicación prolongada de los fibroblastos, la precipitación del colágeno, angiogénesis y, por último, la formación de adherencias.

25

30

35

No existen datos exactos sobre la prevalencia y la gravedad de dichas consecuencias ya que las adherencias varían con la gravedad de la intervención quirúrgica y no se pueden realizar segundas observaciones sistemáticas por laparoscopia por motivos éticos evidentes. Se producen adherencias en más del 50% de los pacientes tras una laparotomía, mientras recientemente se ha estimado que el riesgo de necesitar una nueva intervención a causa de las adherencias tras una laparotomía es de un 35% antes de 10 años en un estudio de gran extensión realizado en Escocia (Ellis H. et al, Lancet 353:1476-1480, 1999). La formación de adherencias constituye un problema importante después de los procedimientos quirúrgicos y es una causa frecuente de dolor postoperatorio y de esterilidad. Las adherencias son la causa principal de obstrucciones intestinales y se estima que, tras un procedimiento intrabdominal, se producen adherencias en de un 50 a un 80 por ciento de los pacientes.

40

45

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de procedimientos y composiciones para inhibir la formación de adherencias en los pacientes. Algunos se describen en el documento WO 00/54 682. La endoscopia denominada asimismo cirugía de acceso mínimo se ha utilizado ampliamente en los últimos años debido a las ventajas evidentes de una disminución de la morbilidad postoperatoria, menos dolor y una hospitalización más corta. Dichos procedimientos requieren, mediante un sistema de insuflación tal como se conoce por ejemplo a partir de la patente US n.º 5.246.419 o de un sistema de irrigación, una distensión para permitir la visualización. La cirugía endoscópica utiliza una corriente de gas, por ejemplo el gas de dióxido de carbono (CO₂). Puesto que la anoxia es una causa principal y/o cofactor de la formación de adherencias, se ha propuesto actualmente la utilización de una mezcla de gases de CO₂/O₂ en proporciones aptas para reducir la formación de adherencias (US n.º 6.428.500).

50

55

Sin embargo el neumoperitoneo, y, en particular el neumoperitoneo con CO₂ continúa siendo un cofactor en la formación de adherencias.

Se ha analizado ahora en un modelo laparoscópico con ratones el efecto específico del enfriamiento en la formación de adherencias en un neumoperitoneo con CO₂ y CO₂/O₂.

60

En primer lugar, se analizó el efecto de la temperatura corporal con respecto a la formación de adherencias basal y potenciada por el neumoperitoneo en ratones dispuestos a temperatura ambiente (RT) o a 37 °C. En segundo lugar, se analizó el efecto de la utilización de aire humidificado para ventilación en la temperatura corporal. Posteriormente, se estudió detalladamente el efecto de la temperatura corporal (intervalo: 32 °C a 37 °C) con respecto a la formación de adherencias. Por último, en ratones con una temperatura corporal mantenida a 37 °C se confirmó la formación de

65

adherencias potenciada por el neumoperitoneo con CO₂ puro, junto con los efectos de la adición de un 3% o un 12% de oxígeno.

5 Se descubrió sorprendentemente que la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo es mucho menor a temperaturas inferiores del organismo.

10 Una disminución de la temperatura corporal puede ser consecuencia de la anestesia y de la desecación cuando el gas no humidificado se utiliza para la ventilación o para el neumoperitoneo. Se confirmó a una temperatura ambiente de 37 °C que la adición de un 3% de oxígeno al neumoperitoneo disminuye la formación de adherencias y que un 12% de oxígeno provoca más adherencias que un 3%.

15 Además, se descubrió sorprendentemente y se demostró claramente que la hipotermia reduce la formación de adherencias. Se ha diseñado un sistema para provocar y controlar la hipotermia para la prevención de adherencias en cirugía y, preferentemente, en la cirugía endoscópica en mamíferos, preferentemente humanos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Formas de realización ilustrativa de la presente invención

20 Durante el neumoperitoneo con la laparoscopia es necesario crear un espacio de trabajo y se utiliza generalmente CO₂ por razones de seguridad, es decir, una solubilidad elevada en agua y una alta capacidad de intercambio en los pulmones. Resulta muy conocido que el neumoperitoneo con CO₂ provoca efectos sistémicos y locales. Desde el punto de vista sistémico, el neumoperitoneo con CO₂ produce hipercapnia y acidosis (Junghans *et al.*, 1997; Liem *et al.*, 1996). Desde un punto de vista local, el neumoperitoneo con CO₂ disminuye el pH (Volz *et al.*, 1996), altera la microcirculación (Taskin *et al.*, 1998) y la morfología de las células mesoteliales (Hazebroek *et al.*, 2002; Volz *et al.*, 1999; Suematsu *et al.*, 2001).

30 Además, durante el neumoperitoneo con CO₂ puede disminuir la temperatura corporal, especialmente cuando se utiliza el gas de CO₂ frío y seco con caudales elevados (Bessell *et al.*, 1999). Tal como se puede esperar de la termodinámica, dicho efecto de enfriamiento lo provoca menos la temperatura del gas sino que principalmente lo causa la energía necesaria para evaporar el agua del organismo para humedecer el CO₂ seco (Bessell *et al.*, 1995). En efecto, no se puede prevenir el enfriamiento con gas caliente y seco (Bessell *et al.*, 1995; Hazebroek *et al.*, 2002), aunque se puede prevenir en gran medida el enfriamiento con gas frío y humidificado (Hazebroek *et al.*, 2002). Se puede prevenir completamente el enfriamiento utilizando gas caliente y humidificado, tal como se demostró en ratas (Hazebroek *et al.*, 2002), cerdos (Bessell *et al.*, 1995; Bessell *et al.*, 1999; Mouton *et al.*, 1999) y seres humanos (Puttick *et al.*, 1999). Los esfuerzos en la técnica se centran en la prevención de cualquier efecto de enfriamiento en la cavidad del organismo del paciente y en el lugar de la intervención quirúrgica.

40 El neumoperitoneo con CO₂ seco y frío altera la morfología del mesotelio, es decir, destruye la estructura hexagonal, reduce las microvellosidades (Hazebroek *et al.*, 2002) y provoca protuberancias celulares (Volz *et al.*, 1999; Suematsu *et al.*, 2001). Estos efectos del CO₂ seco y frío se observan asimismo en el mesotelio pleural tras la toroscopia (Mouton *et al.*, 1999). Si ello se puede evitar utilizando gas caliente y húmedo no resulta evidente, ya que se ha publicado que se obtiene tanto la prevención (Mouton *et al.*, 1999) como ningún efecto (Hazebroek *et al.*, 2002). De todos modos, desde la introducción de insufladores de flujo elevado para la cirugía endoscópica en seres humanos (Koninckx and Vandermeersch, 1991), el CO₂ utilizado pasó a ser progresivamente caliente y húmedo. Se reivindicó la utilización de gas caliente y húmedo para reducir el dolor postoperatorio y la duración de la hospitalización (Demco 2001) y para reducir la respuesta de las citocinas intraperitoneales (Puttick *et al.*, 1999) y el crecimiento de tumores (Nduka *et al.*, 2002).

50 En los últimos años, se ha dado a conocer el neumoperitoneo con CO₂ como cofactor en la formación de adherencias postoperatorias (Ordonez *et al.*, 1997; Molinas and Koninckx 2000; Molinas *et al.*, 2001). Parecen estar involucrados diversos mecanismos. En primer lugar, se propuso como mecanismo la angiogénesis que provoca la hipoxia mesotelial, ya que el efecto aumentó con la duración del neumoperitoneo y con la presión de insuflación, puesto que se observaron unos efectos similares en el neumoperitoneo con helio, ya que la adición de un 2 a un 4% de oxígeno al neumoperitoneo tanto con CO₂ como con helio disminuyó de la formación de adherencias (Molinas and Koninckx 2000; Molinas *et al.*, 2001), puesto que no se producía este efecto en ratones carentes del factor inducible por hipoxia (HIF) (Molinas *et al.*, 2003b), el activador del plasminógeno 1 (PAI-1) (Molinas *et al.*, 2003a), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) (Molinas *et al.*, 2003c). En segundo lugar, se ha propuesto una función de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en la formación de adherencias (Binda *et al.*, 2003) ya que la actividad de las ROS aumenta durante tanto laparotomía como la laparoscopia, puesto que se producen durante el proceso de isquemia / revascularización y que la administración de antioxidantes de las ROS disminuye la formación de adherencias en diversos modelos con animales. En tercer lugar, pueden estar implicados otros mecanismos, tales como el enfriamiento y la desecación.

65 Durante el neumoperitoneo, la desecación y el enfriamiento se encuentran íntimamente relacionados. Puesto que aún no se ha estudiado en detalle la función exacta de la desecación y el enfriamiento en las lesiones peritoneales y

en la formación de adherencias, los presentes autores planificaron analizar en nuestro modelo de laparoscopia con ratones el efecto específico del enfriamiento durante el neumoperitoneo con CO₂ en la formación de adherencias.

Definiciones

5 Se entiende por neumoperitoneo un gas introducido en el abdomen de un paciente para obtener la exposición durante la laparoscopia y la cirugía laparoscópica. Se puede realizar el neumoperitoneo durante la laparoscopia y la cirugía laparoscópica mediante insufladores que constituyen un medio para inyectar un gas, por ejemplo dióxido de carbono, en el peritoneo para obtener la exposición durante la laparoscopia y la cirugía laparoscópica en el
10 tratamiento de un trastorno determinado. Se entiende por sistema de insuflación endoscópica un endoscopio que comprende un insuflador.

Se entiende por hipotermia una temperatura corporal o temperatura corporal regional significativamente inferior a la temperatura corporal normal en seres humanos, que es de 37 °C (98,6 °F). Se considera una temperatura corporal moderada, que se puede obtener mediante enfriamiento superficial, cuando está comprendida entre 23 y 32 °C y se
15 considera una hipotermia profunda una temperatura corporal o una temperatura corporal regional comprendida 12 y 20 °C.

En la presente solicitud se entiende por paciente un animal, preferentemente un animal homeotermo, más preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano que se ha sometido, o se está sometiendo, a un tratamiento quirúrgico.

Resultados

25 En el primer experimento (figura 1), se mantuvieron los ratones y el equipo a una RT (temperatura ambiente) o a 37 °C. Se expusieron los ratones durante 10 min (T₂₀ a T₃₀) o 60 min (T₂₀ a T₈₀) de neumoperitoneo con respecto a la formación basal de adherencias y una potenciada por el neumoperitoneo. Durante únicamente la anestesia y la ventilación (T₀ a T₂₀), la temperatura corporal disminuyó de aproximadamente 36,5 °C a 31 °C y de 37,5 °C a 35 °C a RT y 37 °C, respectivamente. A RT, la temperatura corporal se redujo aún más hasta 28,5 °C y 26,5 °C en T₈₀ en
30 ratones con 10 minutos y con 60 minutos de neumoperitoneo, respectivamente. A 37 °C, la temperatura corporal se mantuvo constante hasta T₈₀ a aproximadamente 34,5 °C y 35,5 °C durante 10 min y 60 min de neumoperitoneo, respectivamente. En general, las temperaturas corporales fueron siempre inferiores tras 60 minutos de neumoperitoneo que tras 10 minutos, es decir, tanto a RT (p < 0,0001) como a 37 °C (p = NS); las temperaturas corporales fueron también siempre inferiores a la RT que a 37 °C, es decir, después de tanto 10 minutos
35 (p < 0,0001) como 60 minutos (p < 0,0001) de neumoperitoneo (ANOVA bidireccional).

A RT, la formación de adherencias aumentó con la duración del neumoperitoneo (10 minutos con respecto a 60 minutos: proporción: p < 0,05), tal como se ha demostrado anteriormente. A 37 °C, dicho efecto de la duración del neumoperitoneo fue más marcado (10 minutos con respecto a 60 minutos: proporción: p = 0,01, total: p = 0,04, extensión: p = 0,02, tipo: p = 0,03). Además, a 37 °C la formación de adherencias fue superior que a RT, claramente en el caso de la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo (proporciones: p = 0,04, total: p < 0,05, extensión: p = 0,03) y ligeramente en el caso de la formación de adherencias basal (p = NS) (figura 1, tabla I, prueba de Mann-Whitney).

45 En el segundo experimento, la temperatura corporal fue aproximadamente de 1 °C superior cuando se utilizó aire húmedo de ventilación (p = 0,003, ANOVA bidireccional), siendo 38,1±0,1 (T₀), 36,4±0,1 (T₁₀), 35,9±0,3 (T₂₀), 36,2±0,5 (T₃₀), 36,5 ±0,6 (T₄₀), 36,5±0,6 (T₅₀), 36,8±0,5 (T₆₀), 37,0±0,5 (T₇₀) y 37,1±0,5 (T₈₀) °C en el caso de la ventilación humidificada y 37,8±0,4 (T₀), 36,1±0,1 (T₁₀), 35,0±0,4 (T₂₀), 35,3±0,5 (T₃₀), 35,4 ±0,5 (T₄₀), 35,8±0,7 (T₅₀),
50 35,7±0,6 (T₆₀), 35,6±0,5 (T₇₀) y 36,1±0,5 (T₈₀) en el caso de la ventilación no humidificada.

En el tercer experimento (figura 2), durante únicamente la anestesia y la ventilación (T₀ a T₂₀), la temperatura corporal se redujo de 38 °C a 35,5 °C para los grupos I y II y de 36,5 °C a 31 °C para el grupo III. A continuación, la temperatura corporal se mantuvo constante hasta T₈₀ en aproximadamente 37 °C para el grupo I, 36 °C para el grupo II y 32,5 °C para el grupo III (grupo I con respecto al III: p < 0,0001, II con respecto al III: p < 0,0001 y I con respecto al II: p = 0,02). Las temperaturas corporales de los grupos IV, V y VI resultaron similares a las del grupo I (p = NS, datos no mostrados, ANOVA bidireccional).

La formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo disminuyó con la temperatura corporal (correlación de Pearson: p = 0,0171 para la proporción; figura 2, tabla II). En comparación con el grupo I, la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo resultó inferior en el grupo III (proporción: p = 0,04, prueba de Mann-Whitney). Las diferencias entre los otros grupos no resultaron estadísticamente significativas.

Tal como se ha demostrado anteriormente (experimento I), se volvió a confirmar que en una cámara de 37 °C, la formación de adherencias aumentó cuando el neumoperitoneo se prolongó de 10 a 60 minutos (grupo VI con respecto al I: proporción: p = 0,04, total: p = 0,02, extensión: p = 0,04, tipo: p = NS, tenacidad: p = 0,04). En comparación con el CO₂ puro (grupo I), la adición de un 3% de oxígeno al neumoperitoneo (grupo IV) redujo la

formación de adherencias (proporción: $p = 0,03$, total: $p = 0,04$, extensión: $p < 0,05$, tipo: $p = \text{NS}$, tenacidad: $p = \text{NS}$). En comparación con la adición de un 3% de oxígeno al neumoperitoneo (grupo IV), la adición de un 12% de oxígeno (grupo V) aumentó las adherencias, aunque no resultó estadísticamente significativa (figura 3, tabla II).

5 En la figura 4, los datos de los experimentos I y III se combinaron para mostrar gráficamente la relación entre la temperatura corporal y la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo. Considerando todos los datos en conjunto, la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo disminuyó fuertemente con unas temperaturas corporales inferiores (regresión lineal y correlación de Pearson: $p = 0,0036$ para la proporción; $p = 0,0251$ para el total).

10 Este estudio confirmó y extendió los datos anteriores relativos a los efectos de la anestesia, la ventilación y el neumoperitoneo sobre la temperatura corporal.

15 Se confirmó que la anestesia disminuye la temperatura corporal en ratones, tal como se había demostrado anteriormente en ratas (Torbati *et al.*, 2000), ratones (Gardner *et al.*, 1995) y seres humanos (Buhre and Rossaint 2003). Tal como se esperaba, dicho efecto de enfriamiento se ve influido por la temperatura ambiente, siendo más pronunciado a RT y menos a 37 °C. Dichas observaciones concordaban con el efecto indicado de la temperatura del quirófano en seres humanos. De hecho, los pacientes permanecen normotérmicos tras la anestesia cuando se mantienen en un quirófano más caliente, mientras que son hipotérmicos cuando se disponen en un quirófano con una temperatura más fría (Morris and Wilkey 1970; Morris 1971a; Morris 1971b). Dicho efecto secundario anestésico puro está provocado por la vasodilatación cutánea, que impide la conservación térmica. Por consiguiente, los pacientes anestesiados se comportan como poiquiloterms y su temperatura corporal varía con la temperatura ambiente (Morris 1971b).

25 Dicho estudio demostró en ratones que la ventilación no humidificada puede disminuir la temperatura corporal, lo que confirma los datos anteriores en los seres humanos (Fonkalsrud *et al.*, 1980; Bissonnette and Sessler 1989; Dery 1973). Puesto que el aire insaturado absorberá agua por evaporación de una superficie húmeda (Williams *et al.*, 1996), la pérdida de agua de las vías respiratorias es la explicación más plausible.

30 Se ha demostrado y confirmado anteriormente en dichos experimentos que la desecación provocada por el gas utilizado en el neumoperitoneo provoca el enfriamiento. Por lo tanto, el gas no humidificado con caudales superiores provoca un enfriamiento considerable ya que la desecación es importante. Por este motivo, se tuvo mucho cuidado en evitar la desecación tanto como fue posible, evitando cualquier flujo a través del abdomen (experimento I) y humidificando el gas (experimentos II y III). Es difícil descartar completamente por lo menos una cierta desecación por el neumoperitoneo ya que el cierre hermético al gas de las inserciones del trocar es muy difícil de obtener y debido a que cualquier humidificación inferior al 100% provocará una cierta desecación. Ello podría explicar que 60 minutos de neumoperitoneo provoquen algo más de enfriamiento que 10 minutos incluso si tratamos de evitar la desecación tanto como sea posible. Estos datos, obviamente, no permiten descartar todavía otros efectos simultáneos tales como la compresión vascular y la reducción de la circulación.

40 La relación entre la desecación y el enfriamiento es compleja. En primer lugar, la desecación provoca el enfriamiento. En segundo lugar, la desecación es más importante con una temperatura del gas superior ya que la humedad absoluta aumenta con la temperatura, por ejemplo, una humedad relativa del 100% corresponde a 25 mg de agua / litro de gas a 25 °C y a 44 mg de agua / litro de gas a 37 °C. Ello podría explicar que el efecto sobre la formación de adherencias puede ser variable si no se controlan estrictamente tanto la desecación como el enfriamiento. Por lo tanto, los experimentos que analizan el efecto de la desecación pueden subestimar el efecto ya que la desecación disminuye la temperatura que a su vez reduce la desecación.

50 Mediante la presente invención se ha demostrado claramente el descubrimiento de que la hipotermia reduce la formación de adherencias. No únicamente la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo aumenta con la temperatura corporal, sino asimismo las diferencias entre la formación de adherencias basal y potenciada por el neumoperitoneo aumentan con la temperatura corporal.

55 La presente invención demuestra por primera vez que la hipotermia protege directamente los tejidos y las células del efecto potenciador de las adherencias por el neumoperitoneo.

60 Un posible motivo podría ser que el consumo de oxígeno por parte de las células disminuye con la temperatura. La hipotermia disminuye la tasa metabólica cerebral global durante la isquemia, reduciendo la velocidad de descomposición de la glucosa, la fosfocreatina y el ATP, y la formación de lactato y fosfato inorgánico (Erecinska *et al.*, 2003).

65 Otro motivo para el efecto de la hipotermia puede ser su efecto sobre el proceso de isquemia - revascularización, la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo puede considerarse como un proceso de isquemia - revascularización. La hipotermia reduce la producción de las ROS durante la revascularización del encéfalo (Zhao *et al.*, 1996), el prosencéfalo (Horiguchi *et al.*, 2003), el corazón (Prasad *et al.*, 1992), el intestino (Attuwaybi *et al.*, 2003), el endotelio (Zar and Lancaster, Jr. 2000) y el músculo (Yoshioka *et al.*, 1992). La hipotermia mejora la

recuperación de los parámetros energéticos durante la revascularización (Erecinska et al., 2003). La hipotermia también inhibe la respuesta inflamatoria hepática tras la isquemia - revascularización, disminuyendo la infiltración de polimorfonucleares (Patel *et al.*, 2000), y también disminuyen la producción del factor de la necrosis tumoral, la interleucina-1- β y la proteína inflamatoria de macrófagos 2 (Patel *et al.*, 2000; Kato *et al.*, 2002).

En los experimentos de la presente solicitud también se confirmaron y se extendieron a 37 °C la observaciones anteriores a RT que demostraban que la adición de un 3% de oxígeno al neumoperitoneo disminuye la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo y que la adición de un 12% de oxígeno en comparación con un 3% de oxígeno aumenta la formación de adherencias en un nivel similar al de con CO₂ puro.

EJEMPLOS

El ejemplo siguiente describe la presente invención:

Animales

El estudio se realizó en 86 ratones hembra, del Naval Medical Research Institute (NMRI), de 9 a 10 semanas de edad que pesaban entre 30 y 40 g. Se mantuvieron los animales en condiciones estándar de laboratorio (temperatura de 20 °C a 22 °C, humedad relativa del 50% al 60%, 14 horas de luz y 10 horas de oscuridad) en el animalario de la Katholieke Universiteit Leuven. Se alimentaron con una dieta de laboratorio estándar (Muracon.G, Carsil Quality, Turnhout, Bélgica) con acceso libre a comida y al agua en cualquier momento. El estudio fue autorizado por el Institutional Review Animal Care Committee.

Anestesia y ventilación

Los animales se anestesiaron con una dosis de 0,08 mg/g de pentobarbital (Nembutal, Sanofi Sante Animale, Bruselas, Bélgica) intraperitoneal (i.p.). Este instante se consideró el tiempo 0 (T₀). La preparación de los animales comenzó 10 minutos después de la anestesia (T₁₀). Se afeitó el abdomen y el animal se fijó a la mesa en decúbito supino. Se realizó la turbación endotraqueal tal como está descrito (Molinas *et al.*, 2001; Molinas *et al.*, 2003a; Molinas *et al.*, 2003b; Molinas *et al.*, 2003c; Elkelani *et al.*, 2002). En pocas palabras, se introdujo una cánula de ventilación (aguja de calibre 20 con borde romo; BD Microlance 3, Becton Dickinson, Fraga, España) en la tráquea por transiluminación de las cuerdas vocales. Se conectó el catéter a un respirador mecánico (Mouse Ventilator MiniVent, Type 845, Hugo Sachs Elektronik-Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Alemania) y se procedió a la ventilación del animal con aire ambiente no humidificado o humidificado (según el experimento) con un volumen corriente de 250 μ l a 160 pulsaciones/min hasta el final del experimento (T₈₀).

Cirugía laparoscópica

Se realizó una incisión por la línea media inferior al apéndice del esternón y se introdujo un endoscopio de 2 mm con una vaina externa de 3,3 mm para la insuflación (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania) en la cavidad abdominal. El endoscopio, conectado a una cámara de vídeo y a una fuente de luz (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania), se fijó en un soporte y se cerró la incisión estanca al gas alrededor del endoscopio con sutura de polipropileno 5/0 (Prolene, Ethicon, Johnson y Johnson Intl., Bruselas, Bélgica) para evitar fugas (Molinas *et al.*, 2001; Molinas *et al.*, 2003a; Molinas *et al.*, 2003b; Molinas *et al.*, 2003c; Elkelani *et al.*, 2002).

Se creó el neumoperitoneo después de 20 min de la inyección de la anestesia (T₂₀) utilizando el Thermoflator Plus (Karl Storz, Tfttlingen, Alemania), que permite añadir una concentración variable de O₂ al CO₂. Se varió el gas de insuflación, la humidificación y la temperatura con el diseño experimental. Para la humidificación se utilizó el humidificador Storz 204320 33 (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania). La temperatura de gas se determinó mediante la temperatura ambiente es decir, entre 23 y 25 °C (RT) o 37 °C. De hecho, los experimentos anteriores demostraron el equilibrio de la temperatura del gas ante aproximadamente 50 cm de tubo utilizando un conducto con un diámetro interior de 7 mm y un caudal de 2,5 l/min. Se ajustó el Thermoflator Plus a un caudal de 2,5 litros/min y a una presión de 18 mm de Hg. Se utilizó una válvula de toma de agua para amortiguar los cambios de presión y para confirmar una presión de insuflación continua de 20 cm de H₂O (\cong 15 mm de Hg) puesto que cualquier exceso de CO₂ se escapa libremente de la válvula de toma de agua, mientras se mantenía con precisión la presión en la válvula de toma de agua.

Provocación de adherencias intraperitoneales

Tras crear el neumoperitoneo (T₂₀), se introdujeron dos catéteres del calibre 14 (Insyte-W, Vialon, Becton Dickinson, Madrid, España) en visión laparoscópica en los flancos derecho e izquierdo de los instrumentos de trabajo. Se sujetó el útero en la línea media con un dispositivo de sujeción de 1,5 mm y se realizaron unas lesiones estandarizadas de 10 mm x 1,6 mm en el borde antimesentérico de las trompas uterinas derecha e izquierda con coagulación monopolar utilizando un catéter con globo de fabricación propia de 1,6 mm (10 vatios, modo estándar de coagulación, Autocon 350, Karl Storz, Tuttlingen, Alemania) Además, se realizaron unas lesiones idénticas en ambas paredes pélvicas laterales derecha e izquierda.

Para analizar la formación de adherencias basal y potenciada por el neumoperitoneo, se mantuvo el neumoperitoneo durante el tiempo mínimo necesario para provocar las lesiones quirúrgicas, normalizado a los 10 minutos (T_{20} a T_{30}), o durante 60 minutos (T_{20} a T_{80}), respectivamente (Molinas *et al.*, 2001). Se retiraron las aberturas secundarias tras finalizar las lesiones peritoneales y se cerraron las incisiones. Todas las incisiones se cerraron en una única capa con sutura de polipropileno 5/0 (Prolene, Ethicon, Johnson and Johnson Int1, Bruselas, Bélgica).

Puntuación de las adherencias

Un cirujano que desconocía el grupo que estaba analizando realizó una incisión en la línea media xifopúbica y una incisión subcostal bilateral para explorar toda la cavidad abdominal durante la laparotomía siete días después de la provocación de las adherencias (Molinas *et al.*, 2001; Molinas *et al.*, 2003a; Molinas *et al.*, 2003b; Molinas *et al.*, 2003c; Elkelani *et al.*, 2002). Tras analizar los sitios de abertura y las vísceras, se retiró cuidadosamente el tejido adiposo pélvico y se puntuaron las adherencias en observación al microscopio utilizando un sistema de puntuación cualitativo y cuantitativo. En el sistema de puntuación cualitativo se valoraron las características siguientes: extensión (0: sin adherencias; 1: 1-25%; 2: 26-50%; 3: 51-75%; 4: 76-100% de la superficie lesionada implicada, respectivamente), tipo (0: sin adherencias; 1: membranosas; 2: densas; 3: capilares presentes), tenacidad (0: sin adherencias; 1: se desintegran fácilmente; 2: requieren tracción; 3: requieren disección cortante) y total (extensión + tipo + tenacidad). En el sistema cualitativo de puntuación (Holmdahl *et al.*, 1994), se determinó la proporción de las lesiones cubiertas por adherencias utilizando la siguiente fórmula: adherencias (%) = (suma de la longitud de las adherencias individuales / longitud de la lesión) x 100. Los resultados se presentaron como la media de las adherencias formadas en los cuatro sitios individuales (peritoneo visceral y parietal derecho e izquierdo), que se puntuaron por separado.

Temperaturas ambiente y de los animales

Para controlar la temperatura, los animales y los equipos, es decir, insuflador, humidificador, válvula de toma de agua, respirador y tubos, se dispusieron en una cámara cerrada mantenida a RT o a 37 °C (aire caliente, WarmTouch, Patient Warming System, model 5700, Mallinckrodt Medical, Hazelwood, MO, EE.UU.). Se determinó la temperatura ambiente con el Testo 645 (Testo N.V./S.A., Lenzkirch, Alemania), mientras que se determinó la temperatura del animal en el recto con el dispositivo 78353A de Hewlett Packard (Hewlett Packard, Böblingen, Alemania) y se registró cada 10-20 minutos de T_0 a T_{80} .

Diseño experimental

En el primer experimento ($n = 32$), se analizó la formación de adherencias basal y potenciada por el neumoperitoneo, junto con la temperatura corporal en ratones dispuestos a RT o a 37 °C. En este experimento se utilizó CO_2 sin humedecer para el neumoperitoneo y se tuvo especial cuidado en disponer de un cierre hermético a los gases alrededor del trocar para evitar cualquier fuga a través del peritoneo y, de este modo, minimizar la desecación. Se realizó la ventilación con aire no humidificado (4 grupos, $n = 8$ por grupo).

En el segundo experimento ($n = 6$), se analizó el efecto de la ventilación con o sin aire humidificado en la temperatura corporal en ratones colocados a 37 °C durante 60 min de neumoperitoneo humidificado CO_2 (2 grupos, $n = 3$ por grupo).

El tercer experimento ($n = 48$) se diseñó para analizar en detalle el efecto de la temperatura corporal (intervalo: 32 °C a 37 °C) en la formación de adherencias. Para alcanzar una temperatura corporal con un enfriamiento mínimo, es decir, aproximadamente de 37 °C, se dispusieron los ratones a 37 °C y se ventilaron con aire humidificado. Para alcanzar una temperatura corporal ligeramente inferior, es decir, aproximadamente de 36 °C, se dispusieron los ratones a 37 °C y se ventilaron con aire sin humidificar. Para alcanzar una temperatura corporal aproximadamente de 32 °C, se dispusieron los ratones alternativamente a RT (T_0-T_{20} , $T_{30}-T_{40}$, $T_{50}-T_{60}$ y $T_{70}-T_{80}$) y a 37 °C ($T_{20}-T_{30}$, $T_{40}-T_{50}$ y $T_{60}-T_{70}$) y se ventilaron con aire humedecido. Estos parámetros se determinaron basándose en experimentos anteriores. La formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo se analizó utilizando CO_2 puro y humidificado en ratones a 37 °C (grupo I), 36 °C (grupo II) y 32 °C (grupo III). Se analizó asimismo la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo a 37 °C utilizando CO_2 humidificado con un 3% de oxígeno (grupo IV) y un 12% de oxígeno (grupo V). Simultáneamente, se analizó la formación de adherencias basal utilizando CO_2 puro y humidificado (grupo VI). Se utilizó un caudal de 23 ml/min a través del neumoperitoneo en todos los grupos (6 grupos, $n = 8$ por grupo).

Estadísticas

Se realizaron los análisis estadísticos con GraphPad Prism versión 4 para Windows 95 (GraphPad Software Inc, San Diego, California, EE.UU.). Se utilizó la prueba de Mann Whitney para comparar la formación de adherencias entre los grupos individuales. Se analizaron las diferencias intergrupales en la temperatura corporal con ANOVA bidireccional. Se utilizaron la correlación de Pearson y la regresión lineal para analizar los datos de las adherencias y de la temperatura corporal. Todos los datos se presentan como la media \pm error estándar de la media (SE).

Tabla I: Efecto de la temperatura ambiente en la formación de adherencias en ratones.

| Temp. amb. | Neumoperitoneo | | Puntuaciones de la adherencia (media \pm SE) | | | |
|------------|----------------|----------|--|----------------------------|---------------|------------------------------|
| | Oxígeno | Duración | Extensión | Tipo | Tenacidad | Total |
| 25 °C | 0% | 10 min | 0,6 \pm 0,1 | 0,6 \pm 0,1 | 0,7 \pm 0,1 | 1,9 \pm 0,4 |
| | 0% | 60 min | 1,0 \pm 0,1 | 1,0 \pm 0,2 | 0,9 \pm 0,1 | 2,9 \pm 0,4 |
| 37 °C | 0% | 10 min | 0,9 \pm 0,1 | 0,9 \pm 0,1 | 1,0 \pm 0,1 | 2,8 \pm 0,3 |
| | 0% | 60 min | 1,8 \pm 0,2 ^{a,b} | 1,5 \pm 0,2 ^a | 1,3 \pm 0,2 | 4,5 \pm 0,6 ^{a,b} |

Se provocaron las adherencias durante la laparoscopia con una presión de insuflación de 20 cm de H₂O.

^a 10 con respecto a 60 min a RT o 37 °C, p < 0,05, ^b RT con respecto a 37 °C, 10 o 60 min p < 0,05, prueba de Mann Whitney.

Tabla II: Efecto de la temperatura corporal, de la adición de oxígeno al neumoperitoneo y de la duración del neumoperitoneo en la formación de adherencias en ratones.

| Grupo | Temp. corporal ^b (media \pm SE) | Neumoperitoneo | | Puntuaciones de la adherencia (media \pm SE) | | | |
|-------|---|----------------|----------|--|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | | Oxígeno | Duración | Extensión | Tipo | Tenacidad | Total |
| I | 36,2 \pm 0,2 °C | 0% | 60 min | 1,7 \pm 0,2 | 1,3 \pm 0,1 | 1,4 \pm 0,1 | 4,4 \pm 0,4 |
| II | 35,9 \pm 0,1 °C | 0% | 60 min | 1,4 \pm 0,2 | 1,2 \pm 0,3 | 1,2 \pm 0,2 | 3,7 \pm 0,6 |
| III | 32,2 \pm 0,2 °C | 0% | 60 min | 1,0 \pm 0,2 | 0,9 \pm 0,2 | 1,1 \pm 0,2 | 3,1 \pm 0,5 |
| IV | 36,4 \pm 0,1 °C | 3% | 60 min | 1,1 \pm 0,2 ^a | 1,1 \pm 0,2 | 1,1 \pm 0,1 | 3,2 \pm 0,4 ^a |
| V | 36,7 \pm 0,1 °C | 12% | 60 min | 1,5 \pm 0,2 | 1,3 \pm 0,2 | 1,4 \pm 0,2 | 4,1 \pm 0,5 |
| VI | 36,4 \pm 0,1 °C | 0% | 10 min | 0,9 \pm 0,2 ^a | 0,7 \pm 0,2 | 0,8 \pm 0,2 ^a | 2,4 \pm 0,6 ^a |

Se provocaron las adherencias durante la laparoscopia con una presión de insuflación de 20 cm de H₂O.

^a p con respecto al grupo I < 0,05, prueba de Mann Whitney.

^b Se indica la temperatura corporal durante T₂₀-T₈₀.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema integrado en un conjunto con un sistema de insuflación endoscópica para prevenir la formación de adherencias. La formación de adherencias constituye un problema importante después de los procedimientos quirúrgicos y es una causa frecuente de dolor postoperatorio y de esterilidad. Las adherencias son la causa principal de obstrucciones intestinales y se estima que, tras un procedimiento intrabdominal, se producen adherencias en de un 50 a un 80 por ciento de los pacientes.

El mecanismo de formación de adherencias puede resumirse del siguiente modo: a un traumatismo en la membrana peritoneal le sigue rápidamente una reacción inflamatoria, la exudación de plasma y la precipitación de una matriz de fibrina. Posteriormente, la lesión se cura mediante la degradación del depósito de fibrina y la proliferación de la mucosa mesenquimatosa del peritoneo. Si no se completa en unos pocos días el proceso de reparación, se inicia la multiplicación de fibroblastos, que finalizará por último en la precipitación de colágeno y la formación de adherencias. Los elementos clave de dicho proceso son, en particular, la fibrina y la fibrinólisis, los macrófagos y sus productos de secreción tales como las hormonas del crecimiento y las citocinas, y obviamente el proceso de reparación epitelial. De dicho proceso de reparación se obtiene que la formación de adherencias es en gran medida independiente de la extensión del traumatismo.

Puesto que mediante la presente invención se ha descubierto sorprendentemente que una hipotermia intrabdominal puede reducir efectivamente las adherencias postoperatorias, ya que por primera vez se demostró que la desecación aumenta la formación de adherencias y dada la relación conocida entre la desecación y el enfriamiento, constituye el objetivo de la presente invención proporcionar unos medios de enfriamiento intrabdominales, preferentemente un sistema endoscópico que comprende la unidad de enfriamiento intrabdominal junto con un humidificador y una unidad reguladora que permita alcanzar el enfriamiento pretendido sin desecación para prevenir más efectivamente la formación de adherencias.

Sorprendentemente, se descubrió que el enfriamiento de la superficie tisular en una cavidad corporal disminuye la formación de adherencias postoperatorias entre superficies tisulares de una cavidad corporal. La presente invención se refiere, en particular, a la provocación de la hipotermia en dichas superficies tisulares de dicha cavidad corporal con o sin un compuesto para la síntesis de un fármaco destinado a prevenir la formación de adherencias. Puesto que la desecación aumenta la formación de adherencias al mismo tiempo que la humedad absoluta aumenta con la temperatura, es necesario que la temperatura del gas insuflado sea en todo momento superior a la temperatura intrabdominal para evitar un aumento de temperatura que provocaría necesariamente una disminución de la humedad relativa y, por lo tanto, la desecación. La humedad absoluta del gas insuflado, tras enfriarse hasta la temperatura intrabdominal, debe superar la humedad absoluta a dicha temperatura y, por lo tanto, provocar una condensación que garantice en todo momento un 100% de humedad relativa intrabdominal, evitando de este modo

la desecación, al mismo tiempo que el agua de condensación se convierte en un medio para administrar fármacos que eviten las adherencias.

5 Dada la relación entre la temperatura, la humedad y la desecación, se ha diseñado una unidad reguladora para alcanzar mejor una disminución de la temperatura intrabdominal de 37 °C a 32 °C, junto con una humedad relativa continua del 100%, preferentemente con una cierta condensación. De hecho, la cantidad de enfriamiento requerido en cal/min aumentará con la temperatura del gas de insuflado, con la humedad absoluta de dicho gas y con el caudal de insuflación. La unidad reguladora reduce al mínimo la cantidad de enfriamiento acondicionando la temperatura y la humedad absoluta del gas insuflado. Ello se alcanza manteniendo en todo momento la humedad absoluta del gas insuflado por lo menos entre 1 y 2 mg/litro por encima de una humedad relativa del 100% a la temperatura intrabdominal, provocando de este modo un poco de condensación en la entrada de la cavidad abdominal. Por lo tanto, la temperatura y la humedad absoluta del gas insuflado variarán con la temperatura intrabdominal.

15 Es el objetivo de la presente invención proporcionar un sistema de enfriamiento para reducir la temperatura de la cavidad peritoneal durante una intervención quirúrgica. Se pueden utilizar la temperatura ambiente, la anestesia, la ventilación y el neumoperitoneo para influir en la temperatura corporal y más particularmente en la temperatura de la superficie intrabdominal a fin de prevenir la formación de adherencias.

20 Una observación importante es que la hipotermia disminuye la formación de adherencias potenciada por el neumoperitoneo.

25 Ello se podría deber a la prevención de los efectos tóxicos provocados por la hipoxia y el proceso de isquemia - revascularización. No se pueden excluir otros efectos, es decir, la reducción de la respuesta inflamatoria, un aumento de los movimientos peristálticos intestinales. Continúa siendo incierto que las adherencias basales, es decir, sin neumoperitoneo, disminuyan también las temperaturas inferiores, ya que en el modelo de los presentes inventores, el grupo de "adherencias basales" disponía todavía de 10 minutos de neumoperitoneo. Si se comprueba en animales más grandes que la disminución en la formación de adherencias está provocada causada por una reducción de la temperatura mesotelial, es decir, que es suficiente una reducción de la temperatura en la cavidad peritoneal y que la temperatura corporal se puede mantener a 37 °C, son evidentes las implicaciones quirúrgicas en la prevención de la formación de adherencias en mamíferos, preferentemente humanos.

La presente invención implica un conjunto de enfriamiento y humidificación tal como se define en la reivindicación 1.

35 En una forma de realización particular, el conjunto se caracteriza porque los medios de control (a) está diseñados para regular el enfriamiento intrabdominal al mismo tiempo que se mantiene continuamente una humedad relativa comprendida entre el 96% y el 100%, preferentemente una humedad relativa comprendida entre el 99% y el 100% y más preferentemente una humedad del 100% en la cavidad corporal del paciente.

40 El conjunto de insuflación (N) está diseñado para provocar un neumoperitoneo en una cavidad corporal de un paciente. Dicho conjunto de insuflación puede comprender unos medios para medir la insuflación y acondicionamiento (e), unos tubos de insuflación (f), un humidificador (g), un humidificador (g) y un insuflador (i).

45 En otra forma de realización de la presente invención, el conjunto se caracteriza porque los medios de control comprenden por lo menos un sensor destinado a determinar la temperatura en la cavidad corporal del paciente, por lo menos un sensor destinado a medir el caudal del fluido de insuflación, por lo menos un sensor destinado a medir la temperatura del fluido de insuflación, por lo menos un sensor destinado a medir la humedad del fluido de insuflación y por lo menos un accionador destinado a acondicionar la temperatura y la humedad absoluta en el fluido de insuflación. Puede comprender además por lo menos un sensor destinado a medir el caudal en el conducto de enfriamiento.

55 En otra forma realización adicional de la presente invención, el conjunto se caracteriza porque el conducto de enfriamiento comprende una guía del fluido que comprende una pared interior y una pared exterior, definiendo dicha pared interior un límite de dicha guía del fluido interior desde una entrada del fluido en dicha pared exterior hasta una salida del fluido en dicha pared exterior.

60 La presente invención puede implicar asimismo una forma de realización de un conjunto que se caracteriza porque los medios de control está diseñados para acondicionar la temperatura y la humedad absoluta del fluido de insuflación hasta una humedad absoluta que es ligeramente superior a la humedad relativa a la temperatura intrabdominal. Por ejemplo, los medios de control se pueden diseñar para acondicionar la temperatura y la humedad absoluta del fluido de insuflación en dicho fluido de insuflación que es entre un 0,1% y un 5% superior a la humedad relativa a la temperatura intrabdominal.

65 En una forma de realización particular, el conjunto se caracteriza porque los medios de control están diseñados para adaptar la velocidad de enfriamiento de la cavidad corporal a fin de mantener continuamente entre un 97% y un 100 % de humedad relativa a la temperatura intrabdominal pretendida. Para alcanzarlo, los medios de control se pueden

diseñar para mantener una temperatura del fluido de insuflación comprendida entre 1 °C y 5 °C superior la temperatura de la cavidad corporal o para mantener una temperatura del fluido de insuflación que es entre 2 °C y 4 °C superior a la temperatura de la cavidad corporal.

5 En una forma de realización preferida, el conjunto de la presente invención se caracteriza porque sus medios de control están diseñados para regular la temperatura, la humedad y/o el caudal de insuflación en el conducto de enfriamiento hasta que se ha alcanzado una temperatura predeterminada de la superficie intrabdominal comprendida entre 32 °C y 23 °C.

10 La salida del fluido del conducto de enfriamiento se encuentra cerca del extremo proximal del trocar (L) de un dispositivo de cirugía endoscópica y/o el canal de enfriamiento se extiende coaxialmente dentro del trocar (L) de un dispositivo de cirugía endoscópica hasta el extremo distal del mismo.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 **Breve descripción de los dibujos.**

Figura 1

20 Efecto de la temperatura ambiente en la temperatura corporal (parte izquierda) y en la formación de adherencias (parte derecha) en ratones. Se provocaron adherencias basales y potenciadas por el neumoperitoneo (NP) durante la laparoscopia a una presión de insuflación de 20 cm de H₂O y se mantuvieron los ratones a temperatura ambiente o a 37 °C.

25 Símbolos: ○ 10 min NP, RT; ● 60 min NP, RT; □ 10 min NP, 37 °C; ■ 60 min NP, 37 °C p < 0,05: ^a 10 con respecto a 60 min a RT o a 37 °C, ^b RT con respecto a 37 °C a los 10 o a los 60 min (ANOVA bidireccional para la temperatura y prueba de Mann-Whitney para la formación de adherencias)

Figura 2

30 Efecto de la temperatura corporal (parte izquierda) en la formación de adherencias (parte derecha) en ratones. Se provocaron adherencias potenciadas por el neumoperitoneo (NP) durante la laparoscopia con una presión de insuflación de 20 cm de H₂O.

35 Símbolos: □ grupo I, ▲ grupo II, ● grupo III. La media ± SE de la temperatura corporal T₂₀-T₈₀ se indica en el gráfico de las adherencias.

p < 0,05: ^a con respecto al grupo I, ^b con respecto al grupo II (ANOVA bidireccional para la temperatura y prueba de Mann-Whitney para la formación de adherencias).

Figura 3

40 Efecto a 37 °C de la duración del neumoperitoneo y de la adición de oxígeno al neumoperitoneo en la formación de adherencias en ratones. Se provocaron adherencias basales (grupo VI) y potenciadas por el neumoperitoneo (NP) (grupo I, IV y V) durante la laparoscopia con una presión de insuflación de 20 cm de H₂O con CO₂ que contenía un 0% (grupo I y VI), un 3% (grupo IV) o 12% de oxígeno (grupo V). Se indica la media ± SE de la temperatura corporal durante T₂₀-T₈₀. p < 0,05: ^a con respecto al grupo I, ^b con respecto al grupo V (prueba de Mann-Whitney).

Figura 4

45 Relación entre la temperatura corporal y la formación de adherencias.

Se representan los valores individuales de la media de la temperatura corporal entre T₂₀ y T₈₀ con su proporción correspondiente de adherencias para la adherencia potenciada por el neumoperitoneo en los experimentos I y III. p = 0,0036 (correlación de Pearson).

Figura 5

50 Representa una vista lateral en sección transversal de un paciente sometido a una insuflación para endoscopia. Este insuflador se puede integrar con unos medios de enfriamiento intrabdominal destinados a obtener una temperatura intrabdominal (K) inferior a 37 °C, preferentemente inferior a 35 °C, de un modo ideal comprendida entre 32 °C y 34 °C, un sistema de humidificación para evitar completamente la desecación y una unidad reguladora que permite obtener simultáneamente el enfriamiento y la falta de desecación.

55 J = paciente, K = cavidad intrabdominal, L = trocar, N = medios de insuflación y M es el endoscopio que comprende la cámara y la iluminación

60 La **figura 6** es una vista lateral en sección transversal de un conjunto para el enfriamiento intrabdominal, la insuflación y la humidificación, en el que a = una unidad de control, b = unos medios de enfriamiento intrabdominal, c = el conducto de enfriamiento intrabdominal, d = un sonda de la temperatura intrabdominal, e = unos medios de medición de la insuflación y el acondicionamiento, f = un tubo de insuflación acondicionado, g = un humidificador, h = un conducto de insuflación e i = un insuflador.

65 La señales de control y de medición se indican mediante los siguientes símbolos: S0 = punto de ajuste del enfriamiento intrabdominal; S1 = la medición de la temperatura t₁ de insuflación, la medición de la humedad relativa de insuflación h₁, el punto de ajuste de la temperatura de insuflación t'₁ o el punto de ajuste de la humedad relativa

$h_{1,1}$; S2 = la medición de la temperatura intrabdominal T_2 , S3 = la humedad relativa pretendida h_3 y S4 es el caudal de insuflación r .

La **figura 7** es una vista lateral en sección transversal de unos medios de enfriamiento intrabdominal tales como el que se puede integrar al conjunto de la figura 5 pero que demuestra que, alternativamente, el enfriamiento intrabdominal se puede dirigir a través del trocar del endoscopio.

b = unos medios de enfriamiento intrabdominal, c = el sitio de enfriamiento intrabdominal, d = un sonda de la temperatura intrabdominal, e = unos medios de medición de la insuflación y el acondicionamiento.

La señales de control y de medición se indican mediante los siguientes símbolos: S0 = punto de ajuste del enfriamiento intrabdominal; S1 = la medición de la temperatura t_1 de insuflación, la medición de la humedad relativa de insuflación h_1 , el punto de ajuste de la temperatura de insuflación t'_1 o el punto de ajuste de la humedad relativa $h_{1,1}$; S2 = la medición de la temperatura intrabdominal T_2 .

La **figura 8** es la información basada en un bucle de control que se puede utilizar para realizar la regulación hasta una temperatura intrabdominal pretendida, la humedad relativa pretendida del gas insuflado y que puede establecer la diferencia de temperatura necesaria entre el gas insuflado y la temperatura intrabdominal para obtener la condensación del gas insuflado en la cavidad abdominal que garantice la humidificación completa y evite la desecación. Se representan las señales de entrada opcionales como líneas discontinuas y comprenden principalmente el punto de ajuste de la humedad relativa del humidificador y el caudal generado por el insuflador. Dicho mecanismo de control es una aplicación concreta de la unidad reguladora mencionada anteriormente (**unidad de control de la figura 6 a**), pero de ningún modo la única solución viable.

REFERENCIAS DE LA PRESENTE SOLICITUD

Attuwaybi, B.O., Hassoun, H.T., Zou, L., Kozar, R.A., Kone, B.C., Weisbrodt, N.W. and Moore, F.A. (2003) Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1. *J. Surg. Res.*, 115, 48-55.

Bessell, J.R., Karatassas, A., Patterson, J.R., Jamieson, G.G. and Maddern, G.J. (1995) Hypothermia induced by laparoscopic insufflation. A randomized study in a pig model. *Surg. Endosc.*, 9, 791-796.

Bessell, J.R., Ludbrook, G., Millard, S.H., Baxter, P.S., Ubhi, S.S. and Maddern, G.J. (1999) Humidified gas prevents hypothermia induced by laparoscopic insufflation: a randomized controlled study in a pig model. *Surg. Endosc.*, 13, 101-105.

Binda, M.M., Molinas, C.R. and Koninckx, P.R. (2003) Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum. Reprod.*, 18, 2503-2507.

Bissonnette, B. and Sessler, D.I. (1989) Passive or active inspired gas humidification increases thermal steady-state temperatures in anesthetized infants. *Anesth. Analg.*, 69, 783-787.

Buhre, W. and Rossaint, R. (2003) Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*, 362, 1839-1846.

Demco, L. (2001) Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 8, 247-251.

Dery, R. (1973) Water balance of the respiratory tract during ventilation with a gas mixture saturated at body temperature. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 20, 719-727.

Elkelani, O.A., Molinas, C.R., Mynbaev, O. and Koninckx, P.R. (2002) Prevention of adhesions with crystalloids during laparoscopic surgery in mice. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 9, 447-452.

Erecinska, M., Thoresen, M. and Silver, I.A. (2003) Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 23, 513-530.

Fonkalsrud, E.W., Calmes, S., Barcliff, L.T. and Barrett, C.T. (1980) Reduction of operative heat loss and pulmonary secretions in neonates by use of heated and humidified anesthetic gases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 80, 718-723.

Gardner, D.J., Davis, J.A., Weina, P.J. and Theune, B. (1995) Comparison of tribromoethanol, ketamine/acetylpromazine, Telazol/xylazine, pentobarbital, and methoxyflurane anaesthesia in HSD:ICR mice. *Lab Anim Sci.*, 45, 199-204.

Hazebroek, E.J., Schreve, M.A., Visser, P., De Bruin, R.W., Marquet, R.L. and Bonjer, H.J. (2002) Impact of temperature and humidity of carbon dioxide pneumoperitoneum on body temperature and peritoneal morphology. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, 12, 355-364.

- Holmdahl, L., al Jabreen, M. and Risberg, B. (1994) Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur. Surg. Res.*, 26, 248-256.
- 5 Horiguchi, T., Shimizu, K., Ogino, M., Suga, S., Inamasu, J. and Kawase, T. (2003) Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J. Neurotrauma*, 20, 511-520.
- Junghans, T., Bohm, B., Grundel, K. and Schwenk, W. (1997) Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon, or helium on hemodynamic and respiratory function. *Arch. Surg.*, 132, 272-278.
- 10 Kato, A., Singh, S., McLeish, K.R., Edwards, M.J. and Lentsch, A.B. (2002) Mechanisms of hypothermic protection against ischemic liver injury in mice. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol.*, 282, G608-G616.
- Koninckx, P.R. and Vandermeersch, E. (1991) The persufflator: an insufflation device for laparoscopy and especially for CO₂-laser-endoscopic surgery. *Hum. Reprod.*, 6, 1288-1290.
- 15 Liem, T.K., Krishnamoorthy, M., Applebaum, H., Kolata, R., Rudd, R.G. and Chen, W. (1996) A comparison of the hemodynamic and ventilatory effects of abdominal insufflation with helium and carbon dioxide in young swine. *J. Pediatr. Surg.*, 31, 297-300.
- 20 Molinas, C.R., and Koninckx, P.R. (2000) Hypoxaemia induced by CO(2) or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum. Reprod.*, 15, 1758-1763.
- Molinas, C.R., Mynbaev, O., Pauwels, A., Novak, P. and Koninckx, P.R. (2001) Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. Steril.*, 76, 560-567.
- 25 Molinas C.R., Elkelani O., Campo R., Luttun A., Carmeliet P. and Koninckx P.R. (2003a) Role of the plasminogen system in basal adhesion formation and carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril.*, 80, 184-192.
- 30 Molinas, C.R., Campo, R., Elkelani, O.A., Binda, M.M., Carmeliet, P. and Koninckx, P.R. (2003b) Role of hypoxia inducible factors 1 alpha and 2alpha in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril.*, 80 Suppl 2, 795-802.
- Molinas, C.R., Campo, R., Dewerchin, M., Eriksson, U., Carmeliet, P. and Koninckx, P.R. (2003c) Role of vascular endothelial growth factor and placental growth factor in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril.*, 80 Suppl 2, 803-811.
- 35 Morris, R.H. (1971a) Influence of ambient temperature on patient temperature during intraabdominal surgery. *Ann. Surg.*, 173, 230-233.
- 40 Morris, R.H. (1971b) Operating room temperature and the anesthetized, paralyzed patient. *Arch. Surg.*, 102,95-97.
- Morris, R.H. and Wilkey, B.R. (1970) The effects of ambient temperature on patient temperature during surgery not involving body cavities. *Anesthesiology*, 32, 102-107.
- 45 Mouton, W.G., Bessell, J.R., Pfitzner, J., Dymock, R.B., Brealey, J. and Maddern, G.J. (1999) A randomized controlled trial to determine the effects of humidified carbon dioxide insufflation during thoracoscopy. *Surg. Endosc.*, 13, 382-385.
- 50 Nduka, C.C., Puttick, M., Coates, P., Yong, L., Peck, D. and Darzi, A. (2002) Intraperitoneal hypothermia during surgery enhances postoperative tumor growth. *Surg. Endosc.*, 16, 611-615.
- Ordonez, J.L., Dominguez, J., Evrard, V. and Koninckx, P.R. (1997) The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum. Reprod.*, 12, 2654-2657.
- 55 Patel, S., Pachter, H.L., Yee, H., Schwartz, J.D., Marcus, S.G. and Shamamian, P. (2000) Topical hepatic hypothermia attenuates pulmonary injury after hepatic ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Surg.*, 191, 650-656.
- 60 Prasad, M.R., Liu, X., Rousou, J.A., Engelman, R.M., Jones, R., George, A. and Das, D.K. (1992) Reduced free radical generation during reperfusion of hypothermically arrested hearts. *Mol.Cell Biochem.*, 111, 97-102.
- Puttick, M.I., Scott-Coombes, D.M., Dye, J., Nduka, C.C., Menzies-Gow, N.M., Mansfield, A.O. and Darzi, A. (1999) Comparison of immunologic and physiologic effects of CO₂ pneumoperitoneum at room and body temperatures. *Surg. Endosc.*, 13, 572-575.
- 65

- Suematsu, T., Hirabayashi, Y., Shiraishi, N., Adachi, Y., Kitamura, H. and Kitano, S. (2001) Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy. *Surg. Endosc.*, 15, 954-958.
- 5 Taskin, O., Buhur, A., Birincioglu, M., Burak, F., Atmaca, R., Yilmaz, I. and Wheeler, J.M. (1998) The effects of duration of CO₂ insufflation and irrigation on peritoneal microcirculation assessed by free radical scavengers and total glutathion levels during operative laparoscopy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 5, 129-133.
- 10 Torbati, D., Camacho, M.T., Raszynski, A., Sussmane, J.B., Totapally, B.R., Hultquist, K. and Wolfsdorf, J. (2000) Effect of hypothermia on ventilation in anesthetized, spontaneously breathing rats: theoretical implications for mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 26, 585-591.
- Volz, J., Koster, S., Spacek, Z. and Paweletz, N. (1999) Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg. Endosc.*, 13, 611-614.
- 15 Volz, J., Koster, S., Weiss, M., Schmidt, R., Urbaschek, R., Melchert, F. and Albrecht, M. (1996) Pathophysiologic features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 174, 132-140.
- 20 Williams, R., Rankin, N., Smith, T., Galler, D. and Seakins, P. (1996) Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Crit Care Med.*, 24, 1920-1929.
- Yoshioka, T., Shires, G.T. and Fantini, G.A. (1992) Hypothermia relieves oxidative stress in reperfused skeletal muscle following partial ischemia. *J. Surg. Res.*, 53, 408-416.
- 25 Zar, H.A. and Lancaster, J.R., Jr. (2000) Mild hypothermia protects against postischemic hepatic endothelial injury and decreases the formation of reactive oxygen species. *Redox. Rep.*, 5, 303-310.
- Zhao, W., Richardson, J.S., Mombourquette, M.J., Weil, J.A., Ijaz, S. and Shuaib, A. (1996) Neuroprotective effects of hypothermia and U-78517F in cerebral ischemia are due to reducing oxygen-based free radicals: an electron paramagnetic resonance study with gerbils. *J. Neurosci. Res.*, 45, 282-288.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La presente lista de referencias citadas por el solicitante se presenta únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque la recopilación de las referencias se ha realizado muy cuidadosamente, no se pueden descartar errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina toda responsabilidad en este sentido.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 0054682 A [0005]
- US 5246419 A [0005]
- US 6428500 B [0005]

10

Documentos que no corresponden a patentes citados en la descripción

- ELLIS H. *Eur J Surg Suppl*, 1997, 15-9 [0002]
- DUFFY DM ; DIZEREGA GS. *J Reprod Med*, 1996, vol. 41, 19-26 [0002]
- GOMEL V. *Fertil Steril*, 1983, vol. 40, 607-611 [0002]
- HOLMDAHL L et al. *Eur J Surg Suppl*, 1997, 56-62 [0003]
- DIZEREGA GS. *Eur J Surg Suppl*, 1997, 10-16 [0003]
- BITTINGER F. *J Surg Res*, 1999, vol. 82, 28-33 [0003]
- ELLIS H. et al. *Lancet*, 1999, vol. 353, 1476-1480 [0004]
- ATTUWAYBI, B.O. ; HASSOUN, H.T. ; ZOU, L. ; KOZAR, R.A. ; KONE, B.C. ; WEISBRODT, N.W. ; MOORE, F.A. Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1. *J. Surg. Res.*, 2003, vol. 115, 48-55 [0068]
- BESSELL, J.R. ; KARATASSAS, A. ; PATTERSON, J.R. ; JAMIESON, G.G. ; MADDERN, G.J. Hypothermia induced by laparoscopic insufflation. A randomized study in a pig model. *Surg. Endosc.*, 1995, vol. 9, 791-796 [0068]
- BESSELL, J.R. ; LUDBROOK, G. ; MILLARD, S.H. ; BAXTER, P.S. ; UBHI, S.S. ; MADDERN, G.J. Humidified gas prevents hypothermia induced by laparoscopic insufflation: a randomized controlled study in a pig model. *Surg. Endosc.*, 1999, vol. 13, 101-105 [0068]
- BINDA, M.M. ; MOLINAS, C.R. ; KONINCKX, P.R. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum. Reprod.*, 2003, vol. 18, 2503-2507 [0068]
- BISSONNETTE, B. ; SESSLER, D.I. Passive or active inspired gas humidification increases thermal steady-state temperatures in anesthetized infants. *Anesth. Analg.*, 1989, vol. 69, 783-787 [0068]
- BUHRE, W. ; ROSSAINT, R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*, 2003, vol. 362, 1839-1846 [0068]
- DEMCO, L. Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 2001, vol. 8, 247-251 [0068]
- DERY, R. Water balance of the respiratory tract during ventilation with a gas mixture saturated at body temperature. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1973, vol. 20, 719-727 [0068]
- ELKELANI, O.A. ; MOLINAS, C.R. ; MYNBAEV, O. ; KONINCKX, P.R. Prevention of adhesions with crystalloids during laparoscopic surgery in mice. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 2002, vol. 9, 447-452 [0068]
- ERECINSKA, M. ; THORESEN, M. ; SILVER, I.A. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab*, 2003, vol. 23, 513-530 [0068]
- FONKALSRUD, E.W. ; CALMES, S. ; BARCLIFF, L.T. ; BARRETT, C.T. Reduction of operative heat loss and pulmonary secretions in neonates by use of heated and humidified anesthetic gases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, vol. 80, 718-723 [0068]
- GARDNER, D.J. ; DAVIS, J.A. ; WEINA, P.J. ; THEUNE, B. Comparison of tribromoethanol, ketamine/acetylpromazine, Telazol/xylazine, pentobarbital, and methoxyflurane anaesthesia in HSD:ICR mice. *Lab Anim Sci.*, 1995, vol. 45, 199-204 [0068]
- HAZEBROEK, E.J. ; SCHREVE, M.A. ; VISSER, P. ; DE BRUIN, R.W. ; MARQUET, R.L. ; BONJER, H.J. Impact of temperature and humidity of carbon dioxide pneumoperitoneum on body temperature and peritoneal morphology. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, 2002, vol. 12, 355-364 [0068]
- HOLMDAHL, L. ; JABREEN, M. ; RISBERG, B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur. Surg. Res.*, 1994, vol. 26, 248-256 [0068]
- HORIGUCHI, T. ; SHIMIZU, K. ; OGINO, M. ; SUGA, S. ; INAMASU, J. ; KAWASE, T. Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J. Neurotrauma*, 2003, vol. 20, 511-520 [0068]

15

- **JUNGHANS, T. ; BOHM, B. ; GRUNDEL, K. ; SCHWENK, W.** Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon, or helium on hemodynamic and respiratory function. *Arch. Surg.*, 1997, vol. 132, 272-278 [0068]
- **KATO, A. ; SINGH, S. ; MCLEISH, K.R. ; EDWARDS, M.J. ; LENTSCH, A.B.** Mechanisms of hypothermic protection against ischemic liver injury in mice. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002, vol. 282, G608-G616 [0068]
- **KONINCKX, P.R. ; VANDERMEERSCH, E.** The per-sufflator: an insufflation device for laparoscopy and especially for CO₂-laser-endoscopic surgery. *Hum. Reprod.*, 1991, vol. 6, 1288-1290 [0068]
- **LIEM, T.K. ; KRISHNAMOORTHY, M. ; APPLEBAUM, H. ; KOLATA, R. ; RUDD, R.G. ; CHEN, W.** A comparison of the hemodynamic and ventilatory effects of abdominal insufflation with helium and carbon dioxide in young swine. *J. Pediatr. Surg.*, 1996, vol. 31, 297-300 [0068]
- **MOLINAS, C.R. ; KONINCKX, P.R.** Hypoxaemia induced by CO₂ or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum. Reprod.*, 2000, vol. 15, 1758-1763 [0068]
- **MOLINAS, C.R. ; MYNBAEV, O. ; PAUWELS, A. ; NOVAK, P. ; KONINCKX, P.R.** Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. Steril.*, 2001, vol. 76, 560-567 [0068]
- **MOLINAS C.R. ; ELKELANI O. ; CAMPO R. ; LUTTUN A. ; CARMELIET P. ; KONINCKX P.R.** Role of the plasminogen system in basal adhesion formation and carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril.*, 2003, vol. 80, 184-192 [0068]
- **MOLINAS, C.R. ; CAMPO, R. ; ELKELANI, O.A. ; BINDA, M.M. ; CARMELIET, P. ; KONINCKX, P.R.** Role of hypoxia inducible factors 1 alpha and 2alpha in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril.*, 2003, vol. 80 (2), 795-802 [0068]
- **MOLINAS, C.R. ; CAMPO, R. ; DEWERCHIN, M. ; ERIKSSON, U. ; CARMELIET, P. ; KONINCKX, P.R.** Role of vascular endothelial growth factor and placental growth factor in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril.*, 2003, vol. 80 (2), 803-811 [0068]
- **MORRIS, R.H.** Influence of ambient temperature on patient temperature during intraabdominal surgery. *Ann. Surg.*, 1971, vol. 173, 230-233 [0068]
- **MORRIS, R.H.** Operating room temperature and the anesthetized, paralyzed patient. *Arch. Surg.*, 1971, vol. 102, 95-97 [0068]
- **MORRIS, R.H. ; WILKEY, B.R.** The effects of ambient temperature on patient temperature during surgery not involving body cavities. *Anesthesiology*, 1970, vol. 32, 102-107 [0068]
- **MOUTON, W.G. ; BESSELL, J.R. ; PFITZNER, J. ; DYMOCK, R.B. ; BREALEY, J. ; MADDERN, G.J.** A randomized controlled trial to determine the effects of humidified carbon dioxide insufflation during thoracoscopy. *Surg. Endosc.*, 1999, vol. 13, 382-385 [0068]
- **NDUKA, C.C. ; PUTTICK, M. ; COATES, P. ; YONG, L. ; PECK, D. ; DARZI, A.** Intraperitoneal hypothermia during surgery enhances postoperative tumor growth. *Surg. Endosc.*, 2002, vol. 16, 611-615 [0068]
- **ORDONEZ, J.L. ; DOMINGUEZ, J. ; EVRARD, V. ; KONINCKX, P.R.** The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum. Reprod.*, 1997, vol. 12, 2654-2657 [0068]
- **PATEL, S. ; PACTER, H.L. ; YEE, H. ; SCHWARTZ, J.D. ; MARCUS, S.G. ; SHAMAMIAN, P.** Topical hepatic hypothermia attenuates pulmonary injury after hepatic ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Surg.*, 2000, vol. 191, 650-656 [0068]
- **PRASAD, M.R. ; LIU, X. ; ROUSOU, J.A. ; ENGELMAN, R.M. ; JONES, R. ; GEORGE, A. ; DAS, D.K.** Reduced free radical generation during reperfusion of hypothermically arrested hearts. *Mol. Cell Biochem.*, 1992, vol. 111, 97-102 [0068]
- **PUTTICK, M.I. ; SCOTT-COOMBES, D.M. ; DYE, J. ; NDUKA, C.C. ; MENZIES-GOW, N.M. ; MANSFIELD, A.O. ; DARZI, A.** Comparison of immunologic and physiologic effects of CO₂ pneumoperitoneum at room and body temperatures. *Surg. Endosc.*, 1999, vol. 13, 572-575 [0068]
- **SUEMATSU, T. ; HIRABAYASHI, Y. ; SHIRAIISHI, N. ; ADACHI, Y. ; KITAMURA, H. ; KITANO, S.** Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy. *Surg. Endosc.*, 2001, vol. 15, 954-958 [0068]
- **TASKIN, O. ; BUHUR, A. ; BIRINCIOLU, M. ; BURAK, F. ; ATMACA, R. ; YILMAZ, I. ; WHEELER, J.M.** The effects of duration of CO₂ insufflation and irrigation on peritoneal microcirculation assessed by free radical scavengers and total glutathion levels during operative laparoscopy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 1998, vol. 5, 129-133 [0068]
- **TORBATI, D. ; CAMACHO, M.T. ; RASZYNSKI, A. ; SUSSMANE, J.B. ; TOTAPALLY, B.R. ; HULTQUIST, K. ; WOLFSODORF, J.** Effect of hypothermia on ventilation in anesthetized, spontaneously breathing rats: theoretical implications for mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 2000, vol. 26, 585-591 [0068]
- **VOLZ, J. ; KOSTER, S. ; SPACEK, Z. ; PAWELETZ, N.** Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg. Endosc.*, 1999, vol. 13, 611-614 [0068]

- **VOLZ, J. ; KOSTER, S. ; WEISS, M. ; SCHMIDT, R. ; URBASCHEK, R. ; MELCHERT, F. ; ALBRECHT, T M.** Pathophysiologic features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, vol. 174, 132-140 [0068]
- **WILLIAMS, R. ; RANKIN, N. ; SMITH, T. ; GALLER, D. ; SEAKINS, P.** Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Crit Care Med.*, 1996, vol. 24, 1920-1929 [0068]
- **YOSHIOKA, T. ; SHIRES, G.T. ; FANTINI, G.A.** Hypothermia relieves oxidative stress in reperfused skeletal muscle following partial ischemia. *J. Surg. Res.*, 1992, vol. 53, 408-416 [0068]
- **ZAR, H.A. ; LANCASTER, J.R., JR.** Mild hypothermia protects against postischemic hepatic endothelial injury and decreases the formation of reactive oxygen species. *Redox. Rep.*, 2000, vol. 5, 303-310 [0068]
- **ZHAO, W. ; RICHARDSON, J.S. ; MOMBOURQUETTE, M.J. ; WEIL, J.A. ; IJAZ, S. ; SHUAIB, A.** Neuroprotective effects of hypothermia and U-78517F in cerebral ischemia are due to reducing oxygen-based free radicals: an electron paramagnetic resonance study with gerbils. *J. Neurosci. Res.*, 1996, vol. 45, 282-288 [0068]

REIVINDICACIONES

1. Conjunto de enfriamiento y humidificación destinado a enfriar y humidificar la cavidad abdominal de un paciente al mismo tiempo que se previene la desecación, que comprende unos medios de enfriamiento intraluminal (b) destinados a enfriar la cavidad abdominal del paciente o la superficie de la cavidad abdominal hasta un estado de hipotermia comprendido entre 35 y 23 °C, un conducto de enfriamiento (c) destinado al transporte de fluido de enfriamiento hacia la cavidad abdominal del paciente, en el que dichos medios de enfriamiento (b) se pueden montar en dicho conducto de enfriamiento (c), un conjunto de insuflación (N) destinado a administrar el fluido de insuflación en la cavidad abdominal del paciente, en el que dichos medios de enfriamiento (b) se pueden integrar a, o montar en, dicho conjunto de insuflación (N) y en el que dicho conjunto de enfriamiento y humidificación comprende además unos medios de control (a) destinados a regular el enfriamiento intrabdominal y la humidificación, manteniendo continuamente entre un 95 y un 100% de humedad relativa en la cavidad abdominal de dicho paciente y manteniendo una temperatura en el fluido de insuflación comprendida entre 1 °C y 5 °C superior a la temperatura de la cavidad abdominal.
2. Conjunto de enfriamiento y humidificación según la reivindicación 1, destinado a enfriar la cavidad abdominal de un paciente o la superficie abdominal de la cavidad hasta un estado de hipotermia comprendida entre 34 y 23 °C.
3. Conjunto de enfriamiento y humidificación según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el conducto de enfriamiento está destinado a comprender un fluido líquido.
4. Conjunto de enfriamiento y humidificación según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el conducto de enfriamiento está destinado a comprender un fluido líquido / gaseoso.
5. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el conducto de enfriamiento (c) está destinado a pulverizar el fluido de enfriamiento en la cavidad abdominal del paciente o en una región de la cavidad abdominal del paciente.
6. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** los medios de control (a) están destinados a regular el enfriamiento intrabdominal al mismo tiempo que se mantiene continuamente una humedad relativa comprendida entre el 96 y el 100 % en la cavidad abdominal del paciente.
7. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** los medios de control (a) están destinados a regular el enfriamiento intrabdominal al mismo tiempo que se mantiene continuamente una humedad relativa del 100 % en la cavidad abdominal del paciente.
8. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el conjunto de insuflación comprende unos medios destinados a la medición de la insuflación y el acondicionamiento (e), un tubo de insuflación (f), un humidificador (g) y un insuflador (i).
9. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** los medios de control comprenden por lo menos un sensor destinado a determinar la temperatura en la cavidad abdominal del paciente, por lo menos un sensor destinado a medir el caudal del fluido de insuflación, por lo menos un sensor destinado a medir la temperatura del fluido de insuflación, por lo menos un sensor destinado a medir la humedad del fluido de insuflación y por lo menos un accionador destinado a acondicionar la temperatura y la humedad absoluta en el fluido de insuflación.
10. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** los medios de control comprenden además por lo menos un sensor destinado a medir el caudal en el conducto de enfriamiento.
11. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** el conducto de enfriamiento comprende una guía del fluido que comprende una pared interior y una pared exterior, definiendo dicha pared interior un límite de dicha guía del fluido desde una entrada del fluido en dicha pared exterior hasta una salida del fluido en dicha pared exterior.
12. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** los medios de control se pueden diseñar para acondicionar la temperatura y la humedad absoluta del fluido de insuflación en dicho fluido de insuflación que es entre un 0,1% y un 5% superior a la humedad relativa a la temperatura intrabdominal.
13. Conjunto de enfriamiento y humidificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** los medios de control están destinados a adaptar la velocidad de enfriamiento de la cavidad corporal a fin de mantener continuamente entre un 97% y un 100 % de humedad relativa a la temperatura intrabdominal pretendida.

14. Conjunto de enfriamiento y humidificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** sus medios de control están destinados a mantener la temperatura del fluido de insuflación que es entre 2 °C y 4 °C superior a la temperatura de la cavidad abdominal.
- 5 15. Conjunto de enfriamiento y humidificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** sus medios de control están destinados a regular la temperatura, la humedad y/o el caudal en el conducto de enfriamiento hasta que se ha alcanzado una temperatura predeterminada de la superficie intrabdominal comprendida entre 32 °C y 23 °C.

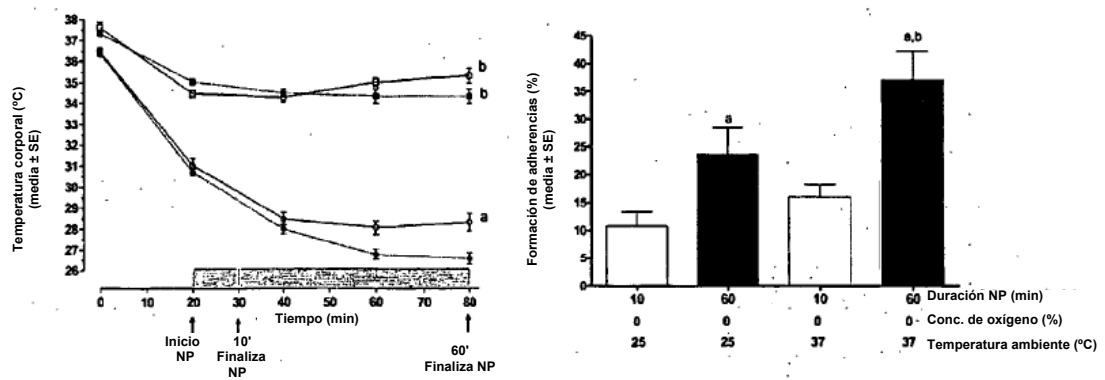


FIGURA 1

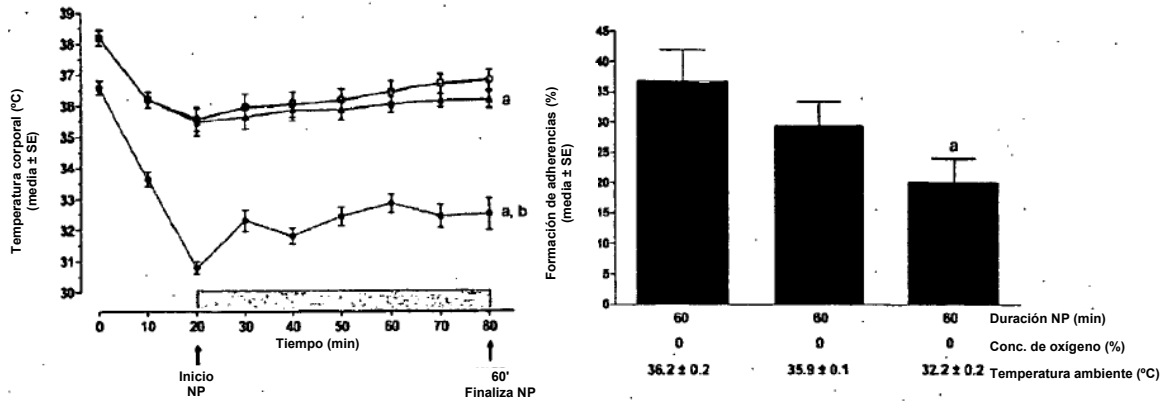


FIGURA 2

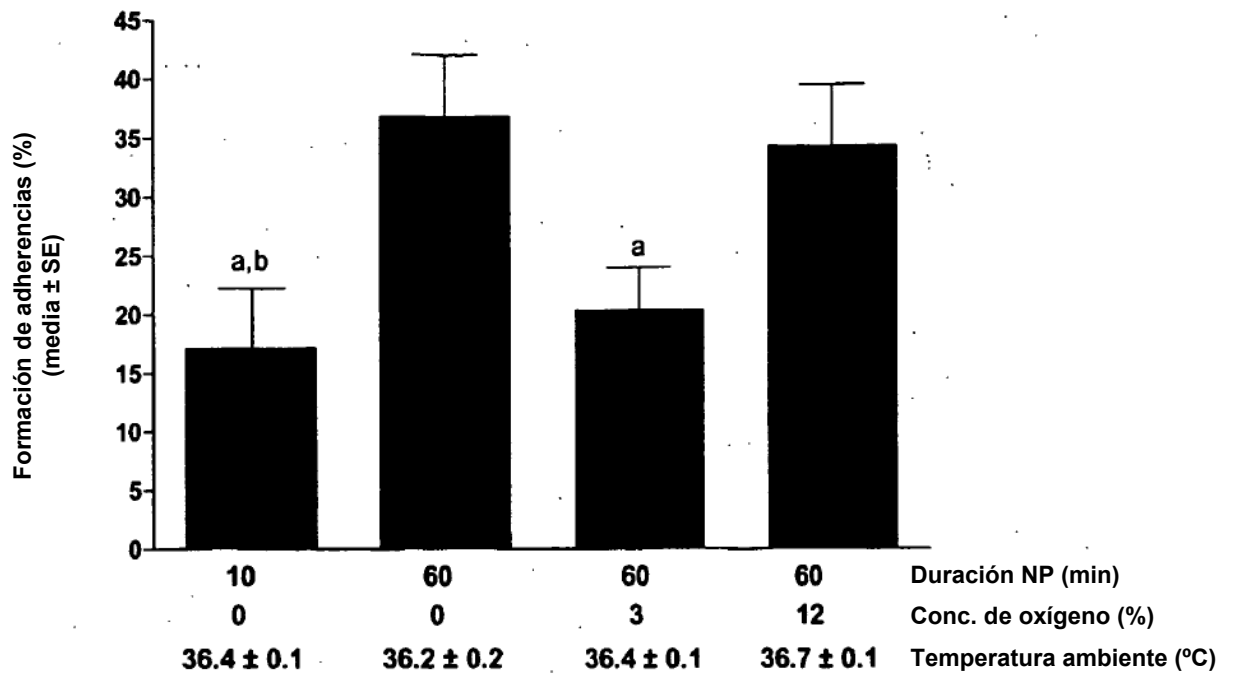


FIGURA 3

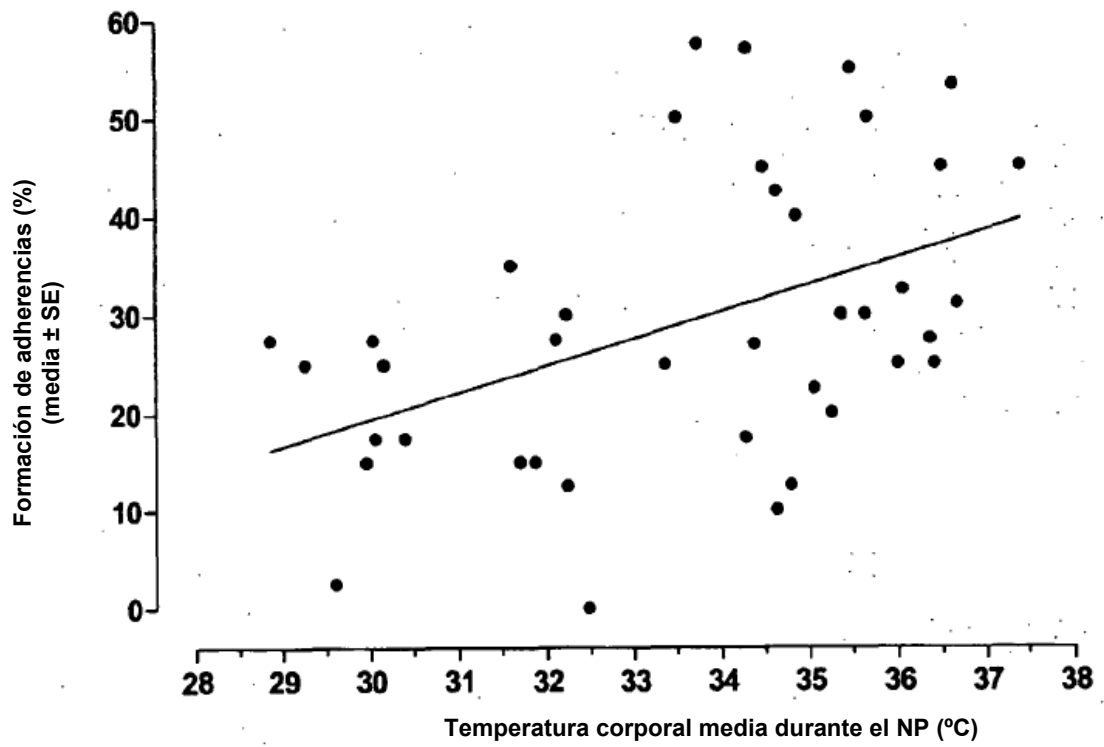


FIGURA 4

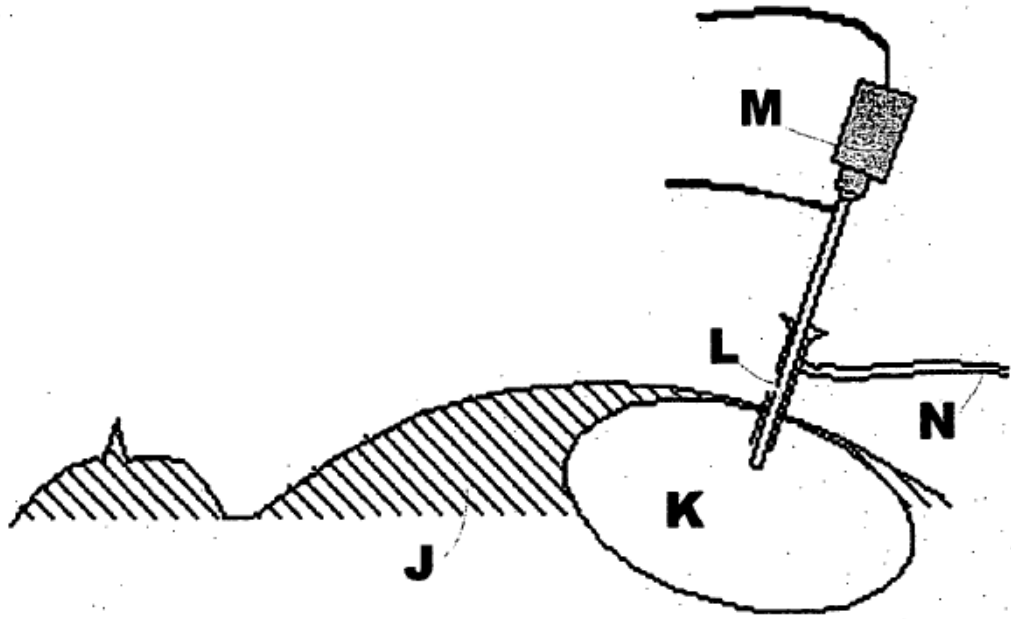


FIGURA 5

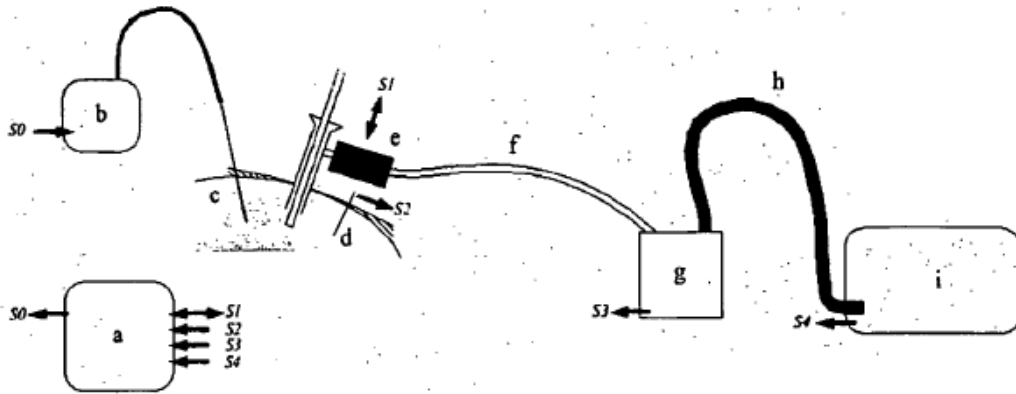


FIGURA 6

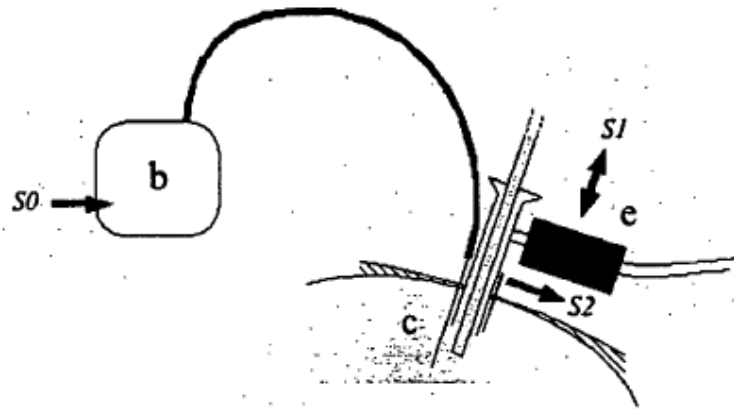


FIGURA 7

