

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
DIVISION DE CIRUGIA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

PREVENCION DE ADHERENCIAS POSTOPERATORIAS
CON COLCHICINA EN MODELO EXPERIMENTAL
EN RATA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:
CIRUGIA GENERAL
PRESENTA:

DR. JAVIER LOPEZ GUTIERREZ

ASESOR: DR. ROBERTO PEREZ GARCIA



MEXICO, D. F.

ENERO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Javier Lopez

Butierrez

FECHA: 19/07/04

FIRMA: [Signature]



[Signature]
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

[Signature]

DR. ROBERTO PÉREZ GARCÍA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE CIRUGÍA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL.
ASESOR DE TESIS.

INDICE:

TÍTULO	1
ANTECEDENTES Y ESTUDIOS PRELIMINARES	1
Incidencia y causa de adherencias intraabdominales.....	4
Significado clínico de las adherencias.....	6
Peritoneo y formación de adherencias.....	8
Reparación peritoneal y formación de adherencias.....	9
La matriz de gel de fibrina.....	11
El rol de la fibrinolisis en la formación de adherencias.....	12
Sistema fibrinolítico.....	13
Efecto de los factores traumáticos en la fibrinolisis peritoneal.....	16
Talco o almidón de los guantes.....	17
Inflamación: Peritonitis/Cirugía.....	18
Patogénesis de las adherencias.....	20
Colchicina.....	22
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS NULA	24
HIPÓTESIS VERDADERA	24
OBJETIVO	24
DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO DEL PROTOCOLO	24
MATERIAL Y MÉTODOS	24
Tamaño de la muestra.....	25

Nutrición.....	26
Cirugía.....	27
Eutanasia.....	28
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	29
Fuente de captación.....	29
Criterios de inclusión.....	29
Criterios de exclusión.....	29
Criterios de eliminación.....	29
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	29
VARIABLES DEPENDIENTES.....	29
UNIDADES DE MEDIDAS Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	30
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	30
Recursos Humanos.....	30
Recursos Materiales.....	31
Recursos Financieros.....	31
RESULTADOS.....	31
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	39

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

TÍTULO: PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS POSTOPERATORIAS CON COLCHICINA EN MODELO EXPERIMENTAL EN RATA.

INVESTIGADOR TITULAR: Dr. Javier López Gutiérrez.

ASESOR: Dr. Roberto Pérez García.

SEDE: División de Cirugía General, Hospital Juárez de México. Laboratorio de Cirugía Experimental, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

FECHA: 2004

ANTECEDENTES Y ESTUDIOS PREELIMINARES:

Las adherencias intraabdominales se clasifican en congénitas y adquiridas. De las adquiridas el número y la frecuencia de las mismas va aumentando de acuerdo al número de cirugías abdominales realizadas en el individuo.

Las adherencias adquiridas, a su vez, se clasifican en postinflamatorias y postoperatorias. Un ejemplo de adherencias postinflamatorias son las que se encuentran, durante la laparotomía, entre vesícula y omento, en pacientes con colecistitis sin cirugía previa (1).

Las adherencias postoperatorias ocurren de forma impredecible, manifestándose, como complicaciones, incluso décadas después del procedimiento quirúrgico que se presume las produjo. Aunque se han postulado diversas teorías en cuanto a su etiología, estas no se entienden completamente, razón por la que las diversas modalidades de prevención de las mismas han fallado o han mostrado aplicabilidad limitada (2).

El concepto de “adherencia postoperatoria” se puede definir como adhesiones anormales entre tejidos y órganos (3), y se clasifican en congénitas y adquiridas (4, 5).

El desarrollo de las adherencias adquiridas es un fenómeno que constituye una respuesta al trauma al peritoneo, ya que la superficie peritoneal es muy delgada y sus

células se encuentran muy pobremente interconectadas. El trauma puede ser inflamatorio o quirúrgico pudiendo incluir exposición a infección o contenido intestinal, isquemia, irritación por materiales extraños (tales como suturas, caucho, polvo de almidón de guantes), abrasión, desecación o sobrecalentamiento de la superficie peritoneal por luz de las lámparas o líquido de irrigación (2). La formación de las adherencias requiere la coaptación de dos superficies mesoteliales traumatizadas, o de una superficie peritoneal traumatizada con el omento (6, 7).

La mayoría de las adherencias son silenciosas, pero un número considerable de ellas generan complicaciones serias. Las adherencias posquirúrgicas son la principal causa de obstrucción intestinal en países occidentales (5), produciendo mas del 40% de todos los casos de oclusión intestinal a todos los niveles del intestino (8), y un 60 a 70% de los casos de obstrucción de intestino delgado (9). En países como Suecia, se reporta que las adherencias postoperatorias son responsables

del 3.5% del total de laparotomías ⁽¹⁰⁾ y en Londres, Inglaterra se reporta que son responsables del 3.3% del total de laparotomías ^(9, 11). También en Suecia se reporta que el 85% de los casos de oclusión intestinal, en todos los grupos etarios, fueron producidos por adherencias postoperatorias, en donde un 45% de los pacientes requirieron cirugía abierta, presentándose complicaciones posquirúrgicas en un 60% de los pacientes, con una tasa de mortandad de 10% ⁽¹²⁾.

Por otro lado, las adherencias posquirúrgicas son responsables de un 20% de los casos de infertilidad ⁽¹³⁾, siendo además el principal factor productor de dolor pélvico crónico, hasta en un 40% de los casos.

Incidencia y causa de adherencias intraabdominales.

Se ha encontrado que en pacientes sin cirugía previa, hasta un 10.4% presenta adherencias intraabdominales, siendo un 9.6% inflamatorias y 0.9% congénitas. En pacientes con cirugía previa se encontró que 94.4% de ellos presentaron

adherencias intraabdominales, de los cuales 92.9% fueron posquirúrgicas, 1.0% inflamatorias y 0.5% congénitas (11). En otro estudio en el que participaron 448 adultos que fueron sometidos a por lo menos un procedimiento quirúrgico se encontró que el 100% desarrollaron de 1 a 10 adherencias (14).

En cuanto al riesgo por procedimiento quirúrgicos se ha encontrado que las cirugías más adherogénicas son las colónicas, especialmente rectales, así como la apendicectomía de urgencia y procedimientos ginecológicos. De la cirugía ginecológica la más adherogénica es la histerectomía (15). La operación cesárea y la apendicectomía no complicada y con incisión pequeña tienen riesgo menor. La cirugía laparoscópica por ser menos traumática es menos adherogénica. Sin embargo, el instrumento es tan traumático como el dedo del cirujano, por lo que algunos autores consideran que el riesgo es el mismo (1). Se ha encontrado que en pacientes sometidos a procedimiento laparoscópico con técnica micro quirúrgica, hasta un 55 a 100% de éstos

presentan adherencias en un “second look” de una semana a 3 años después ⁽¹⁵⁾. Posterior a la lisis quirúrgica de las adherencias se ha encontrado una recurrencia de un 45 a 80%⁽¹⁶⁾.

En cuanto al sitio de formación de adherencias se encontró que en un 75% de los pacientes con adherencias intraabdominales se les practicó cirugía en el compartimiento infracólico, ya que ahí es donde las asas de intestino delgado se adhieren y ocluyen. El orden de frecuencia encontrado es:

1. De omento a cicatriz.
2. En el sitio de la cirugía previa.
3. Omento a sitio de cirugía previa.
4. Intestino delgado a cicatriz.
5. Intestino delgado a sitio de cirugía previa.
6. Intestino delgado a intestino delgado ⁽¹⁾.

Significado clínico de las adherencias.

Entre los principales eventos de morbilidad consecuencia de las adherencias postoperatorias se encuentran oclusión intestinal, infertilidad y dolor pélvico (en mujeres), así como un aumento de las complicaciones intraoperatorias. En

mujeres infértiles con cirugía previa, se ha encontrado un incremento de embarazos de entre 38 y 52% posterior a adherolisis. De pacientes ginecológicas con dolor pélvico se encontró que un 40% de ellas presentaron adherencias postoperatorias, y un 80% de las pacientes sometidas a adherolisis presentaron alivio del dolor. Por otro lado, las adherencias intraabdominales alteran la anatomía además de estar muy vascularizadas, por lo que frecuentemente, en cirugías posteriores, se presenta lesiones intestinales, vesicales, de ureteros y sangrado. Lo anterior representa una mayor dificultad en la técnica quirúrgica, tiempo quirúrgico prolongado, consumo de anestésicos y transfusiones, lo cual finalmente se traduce en un mayor impacto económico y consumo de recursos ⁽¹⁵⁾. En 1988 en Estados Unidos se calculó un gasto de \$ 1179 millones de dólares por hospitalizaciones para realización de adherolisis ⁽¹⁷⁾, mientras que en Suecia, en el mismo año se calculó un gasto de \$ 20 millones de dólares por el mismo concepto ⁽¹²⁾.

Peritoneo y formación de adherencias.

a) Morfología de las adherencias – Son semejantes a la superficie peritoneal:

- Su superficie está compuesta por células mesoteliales aparentemente normales, y semejantes a las de la membrana peritoneal.
- Cuentan con una vascularidad aparente, ya que contienen un componente endotelial carente de íntima (por lo que difiere de los vasos verdaderos) que les aporta sangre.
- Cuentan, además, con un componente de tejido conectivo y elementos celulares.

b) Peritoneo – El peritoneo disminuye la fricción entre vísceras abdominales favoreciendo su movimiento, ya que cuenta con una capa de elastina superficial que lo facilita. Tiene función de barrera contra infecciones, y es un reservorio importante de grasas. Su superficie aproximada es de 10'000 cm², contando con dos capas de colágeno, único en su tipo, y se encuentra ricamente vascularizado. Cuenta con una gran cantidad de mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos. La superficie consta de células mesoteliales altamente diferenciadas, además de proteínas de tejido conectivo y canales vasculares. Entre las proteínas de tejido conectivo se encuentran células pobremente diferenciadas (epiteloides) semejantes a fibroblastos, las cuales, posterior a lesiones u otros estímulos, pueden presentar una gran variedad de cambios de diferenciación, pudiendo transformarse en células mesoteliales durante la reparación peritoneal.

- c) La capa superficial del peritoneo es el sitio clave para la formación de adherencias. Ya que entre sus características se encuentra una gran fragilidad, además de reepitelización rápida y uniforme.
- d) Por su fragilidad es muy susceptible de dañarse. En la microscopía electrónica, las células mesoteliales semejan bolas de algodón pobremente interconectadas.
- e) La reepitelización peritoneal es rápida y uniforme, completándose en adultos, en 5 a 7 días a nivel de superficie, continuando la remodelación del colágeno por semanas ⁽¹⁵⁾.

Reparación peritoneal y formación de adherencias.

La reparación peritoneal comienza con la coagulación, la cual desencadena en el sitio de la lesión, una gran variedad de mensajeros, que a su vez desencadenan una cascada de eventos. Estos elementos son leucocitos, células mesoteliales y fibrina. Posterior a la cirugía la cantidad de proteínas plasmáticas y líquido peritoneal se incrementan, desarrollándose un exudado inflamatorio y aumentando la cantidad de neutrófilos polimorfonucleares, leucocitos

fagocíticos y quimiotácticos, los cuales disminuyen si no hay infección. Los macrófagos aumentan de forma importante y después del quinto día son la célula mas abundante, siendo muy activos y con una gran actividad fagocítica, respiratoria y de secreción de sustancias tales como metabolitos del ciclo de la lipooxigenasa, activador del plasminógeno, inhibidor del activador de plasminógeno, collagenasa, elastasa, interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral, etc.

Los macrófagos, en cuanto a la reparación mesotelial reclutan nuevas células mesoteliales en la superficie de la lesión, las cuales migran del peritoneo adyacente en respuesta a las citocinas y otros mediadores secretados por los mismo macrófagos, formando islotes en el área lesionada. Los islotes proliferan produciendo capas de células mesoteliales conllevando reepitelización. Estas células mesoteliales nuevas derivan de las células semejantes a fibroblastos, pobremente diferenciadas, de la matriz proteica del tejido conectivo de la superficie peritoneal.

Este fenómeno de implantación de islotes y proliferación de capas de células mesoteliales permite una reepitelización peritoneal rápida y uniforme, independientemente del tamaño de la lesión.

La matriz de gel de fibrina.

El principal elemento de la formación de adherencias es la fibrina, concretamente la matriz de gel. Esta matriz es un material blanco y pegajoso que se observa en las lesiones peritoneales. Incorpora leucocitos, eritrocitos y plaquetas, células epiteliales, células endoteliales, mastocitos, detritos celulares y detritos quirúrgicos. Cuando dos superficies peritoneales cubiertas por esta matriz de gel entran en contacto, se forma una banda o puente, el cual es la base para la formación de la adherencia.

El rol de la fibrinolisis en la formación de adherencias.

Como ya se ha mencionado, la lesión o inflamación peritoneal dispara un estado procoagulante, secreción de exudado serofibrinoso y depósitos de fibrina (18). Lo anterior se produce en 3 horas, resultando en la matriz de fibrina reticular antes mencionada cuyo propósito inicial es la restauración primaria de la integridad tisular, además de proveer una plataforma hacia donde puedan reclutarse las células que migran secuencialmente. Estas adherencias de fibrina se van degenerando secuencialmente, pero, el ambiente de la cavidad abdominal es propicio para que se deposite una cantidad tal de fibrina que supera su capacidad de degradación. Posterior a trauma o inflamación la actividad fibrinolítica local puede comprometerse organizándose las adherencias de fibrina hacia adherencias fibrosas, las cuales se forman en los sitios de formación de capilares y fibroblastos(19).

Existen dos procesos biológicos identificados en la patogénesis de las adherencias: Respuestas bioquímicas al trauma (entendiendo como trauma isquemia, sangrado y agregación plaquetaria) y respuestas inflamatorias. Esto lleva a la liberación de citocinas, metabolitos de ácido araquidónico, radicales libres de oxígeno y factores de crecimiento. En este complejo de mediadores y respuestas están involucrados por lo menos 5 sistemas interrelacionados, pero separados, a saber, coagulación, fibrinólisis, sistema citosina/bradicinina, metabolismo de ácido araquidónico, complemento (19).

Sistema fibrinolítico.

Produce lisis de fibrina, y a su vez sus productos de degradación. La plasmina se almacena como plasminógeno (sustrato inactivo) que se convierte a la forma activa por el “activador de plasminógeno semejante a tejidos” (tPA) y por el activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPA). El tPA se produce en el endotelio vascular, es el principal activador en la

sangre, y está presente en todos los tejidos. El uPA es el principal activador en orina y está presente principalmente en el plasma. Tanto el tPA como el uPA son igualmente efectivos para lisar coágulos de fibrina, pero el tPA es más específico para la fibrina actuando principalmente en el plasminógeno ligado a la fibrina, por lo que es menos probable que active la fibrinólisis sistémica⁽²¹⁾. En contraparte, la fibrinólisis se controla por “inhibidores de la activación de plasminógeno” tipo I y II (PAI-I, PAI-II), los cuales son estimulados e inducidos por endotoxinas ⁽²¹⁾, trauma ⁽²²⁾, o infecciones ⁽²³⁾. Los PAI I y II antagonizan y forman complejos activos con tPA y uPA. Además de los PAI existen otras tres proteínas plasmáticas de acción lenta que inhiben la actividad de la plasmina, a saber α 2-antiplasmina, α 2-macroglobulina y α 2-antitripsina ⁽²⁴⁾.

El principal rol de la fibrinólisis en la adhesiogénesis consiste en que el balance entre la deposición y la degradación de la fibrina es un determinante importante en la

adhesiogénesis, ya que si la fibrinólisis local es suficiente, se lisan las adherencias fibrosas resultando en una restitución tisular completa. Si la fibrinólisis local es inadecuada, permanece fibrina, la cual, atrayendo la migración de células y capilares lleva a la formación de tejido conectivo y bandas fibrosas permanentes (19).

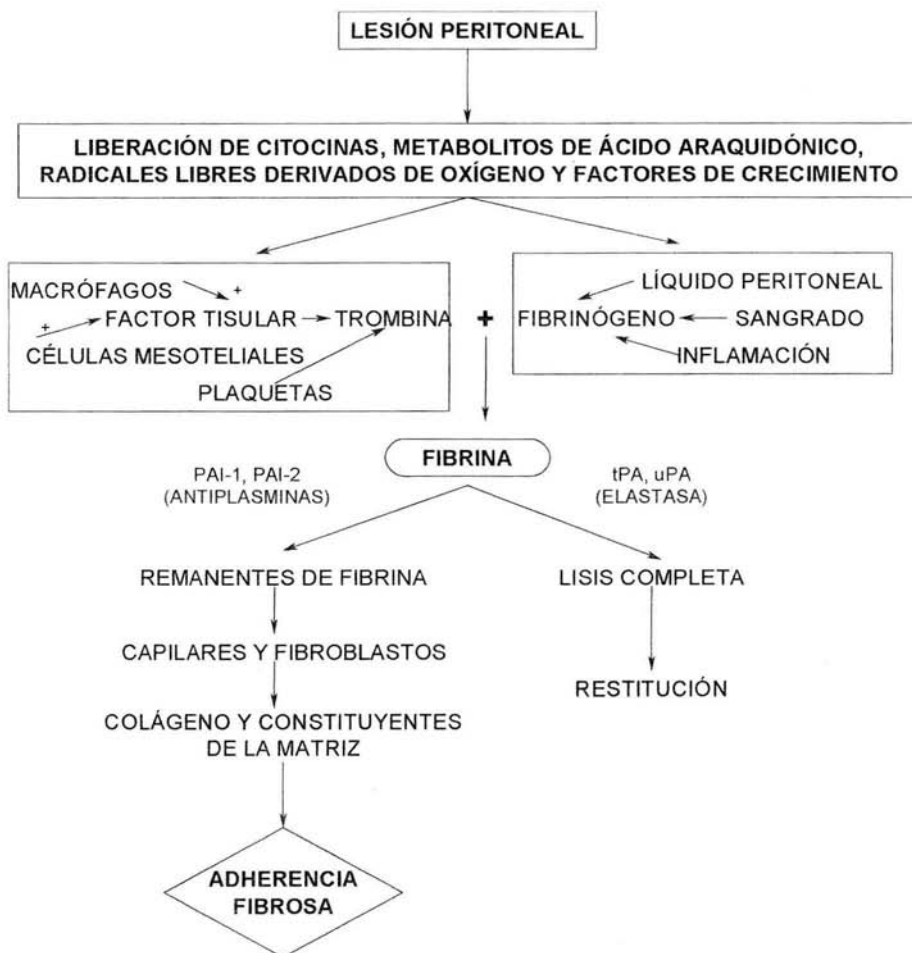


Fig. 1 Patogénesis de Adherencias

Efecto de los factores traumáticos en la fibrinolisis peritoneal.

La tensión producida por las suturas al acercar los extremos de la herida produce cambios microcirculatorios que llevan a isquemia local. La isquemia es un potente

precipitador de adherencias, ya que dispara la mas profunda reducci3n de los activadores de activados de plasmin3geno (PAI I y II). Adem3s de lo anterior, las adherencias actúan como injerto vascular, ya que aportan sangre a los tejidos del huésped. Por otro lado, la presi3n ejercida por los retractores tambi3n produce isquemia y contribuye a la formaci3n de adherencias. En los tejidos donde los retractores produjeron presi3n continua se encontr3 una franca disminuci3n de la actividad del activador de plasmin3geno semejante a los tejidos (tPA) (19).

Talco o almid3n de los guantes.

En un estudio en ratas en que se practic3 un procedimiento quirúrgico, un grupo se intervino con guantes con almid3n sin enjuagarse y el otro habiéndose enjuagado los guantes retirando los restos del almid3n. Se encontr3 una mayor formaci3n de adherencias en el grupo que se intervino con guantes sin enjuagar y con restos de almid3n (25). No se

conoce el mecanismo, pero se cree se debe a inhibición de la fibrinólisis local, ya que de forma experimental se ha demostrado que el almidón provoca la liberación de diversos mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1, eicosanoides y peróxido de hidrógeno procedentes de macrófagos peritoneales y monocitos, además de reducir la capacidad fibrinolítica de las células mesoteliales, encontrando un aumento considerable en la producción de inhibidor de la activación de plasminógeno tipo I (PAI-I), así como la total abolición de la producción de la actividad del tPA ⁽²⁶⁾.

Inflamación: Peritonitis/Cirugía.

La respuesta inflamatoria producida por peritonitis o cirugía estimula la producción de adherencias intraabdominales ^(27, 28), y esto por reducción de la fibrinólisis local. Para evaluar la actividad fibrinolítica peritoneal humana se tomaron biopsias seriadas en pacientes con peritoneo

normal e inflamado que fueron sometidos a cirugía, midiéndoles el activador de la actividad del plasminógeno (PAA), el cual mide la actividad funcionalmente activa de la activación del plasminógeno. Al principio de la cirugía, la PAA de los pacientes con peritonitis estaba significativamente reducida con respecto a los pacientes con peritoneo normal. Después de 30 minutos de cirugía, la PAA disminuyó significativamente en las biopsias de los pacientes de ambos grupos (29). En otro estudio se tomaron biopsias de la herida retraída y de un sitio remoto durante la cirugía, al inicio y con intervalos de 30 minutos. La tPA disminuyó paulatina, pero significativamente en ambos sitios durante la cirugía aunque la reducción fue mas importante en el sitio de la herida retraída, que es donde el trauma es mas importante. En éstos pacientes se encontró un aumento de la expresión de tPA en plasma, por lo que se deduce que la reducción de la fibrinólisis peritoneal en pacientes con cirugía abdominal es una respuesta local al trauma. Luego entonces, la tPA está

presente en el peritoneo, y disminuye con la presencia de peritonitis (30, 31). Las células mesoteliales normales expresan tPA, uPA y PAI-I, mientras que el mesotelio inflamado expresa únicamente uPA y PAI-I. La fibrinólisis peritoneal, especialmente la actividad de la tPA, juega un papel importante en la formación de adherencias.

Patogénesis de las adherencias.

Gran parte de éste mecanismo permanece desconocido, ya que los mecanismos moleculares comienzan a ser delineados, sin embargo, se ha identificado con claridad lo siguiente:

1. La formación de adherencias es un evento de superficie que se desarrolla en la superficie peritoneal.
2. La severidad y extensión puede cambiar en semanas o meses. La incidencia (o el desarrollo de las mismas) se decide en 5 a 7 días posterior al trauma peritoneal.
3. La formación de adherencias se asocia a la reparación de las lesiones peritoneales. La reepitelización sin adherencias y la formación de adherencias pueden ser vistas como vías alternas posterior a la lesión peritoneal.

Las dos vías comienzan con la cascada de la coagulación, que libera una gran cantidad de mensajeros químicos que desencadenan una cascada de eventos. Entre otros, en el área afectada se construye la matriz de gel de fibrina. Posteriormente se forma y endurece el polímero de fibrina y su interacción con fibronectina y otros componentes. Los macrófagos participan reclutando nuevas células mesoteliales en la superficie lesionada. Estas células forman pequeñas islas sobre el área afectada proliferando en hojas de células mesoteliales que llevan a reepitelización, en 5 a 7 días, independientemente del tamaño de la lesión. Si la matriz de gel de fibrina no se remueve sirve como progenitor de las adherencias, ya que este material pegajoso puede incorporar leucocitos, eritrocitos, plaquetas, mastocitos, detritos celulares y quirúrgicos. Cuando dos superficies peritoneales, cubiertas con matriz de gel de fibrina, entran en contacto, muy frecuentemente se forma entre ellas una banda o puente, el cual es la base para la organización de una adherencia. Los sistemas de enzimas fibrinolíticas del peritoneo (por ejemplo plasmina) pueden remover la matriz de fibrina (2).

4. La cirugía disminuye dramáticamente la actividad fibrinolítica por dos vías:
 - a. Aumentando los niveles de inhibidores del activador de plasminógeno (3, 31, 32, 33).
 - b. Disminuyendo los niveles del activador tisular de plasminógeno (tPA) (29).
5. El evento pivote que determina, ya sea la formación de adherencias o la reepitelización es la aposición de dos

superficies peritoneales dañadas, y la calidad de la fibrinolisis ⁽³⁴⁾.

6. A nivel molecular, la formación de adherencias representa una serie de interacciones programadas y complejas de un gran número de citocinas, factores de crecimiento y otros componentes secretados por plaquetas, macrófagos y otras células en el área traumatizada o cerca de ella.

Colchicina.

Es un alcaloide de *colchicum autumnale*. Fue aislado del cólquico en 1820 por Pelletier y Caventou. Es un fármaco antimicótico, el cual experimentalmente se utiliza para estudiar la división y función celulares. La colchicina tiene una gran capacidad para ligarse a la tubulina, interfiriendo en la función de los husos mitóticos y ocasionando desaparición de los microtúbulos fibrilares en los granulocitos y otras células móviles. De ésta manera se inhibe la migración de los granulocitos hacia el área inflamada y disminuye la actividad metabólica y fagocítica de dichas células. A su vez se aminora la liberación de ácido láctico y enzimas proinflamatorias que

se observan durante la fagocitosis y rompe el círculo que culmina en la respuesta inflamatoria (35).

JUSTIFICACIÓN

Con este estudio se pretende aportar un mayor conocimiento en cuanto al desarrollo y prevención de las adherencias postoperatorias por lo siguiente:

- La alta frecuencia de producción de las adherencias postoperatorias.
- Lo tardíamente que se efectúa el diagnóstico de las adherencias.
- Las complicaciones intestinales que se presentan, así como su morbi mortalidad.
- Las complicaciones ginecológicas, así como su morbi mortalidad.
- La cantidad de recursos invertidos en dichas complicaciones.

HIPÓTESIS NULA

La administración de colchicina en ratas postoperadas NO disminuye la incidencia de adherencias postoperatorias y sus complicaciones.

HIPÓTESIS VERDADERA

La administración de colchicina en ratas postoperadas SI disminuye la incidencia de adherencias postoperatorias y sus complicaciones.

OBJETIVO

Valorar el efecto protector de la colchicina, a diferentes dosis, en el modelo experimental de inducción de formación de adherencias en ratas.

DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO DEL PROTOCOLO

MATERIAL Y MÉTODOS

Se administrará colchicina por vía oral con una cánula orogástrica, introduciéndola directamente al estómago de la

rata en dos dosis distintas durante 14 días, y el día 15 se procederá a realización de sacrificio y necropsia de todas. Se medirá la presencia o ausencia de adherencias, número de las mismas así como estructuras involucradas, firmeza de las adherencias y otras complicaciones.

La firmeza de las adherencias se medirá de acuerdo a la siguiente escala: ⁽³⁶⁾.

Grado I: Adherencia laxa que se desprende fácilmente con mínimas maniobras sobre las asas intestinales.

Grado II: Se requiere tracción sobre la adherencia para desprenderla sin dañar los tejidos subyacentes.

Grado III: Se requiere tracción sobre la adherencia para desprenderla y se produce, al hacerlo, solución de continuidad del tejido subyacente.

Grado IV: Se requiere cortar la adherencia con instrumental para desprenderla, ya que la tracción causa perforación del asa intestinal por desprendimiento de tejido subyacente.

Tamaño de la muestra:

Se utilizaron 99 ratas wistar, machos, a las que se les inducirá la formación de adherencias postoperatorias,

administrándoles colchicina durante 14 días. A todas se les mantendrá en jaulas individuales con comedero y bebedero individual. Estas ratas serán divididas aleatoriamente en 3 grupos de 33 ratas cada uno.

Grupo 1: Ratas con administración diaria de 1 gr/kg/día de colchicina.

Grupo 2: Ratas con administración diaria de 0.5 gr/kg/día de colchicina.

Grupo 3: Ratas sin administración de fármaco alguno como grupo control.

La duración total del estudio será de 15 días, incluyendo el día de cirugía y el de sacrificio y necropsia.

Nutrición:

Alimentación estándar para roedores, Harlan™, a razón de 5 gr/100 gr de peso. Agua ad libitum.

Cirugía:

A todas las ratas se les realizará un procedimiento quirúrgico. Inicialmente se preparará la pared abdominal con yodo. Se realiza incisión media en piel de 6 cm. Incisión media de pared abdominal de 4 cm. La pared abdominal derecha, una vez abierta, se evierte y expone, y 1 cm lateral a la línea de incisión se escinde un pedazo de peritoneo parietal de 1 x 1 cm, incluyendo la capa superficial de músculo. Posteriormente se eleva el ciego de manera que queden en contacto con el área antes mencionada de peritoneo parietal y se realiza abrasión del mismo con una hoja de bisturí hasta obtener hemorragia petequiral en un área de 1 x 1 cm. Tanto el defecto en la pared como el ciego se exponen al aire ambiente durante 10 minutos. Los defectos se ponen en contacto y se procede a cerrar la pared muscular con polipropileno 3-0 y la piel con seda 3-0⁽³⁷⁾.

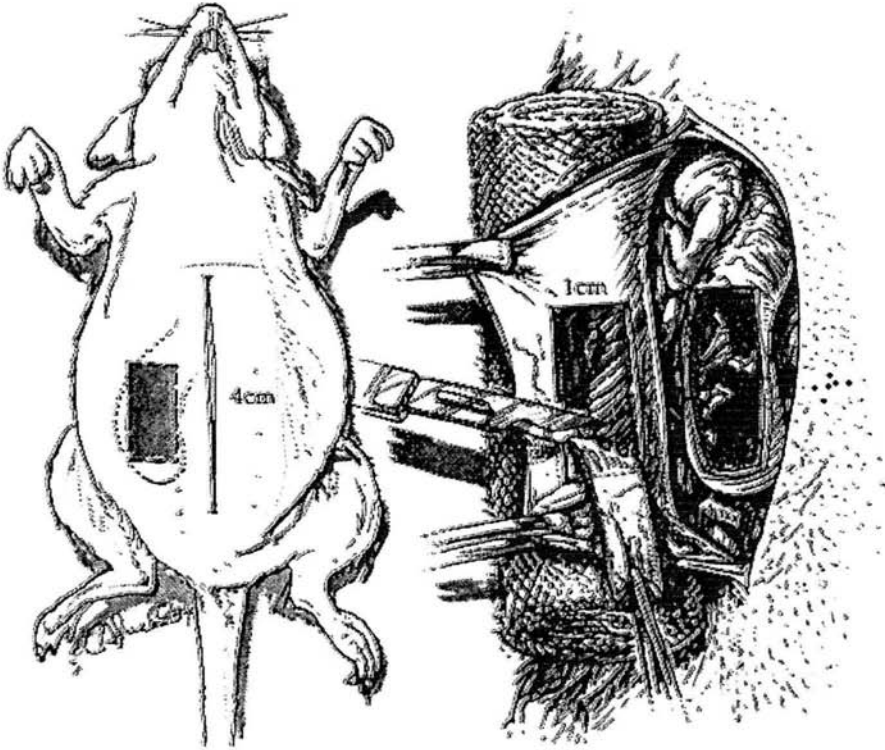


Fig. 2 Técnica Quirúrgica

Eutanasia:

El día 15, esto es, 14 días posterior a la realización del procedimiento quirúrgico y administración del medicamento se sacrificará a cada uno de los animales con sobredosis de pentobarbital con objeto de realización de autopsia para verificar la formación o inhibición de la producción de adherencias.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Fuente de captación: Bioterio del Instituto Nacional de Ciencia Médica y Nutrición Salvador Zubirán

Criterios de inclusión: Ratas wistar machos de 300 a 500 gr.

Criterios de exclusión: Ratas que no reúnan las características anteriores.

Criterios de eliminación: Ratas que no sobrevivan los 14 días posteriores a la realización de la cirugía inductora de adherencias.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- a) Presencia o ausencia de adherencias.
- b) Número de adherencias.
- c) Localización de las adherencias.
- d) Firmeza de las adherencias.
- e) Otras complicaciones.

VARIABLES DEPENDIENTES

1. Administración de colchicina a dosis de 1 gr/kg/día.
2. Administración de colchicina a dosis de 0.5 gr/kg/día.

UNIDADES DE MEDIDAS Y ESCALAS DE MEDICIÓN

- a) Presencia o ausencia de adherencias.
- b) Número de adherencias.
- c) Localización de las adherencias (Estructuras involucradas).
- d) Firmeza de las adherencias.
- e) Otras complicaciones.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

a) Recursos Humanos.

1. Cirugía, administración de fármaco, sacrificio y autopsia:
 - Dr. Javier López Gutiérrez
 - Dra. Adriana Josephine Jáuregui Soto.
 - Dr. José Luis Elizondo Hinojosa.
2. Manejo de dosis de fármaco:
 - QFB. Margarita Díaz Martínez.
3. Cuidado, mantenimiento y alimentación:
 - MVZ Gerardo Arreyín.

- Enf. Elizabeth Rodríguez Schlögl
- Tec. Daniel García Reyes.
- Tec. Jesús González.

b) Recursos Materiales.

- Instalaciones: Laboratorio de Cirugía Experimental de la Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.
- Ratas: Bioterio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

c) Recursos Financieros – Donación de colchicina pura por parte de Laboratorios Química y Farmacia.

RESULTADOS

Grupo I: 4 individuos (12.1%) no presentaron adherencia alguna. 29 individuos presentaron adherencias. El promedio fue de 1.58 adherencias por individuo. Las estructuras involucradas fueron principalmente el ciego en 65.4%, ligamento genital en 61.5%, herida quirúrgica en 30.8%, sitio de despulimiento de pared 11.5%, epiplón en 7.7%, hígado en 5.8%, asas intestinales en 3.8%, riñón en 1.9%. La firmeza de las adherencias fueron Grado I en 92.3% y Grado II en 7.7%. Como complicaciones se presentó pérdida de peso en 7 individuos e infiltrado hemorrágico en pelo en 1 individuo.

Grupo I:

No.	Peso Pre.	Peso Post	Eventos	Número y Grado	Sitios	Total
I-1	300 gr	300 gr	Ninguno	3 grado I	Cg, C-LGD, C-LGI	3
I-2	350 gr	380 gr	Ninguno	Cero	---	Cero
I-3	410 gr	430 gr	Ninguno	1 grado I	Cg	1
I-4	460 gr	480 gr	Ninguno	Cero	---	Cero
I-5	320 gr	330 gr	Ninguno	1 Grado I	C-LGD	1
I-6	370 gr	370 gr	Ninguno	3 Grado I	Cg, C-LGD, C-LGI	3
I-7	340 gr	390 gr	Ninguno	1 Grado I	H-LGD	1
I-8	520 gr	480 gr	Baja de peso	1 Grado I, 1 Grado II	C-PP, C-Riñón	2
I-9	360 gr	380 gr	Ninguno	1 Grado II	C-LGD	1
I-10	360 gr	380 gr	Ninguno	2 Grado I, 1 Grado II	Cg, C-LGD, C-Ep	3
I-11	380 gr	350 gr	Baja de peso	1 Grado 2	C-LGD	1
I-12	340 gr	380 gr	Ninguno	2 Grado I	H-LGD, PP-LGD	2
I-13	460 gr	460 gr	Ninguno	2 Grado I	Cg, C-LGI	2
I-14	440 gr	450 gr	Ninguno	3 Grado I	H-Ep, C-LGD, C-As	3
I-15	440 gr	450 gr	Ninguno	2 Grado I	C-LGI, C-Ep	2
I-16	400 gr	380 gr	Baja de peso	2 Grado I	H-LGD, Cg	2
I-17	500 gr	510 gr	Ninguno	1 Grado I	H-LGD	1
I-18	380 gr	340 gr	Ninguno	2 Grado I	C-LGD, C-Híg	2
I-19	450 gr	450 gr	Ninguno	1 Grado I	C-LGD	1
I-20	390 gr	410 gr	Ninguno	Cero	---	Cero
I-21	430 gr	410 gr	Baja de peso	2 Grado I	H-LGD, C-LGI	2
I-22	390 gr	400 gr	Ninguno	2 Grado I	PP-LGD, Cg	2
I-23	440 gr	440 gr	Ninguno	2 Grado I	H-LGD, H-LGI	2
I-24	510 gr	510 gr	Infilt .Hemorr.	1 Grado I	H-LGD	1
I-25	420 gr	480 gr	Ninguno	1 Grado I	H-LGD	1
I-26	410 gr	400 gr	Baja de peso	1 Grado I	C-LGD	1

I-27	500 gr	480 gr	Baja de peso	Cero	---	Cero
I-28	450 gr	470 gr	Ninguno	3 Grado I	H-Ep, H-C, C-LGD	3
I-29	430 gr	540 gr	Ninguno	2 Grado I	H-LGD, C-LGI	2
I-30	430 gr	480 gr	Ninguno	1 Grado I	H-LGD	1
I-31	320 gr	340 gr	Ninguno	1 Grado I	PP-LGD	1
I-32	460 gr	440 gr	Baja de peso	3 Grado I	H-C, PP-Híg, C-Híg	3
I-33	460 gr	460 gr	Ninguno	3 Grado I	H-LGI, PP-Ep, C-As	3

Grupo II: 2 (6.1%) individuos no presentaron adherencia alguna. 31 individuos presentaron adherencias. El promedio fue de 2.15 adherencias por individuo. Las estructuras involucradas fueron principalmente ciego en 69%, ligamento genital en 52.1%, herida quirúrgica en 31%, epiplón en 14.1%, sitio de despulimiento de la pared en 12.7%, asas intestinales en 7%, hígado en 5.6%. La firmeza de las adherencias fueron Grado I en 84.5%, Grado II en 11.3%, Grado III en 4.2%. Como complicaciones se presentó pérdida de peso en 12 individuos e infección de herida quirúrgica en 2.

Grupo II:

No.	Peso Pre.	Peso Post	Eventos	Número y Grado	Sitios	Total
II-1	430 gr	410 gr	Baja de peso	2 Grado I	PP-LGD, Cg	2
II-2	370 gr	360 gr	Baja de peso	4 Grado I	H-LGD, PP-Ep, C-Ep	4
II-3	370 gr	390 gr	Ninguno	2 Grado I	H-LGD, C-Híg	2
II-4	410 gr	400 gr	Baja de peso	1 Grado I	C-LGD	1
II-5	400 gr	410 gr	Ninguno	3 Grado I	H-LGI, Cg, IA	3
II-6	390 gr	380 gr	Baja de peso	3 Grado I, 1 Grado III	H-LGI, H-C, C-LGI, Cg	4
II-7	370 gr	350 gr	Baja de peso	3 Grado I	H-LGD, C-LGI, C-A	3
II-8	390 gr	370 gr	Baja de peso	2 Grado I	C-LGI, C-Ep	2
II-9	370 gr	360 gr	Baja de peso	2 Grado I	H-LGD, Cg	2

II-10	410 gr	400 gr	Baja de peso	3 Grado I	H-LGD, C-LGI, 3 Cg
II-11	430 gr	420 gr	Baja de peso	2 Grado I	H-LGD, C-LGI 2
II-12	420 gr	430 gr	Ninguno	2 Grado I	PP-C, C-Ep 2
II-13	410 gr	390 gr	Baja de peso	2 Grado I, 4 Grado II	H-Ep, H-LGI, 6 PP-C, C-Híg, C-Ep, C-A
II-14	450 gr	440 gr	Baja de peso	Cero	--- Cero
II-15	410 gr	400 gr	Baja de peso	1 Grado II	Cg 1
II-16	400 gr	430 gr	Ninguno	1 Grado III	H-LGI-PP-C 1(*)
II-17	410 gr	410 gr	Ninguno	2 Grado I	H-LGI, PP-LGD 2
II-18	370 gr	370 gr	Ninguno	3 Grado I	H-LGD-PP, 3(*) C-LGD, C-H
II-19	430 gr	440 gr	Ninguno	1 Grado I	C-Ep 1
II-20	410 gr	400 gr	Ninguno	2 Grado I, 1 Grado III	H-C, H-LGI, 3 C-LGI
II-21	360 gr	370 gr	Ninguno	1 Grado I	C-LGI 1
II-22	360 gr	370 gr	Infección Herida	2 Grado I, 1 Grado II	H-C, PP-C, 3 C-Híg
II-23	350 gr	380 gr	Ninguno	Cero	--- Cero
II-24	320 gr	340 gr	Ninguno	1 Grado II, 1 Grado I	H-C-LGI, 2(*) C-Ep
II-25	500 gr	400 gr	Ninguno	1 Grado II	C-LGD 1
II-26	410 gr	420 gr	Ninguno	1 Grado I	C-LGD 1
II-27	400 gr	500 gr	Ninguno	3 Grado I	Cg, C-LGD, 3 C-LGI
II-28	460 gr	470 gr	Infección Herida	3 Grado I	H-LGD, 3 C-LGD, C-LGI
II-29	300 gr	300 gr	Ninguno	4 Grado I	H-A, Cg, 4 C-LGD, A-Híg
II-30	390 gr	400 gr	Ninguno	2 Grado I, 1 Grado II	Cg, C-LGD, 3 C-Ep
II-31	350 gr	400 gr	Ninguno	1 Grado I	Cg 1
II-32	380 gr	390 gr	Ninguno	2 Grado I	PP-C, C-Ep 2
II-33	350 gr	360 gr	Ninguno	2 Grado I	H-LGD, Cg 2

Grupo Control: Todos los individuos presentaron adherencias. El promedio fue de 5.39 adherencias por individuo. Las estructuras involucradas fueron principalmente ciego en 58.9%, asas intestinales en 41.6%, ligamento genital en 29.2%, herida quirúrgica en 14%, sitio de despulimiento de pared en 12.4%, epiplón en 6.7%, bazo en 6.2%, hígado en 2.2%, estómago en 0.56% y riñón en 0.56%. La firmeza de las adherencias fueron Grado I 31.5%, Grado II en 41%, Grado III en 5.6%, Grado IV en 5.1%. Como complicaciones se presentó pérdida de peso en 7 individuos y granuloma de herida quirúrgica en 1 individuo.

Grupo Control:

No.	Peso Pre.	Peso Post	Eventos	Número y Grado	Sitios	Total
C-1	450 gr	450 gr	Granuloma Hx	2 Grado I, IAM	C-Ep, C-A, IAM	3(*)
C-2	400 gr	400 gr	Ninguno	2 Grado IV, 2 Grado II, IAM	PP-C-Ep-A, C-LGI, H-LGD-C-PP-Ep-A, Cg, IAM	5(*)
C-3	420 gr	420 gr	Ninguno	1 Grado II, 1 Grado I, IAM	Cg, C-LGD, IAM	3(*)
C-4	400 gr	400 gr	Ninguno	3 Grado I, 1 Grado II, IAM	H-Ep, H-Ep, H-LGD, Cg, IAM	5(*)
C-5	450 gr	450 gr	Ninguno	3 Grado I, 1 Grado II, 1 Grado III, IAM	H-LGD, PP-LGD, C-A, Cg, A-Ep, IAM	6(*)
C-6	430 gr	430 gr	Ninguno	2 Grado III, 2 Grado II	H-LGD, H-C, Cg, C-LGI-A	4(*)
C-7	360 gr	360 gr	Ninguno	1 Grado II, 2 Grado I, IAM	Cg, C-A, C-LGD, IAM	4(*)
C-8	460 gr	500 gr	Ninguno	5 Grado II, 3 Grado I	H-LGD, H-LGD, PP-LGI, PP-LGD, Cg, C-LGI, C-A, A-LGD	8
C-9	400 gr	450 gr	Ninguno	6 Grado II, 1 Grado I, IAM	H-LGD, PP-LGD, Cg, C-A, A-LGD, A-Bazo, A-Riñón Izq	8(*)

C-10	450 gr	460 gr	Ninguno	2 Grado IV, 4 Grado II, IAM	PP-C-LGD, 7(*) Cg, C-LGD, C-LGD, C-A, A-Bazo, IAM
C-11	400 gr	410 gr	Ninguno	1 Grado IV, 4 Grado II, 1 Grado III, IAM	PP-C, Cg, 7(*) C-LGD, C-LGI, C-A, C-A, IAM
C-12	470 gr	460 gr	Baja de peso	5 Grado II, 4 Grado I, IAM	H-C, 10(*) H-LGD, PP-C, PP-LGD, Cg, C-LGD, C-A, C-A, A-Bazo, IAM
C-13	400 gr	430 gr	Ninguno	1 Grado III, 3 Grado I, IAM	Cg, C-Ep, 5(*) C-Estómago, C-Bazo, IAM
C-14	440 gr	440 gr	Ninguno	1 Grado II, 3 Grado I, IAM	Cg, C-LGD, 5(*) C-A, C-A, IAM
C-15	420 gr	440 gr	Ninguno	2 Grado II, 3 Grado I, IAM	Cg, A-Ep, 6(*) A-Híg, A-LGD, Híg, IAM
C-16	440 gr	450 gr	Ninguno	1 Grado II, 4 Grado I, IAM	Cg, C-LGD, 6(*) C-A, C-A, A-Bazo, IAM
C-17	410 gr	410 gr	Ninguno	2 Grado II, 2 Grado I, IAM	H-LGD, Cg, 5(*) C-LGD, C-LGI, IAM
C-18	550 gr	500 gr	Baja de peso	1 Grado IV, 1 Grado III, 3 Grado I, IAM	C-H-PP, Cg, 6(*) C-A, C-LGD, C-LGI, IAM
C-19	420 gr	450 gr	Ninguno	4 Grado I, IAM	C-A, A-Bazo 5(*) H-C-PP-LGD, A-Híg, IAM
C-20	450 gr	480 gr	Ninguno	1 Grado III, 1 Grado II, 1 Grado I, IAM	H-C, Cg, 4(*) C-LGD, IAM
C-21	450 gr	460 gr	Ninguno	3 Grado II, IAM	Cg, C-A, 4(*) C-A, IAM
C-22	430 gr	420 gr	Baja de peso	1 Grado IV, 3 Grado II, IAM	H-C-PP, Cg, 5(*) C-LGD, C-LGI, IAM
C-23	400 gr	450 gr	Ninguno	1 Grado I, 3 Grado II, IAM	H-LGD, Cg, 5(*) C-Ep, C-Bazo, IAM
C-24	450 gr	430 gr	Baja de peso	1 Grado II, 3 Grado I, IAM	Cg, C-Ep, 5(*) C-LGD, C-Bazo, IAM
C-25	430 gr	370 gr	Baja de peso	1 Grado IV, 1 Grado III, 3 Grado II, IAM	H-C-PP, 6(*) Cg, C-LGD, C-LGI, Ep-Bazo, IAM

C-26	440 gr	470 gr	Ninguno	3 Grado II, 1 Grado IV, IAM	H-LGD, 5(*) H-LGI, PP-C, Cg, IAM
C-27	430 gr	440 gr	Ninguno	2 Grado II	Cg, C-LGD 2
C-28	440 gr	450 gr	Ninguno	2 Grado II, 2 Grado I, IAM	PP-C, Cg, 5(*) C-A, C-A, IAM
C-29	400 gr	430 gr	Ninguno	2 Grado I, 2 Grado II, IAM	H-C-PP, 5(*) H-LGD, Cg, C-A, IAM
C-30	430 gr	410 gr	Baja de peso	3 Grado II, 1 Grado III, 1 Grado I, IAM	PP-C, Cg, 6(*) C-LGD, C-A, A-Bazo, IAM
C-31	420 gr	410 gr	Baja de peso	2 Grado I, 5 Grado II, IAM	H-LGD, 8(*) PP-LGD, PP-A, PP-A, PP-A, Cg, Híg, IAM
C-32	440 gr	450 gr	Ninguno	1 Grado III, 3 Grado II, 1 Grado I, IAM	Cg, C-LGD, 6(*) C-LGI, C-Ep, A-Bazo, IAM
C-33	430 gr	450 gr	Ninguno	1 Grado I, 1 Grado II, IAM	H-LGD, 3(*) Cg, IAM

Claves: H = Herida quirúrgica, PP = Peritoneo Parietal (área despulida), C = Ciego, Cg = Ciego replegado sobre sí mismo, LGD = Ligamento genital derecho, LGI = Ligamento genital izquierdo, A = Asa intestinal, IA = Interasa, IAM = Múltiples interasa, Ep = Epiplón, *-Híg = Adherencia que involucra hígado con otra estructura, Híg = Hígado replegado sobre sí mismo. (*) = Adherencia que involucra mas de una trayectoria o mas de 2 estructuras.

CONCLUSIONES

1. Como lo muestran los resultados antes mencionados, la colchicina representa una opción aceptable para la prevención de la formación de adherencias postoperatorias y por consiguiente, también de sus complicaciones.

2. Se requiere estandarización de estudios clínicos y de laboratorio en cuanto a especies animales, estímulos adherogénicos, sitios de adherencias, criterios de medición, dosis y tiempo de administración, así como vehículos de diferentes drogas.
3. Se requieren estudios tanto experimentales como clínicos para ver el impacto a largo plazo de la incidencia de las adherencias en nuestro medio, así como los costos en cuanto a recursos humanos y materiales que éstas conllevan.
4. Se requiere definir adecuadamente los tipos de adherencias y cuales causarán complicaciones
5. Se requiere clarificar el papel de la fibrina y la fibrinólisis en la formación de adherencias, así como de la regulación de la coagulación u la fibrinólisis.
6. Es importante, también, realizar estudios para comprender las bases moleculares de la adherogénesis y de esta manera intentar otras vías de manipulación de las mismas

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ellis H. The Clinical Significance of Adhesions: Focus on Intestinal Obstruction. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577:5-9.
2. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, Ellis H. Adhesions: Pathogenesis and Prevention-Panel Discussion and Summary. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 56-62.
3. Wiseman D. Polymers for the prevention of surgical adhesions. In: Domb AJ, ed. Polymeric site-specific pharmacotherapy. New York: John Wiley, 1994: 370-421.
4. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241-243.
5. Ellis H. Prevention and treatment of adhesions. *Infect Surg* 1983; November: 803-807
6. Haney AF, Doty E. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 1994; 61: 767-775.
7. Lamont PM, Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesion formation between two adjacent deperitonealised surfaces. *Surg Res Commun* 1992; 13: 127-130.
8. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice [review]. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147-153.

9. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause and prevention. *Ann Surg* 1992; 24 (Part 1): 29-45.
10. Holmdahl L, Risberg B. Adhesions: Prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg*: (In press).
11. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions: how big is the problem? *Ann R Coll Surg Eng* 1990; 72: 60-63.
12. Ivarsson M-L, Holmdahl L, Franzén G, Risberg B. The impact of bowel obstruction caused by adhesions. *Eur J Surg* 1997.
13. Diamond MP, Hershlag A. Adhesion formation/reformation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 358: 23-33.
14. Luijendijk RW, deLange DCD, Wauters CCAP, Hop WCJ, Duran JJ, Paillet JL, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-248.
15. DiZerega GS. Biochemical Events in Peritoneal Tissue Repair. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 10-16.
16. Operative Laparoscopic Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second look procedures. *Fertil Steril* 1991; 55: 700-704.
17. Ray NF, Larsen JW Jr, Stillman RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-276.

18. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions: an experimental study. *Br J Surg* 1962; 50: 10-16.
19. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg* 1997; Suppl 577: 24-31.
20. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78: 3114-24.
21. Schwartz BS, Monroe MC, Bradshaw JD. Endotoxin-induced production of plasminogen activator inhibitor by human monocytes in autonomous and can be inhibited by lipid X. *Blood* 1989; 73: 2188-2195.
22. Eriksson E, Risberg B. Measurement of tissue plasminogen activator in plasma. A comparison of 3 methods of description of a new improved technique. *Thromb Res* 1987; 46: 213-223.
23. Engebretsen LF, Keirulf P, Brandtzaeg P. Extreme plasminogen activator inhibitor and endotoxin values in patients with meningococcal disease. *Thromb Res* 1986; 42: 713-716.
24. Harada S, Dannenberg AM, Vogt RF, Myrick JE, Tanaka F, Redding LC, et al. Inflammatory mediators and modulators released in organ culture from rabbit skin lesions produced in vivo by sulfur mustard. *Am J Pathol* 1987; 126: 148-67.
25. Holmdahl L, Al-Jabreen M, Xia G, Risberg B. The impact of starch-powdered gloves on the formation of adhesions in rats. *Eur J Surg* 1994; 160: 257-261.

26. Renz H, Schmidt A, Hofman P, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1, eicosanoid, and hydrogen peroxide release from macrophages exposed to glove starch particles. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68: 21-28.
27. O'Leary DP, Coakley JB. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 134-137.
28. Rubin J, Herrera GA, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 97-102.
29. Holmdahl L, Eriksson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during surgery. *Surgery* 1996; 119: 701-705.
30. Thompson JN, Paterson Brown S, Harbourne T, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76: 382-384.
31. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335: 1120-1122.
32. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397-401.

33. Vipond MN, Whawell SA, Scott-Coombes, Thompson JN, Dudley HAF. Experimental adhesion prophylaxis with recombinant tissue plasminogen activator. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76: 412-15.
34. Holmdahl L. Fibrinolysis and adhesion. PhD Thesis. Göteborg: Department of Surgery, University of Göteborg 1994: 57-58.
35. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 1996. McGraw-Hill.
36. González-Lara CD, Gómez-Hernández E, Cortés-Arcos A. Efecto de la colquicina en las adherencias intraperitoneales postoperatorias. Estudio experimental en ratas. *Arch Invest Med* 1985; 16 (1): 47-57.
37. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT, Wallace SL, Ertel NH. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agent. *Surgery* 1995; 117 (6): 663-669.