

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

***LA CARBOXIMETILCELULOSA, OXIDO DE
POLIETILENO, CLORURO DE CALCIO Y CLORURO DE
SODIO, PREVIENE LA FORMACION DE ADHERENCIAS
PERITONEALES POSTOPERATORIAS EN CIRUGIA
COLORRECTAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL***

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA

DR. FEDERICO RAMÍREZ MADERA

ASESOR

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

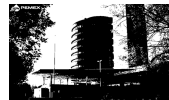


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



PETROLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

CIRUGIA GENERAL

***LA CARBOXIMETILCELULOSA, OXIDO DE
POLIETILENO, CLORURO DE CALCIO Y CLORURO DE
SODIO, PREVIENE LA FORMACION DE ADHERENCIAS
PERITONEALES POSTOPERATORIAS EN CIRUGIA
COLORRECTAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL***

AUTOR:

DR. FEDERICO RAMIREZ MADERA

TUTOR:

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

ASESOR ESTADISTICO:

DR. CESAR ALBERTO CRUZ SANTIAGO



DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA

DIRECTOR

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

PROFESOR TITULAR DE POSTGRADO Y ASESOR DE TESIS

JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. CESAR ALBERTO CRUZ SANTIAGO

ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS

SERVICIO DE COLOPROCTOLOGIA

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD ,PETRÓLEOS MEXICANOS



AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

A mis padres Diana Madera y Rafael Ramírez, a mis hermanos Rafa, Erick, Lina y Luis y mi sobrino Rafita, gracias por estar siempre conmigo, ser mi apoyo y ayudarme a levantarme en cada tropiezo y caída. Disculpenme por los momentos de ausencia, pero mi especialidad era uno de mis sueños y una de mis metas que logré gracias a ustedes. Son mi orgullo y mi ejemplo.

A Dios:

Gracias por darme la fortuna y gracia de ser médico y ahora cirujano, gracias por no abandonarme y ayudarme a salir siempre adelante, gracias por hacerme cada día mejor.

A mis maestros:

Son innumerables las personas que han participado en mi formación a través de estos años, que se han vuelto un ejemplo a seguir y un reto; gracias por el tiempo invertido y su paciencia, gracias por los consejos y las enseñanzas, gracias por creer en mí y compartirme su experiencia. Gracias Dr. Ramón E. Oropeza Martínez, Dr. Jorge Reyna Abundis, Dr. Fermín Pliego Maldonado, Dr. Ulises Chávez Villanueva, Dr. Ricardo O'Farrill Anzures, Dr. Roberto Vázquez Dávila, Dr. Arturo Alón Sánchez Vallé, Dr. Daniel Molina Ramírez, Dr. Hernán Huerta, Dr. Jorge Robles Aviña, Dr. Oscar Ramírez Gutiérrez, Dr. Carlos N. Meló Martínez, Dr. Juan Manuel Ruíz Molina, Dr. Mario Sánchez Corzo, Dr. Arturo Lavín, Dr. Baldemar Badillo, Dr. Mario Peñaloza, Dr. Jorge Villéla, Dr. Daniel Xochipiltecatl, Dr. Sergio Montejó Collado, Dr. Héctor Sánchez Coaxospa, Dr. Horacio Hernández, Dr. José del C. Bautista, Dr. José L. Esquivel, Dr. Mario Salgado, Dr. Garrido, Dr. Ramón Vázquez Ramírez, Dr. José Lemus, Dr. Padilla Castillo, Dr. Meléndez, Dr. Escamilla, Dra. Zorina Sosa y con muy especial cariño al Dr. Manuel Cerón Rodríguez, Dr. Javier Luna Martínez, Dr. Carlos J. Mata Quintero, Dr. César A. Cruz Santiago y Dra. Judith López Zepeda.

Especial mención merecen en este apartado MIS PACIENTES, que de manera invaluable han permitido mi desarrollo profesional y han motivado mi superación profesional y personal.

A mis amigos y compañeros:

Gracias por su amistad, cariño y afecto, gracias por los momentos de alegría y apoyo, siempre los llevaré en mi corazón. Soy parte de ustedes.

Gracias a la compañía distribuidora Medtronic Spine División por la donación de material en apoyo a mi proyecto de investigación.



INDICE

	Página
I. Definición del problema	6
II. Marco teórico	6
III. Justificación	13
IV. Hipótesis	13
1. Hipótesis nula	13
2. Hipótesis alterna	14
V. Objetivos	14
1. Objetivo general	14
2. Objetivos particulares	14
VI. Tipo de estudio	14
VII. Diseño	14
VIII. Material y métodos	14
1. Universo	14
2. Criterios	15
3. Selección de la muestra	15
4. Grupos de estudio	15
5. Técnica quirúrgica	16
6. Variables	19
IX. Resultados	19
X. Análisis de resultados	23
XI. Discusión	24
XII. Conclusiones	25
XIII. Bibliografía	26



II. DEFINICION DEL PROBLEMA:

Está demostrado que la cirugía colorrectal es una de las principales causas en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias. Siendo éstas últimas la causa más común de obstrucción intestinal, hasta en un 60% de los pacientes intervenidos por patología abdominal abierta, requiriendo más intervenciones quirúrgicas para la resolución de la obstrucción, lo cual lleva a un círculo vicioso de formación de más adherencias peritoneales. Hasta el momento son escasas las sustancias o métodos utilizados experimentalmente para la prevención de la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, entre las más aceptadas se encuentran el Polietilenglicol y la Carboximetilcelulosa, Oxido de Polietileno, Cloruro de Calcio y Cloruro de Sodio (MediShield). Se debe demostrar el efecto de estos productos hasta encontrar el producto ideal para posteriormente poder ser utilizado en pacientes y prevenir la formación de adherencias peritoneales postoperatorias y sus complicaciones.

III. MARCO TEORICO:

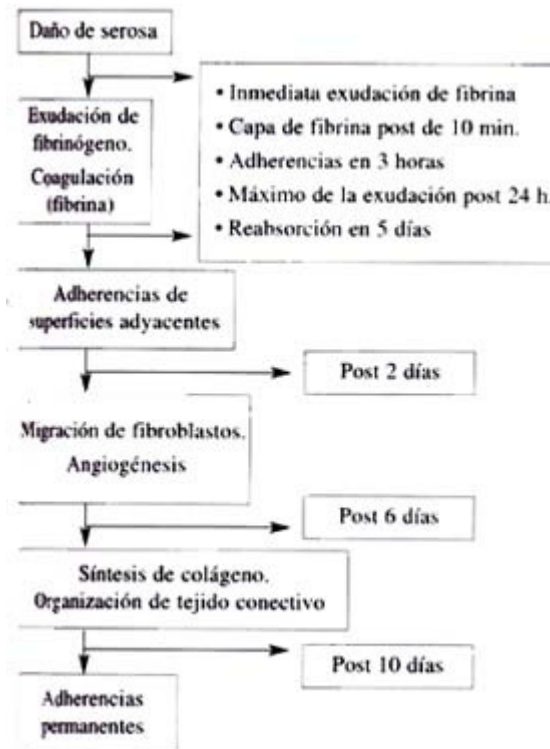
Las adherencias intraperitoneales, son bandas fibróticas formadas a partir de una reacción cicatrizal del peritoneo, ocurren frecuentemente después de cualquier cirugía abdominal o pélvica; se definen como aquellas bandas fibróticas de diverso grado de rigidez que unen o conectan superficies de tejidos que normalmente se encuentran separados al interior de la cavidad abdominal. Estas adherencias, también denominadas bridas, pueden generar una amplia gama de síntomas y complicaciones clínicas o quirúrgicas (1-5). Las diversas alternativas tradicionales de tratamiento y prevención han demostrado resultados deficientes que se reflejan en su alto costo de atención (6).

En circunstancias normales, la fibrina, sintetizada como último paso de la cascada de la coagulación (mediado por trombina), se genera en respuesta a la lesión endotelial como primer paso para la reparación tisular. Tiene la función de ser matriz para el crecimiento de capilares y fibroblastos. Al mismo tiempo que se forma fibrina, empieza su degradación por plasmina, cuya concentración en el sitio de acción es regulada por procesos de retroalimentación. El proceso de remoción de la matriz de fibrina (fibrinólisis) tiene como objetivo convertir la fibrina soluble en subproductos hidrosolubles que pueden ser eliminados por los macrófagos tisulares o absorbidos por el peritoneo (72-75)

Los diversos estudios histológicos experimentales sobre formación de adherencias han demostrado la secuencia de inflamación, depósito de fibrina junto a un exudado inflamatorio y, posteriormente, una organización de la fibrina con invasión de fibroblastos que conduce a la creación de colágeno, seguida por su maduración que genera adherencias fibrosas maduras (23). En el Diagrama de flujo 1, se esquematizan los diversos eventos en la histogénesis de las adherencias.



Diagrama de flujo 1. Histogénesis de las adherencias peritoneales.



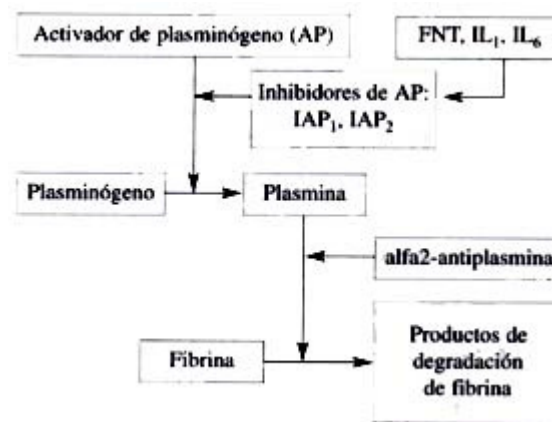
La reacción inflamatoria inicial es el primer paso en la formación de bridas. Esta reacción puede ser desencadenada por una cirugía o infección bacteriana. Otras causas son radiación, reacciones alérgicas, lesión química o isquemia tisular.

Los depósitos de fibrina constituyen el evento siguiente en conjunto con un exudado inflamatorio. La lisis de los depósitos de fibrina es una propiedad fisiológica de las superficies mesoteliales normales. Las células mesoteliales cuentan con la enzima "activador de plasminógeno" (AP) (24) cuya actividad es importante en la prevención de formación de adherencias. Sin embargo, la lesión tisular también genera la liberación de inhibidor 1 e inhibidor 2 del activador del plasminógeno (IAP1, IAP2), a partir de las células inflamatorias, mesoteliales y endoteliales con la posterior pérdida de la actividad de AP. Se ha logrado precisar que estos eventos suceden al cabo de 6 a 12 horas (25, 26).

La producción de IAP1 e IAP2 parecen ser mediados directamente por las citocinas inflamatorias. Tales citocinas están presentes en alta concentración en el líquido peritoneal después de la lesión. El factor de necrosis tumoral (FNT) y las interleucinas 1 y 6 (IL1, IL6), han demostrado tener actividad de estimulación en la producción del inhibidor del activador del plasminógeno por las células mesoteliales (25). El Diagrama de flujo 2, representa el sistema fibrinolítico involucrado en la patogénesis de las adherencias.



Diagrama de flujo 2. Sistema fibrinolítico en el proceso de formación de adherencias peritoneales.



La duración de la reducción de la actividad del AP en la superficie de los tejidos intraabdominales probablemente determina la formación de las adherencias fibrosas iniciales. La depresión prolongada de la actividad fibrinolítica permite la organización y la formación de adherencias fibrosas permanentes (7).

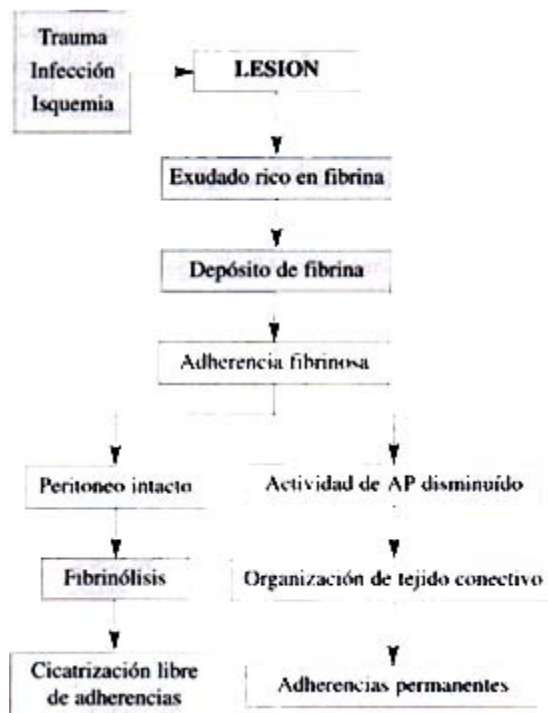
La recuperación de la actividad de AP en 3 a 4 días conduce a lisis de fibrina y cicatrización de tejido libre de adherencias (7). Indudablemente, después de la disminución de la actividad de AP, el peritoneo regenerado ha demostrado experimentalmente tener actividad fibrinolítica aumentada (24). De esta forma, el control del sistema fibrinolítico de las superficies mesoteliales es un factor importante en la prevención fisiológica de la formación de adherencias (7).

La pérdida de la capa superficial de fosfolípidos del peritoneo puede hacer parte en la patogénesis de las adherencias. Esta capa actúa como lubricante entre las superficies peritoneales y, por tanto, el uso de fosfatidilcolina soluble ha demostrado experimentalmente, reducir la formación de adherencias (27).

El paso final en la patogénesis de las adherencias es la conversión de depósitos fibrinosos a tejido fibroso mediante la invasión de fibroblastos en conjunto con factores de crecimiento con posterior depósito y maduración del colágeno (7). El Diagrama de flujo 3, resume la patogénesis de la cicatrización del peritoneo posterior a la lesión.



Diagrama de flujo 3. Formación de adherencias.



En las últimas dos décadas se han descrito nuevas alternativas para la prevención de formación de bridas con diversos grados de éxito (7-9) que han generado gran expectativa en la comunidad quirúrgica.

La incidencia real de las adherencias peritoneales postquirúrgicas se desconoce por la gran dificultad de precisar su presencia en todos los pacientes sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico abdominal.

Por múltiples estudios publicados se estima que se presentan en 67 a 100% de las cirugías abdominales y en 97% de las cirugías pélvicas (5, 10-13).

Scott reportó la experiencia de los cirujanos ingleses con respecto a la obstrucción intestinal por bridas, e informó que 75% de 362 cirujanos encuestados operaban al menos 2 pacientes por adherencias por año; el 31% operaban más de 5 pacientes por año; el 64% hospitalizaban más de 5 pacientes con sospecha de obstrucción por bridas; y el 35% de los cirujanos encontraron adherencias que complicaban una laparotomía no relacionada con bridas (14).

La lesión del peritoneo es fundamentalmente el evento inicial para generar una respuesta cicatrizal del mismo, que conduce a la formación de adherencias.



Dicha lesión puede ser ocasionada por trauma (ej: cirugía, lesión por agresión), trastornos inflamatorios (ej: colitis ulcerosa), procesos infecciosos (peritonitis bacterianas), infiltración neoplásica (ej: carcinomatosis), estados de isquemia, lesión por radiación, de origen congénito y, por último, las adherencias idiopáticas o espontáneas que hacen referencia a las bridas encontradas en los pacientes adultos mayores sin otras causas aparentes.

Principalmente la causa de formación de adherencias es la cirugía previa, con un porcentaje de 70 a 95%, seguido por la enfermedad inflamatoria intestinal en 8 a 12%, bridas de origen congénito en 5 a 9% y espontáneas o idiopáticas en menos de 1% (5, 11).

Las cirugías más frecuentemente involucradas en la formación de bridas clínicamente significativas son, cirugías abdominales mayores tanto electivas como de urgencia, laparotomías por peritonitis generalizada, trauma intestinal y laparotomía para adherenciólisis (5,10-12). Laparotomías por enfermedad inflamatoria intestinal, endometriosis y tumores ginecológicos, son otras entidades que conducen con frecuencia a adherencias peritoneales, incluidas las pélvicas (15). La cirugía del tracto digestivo como es la cirugía de colon y recto, así como la cirugía ginecológica son los procedimientos con mayor poder adherenciógeno.

Se han descrito diversos factores etiológicos durante la cirugía previa que conducen a la formación de las adherencias en un acto quirúrgico.

A través de los años se ha planteado que una técnica quirúrgica depurada que incluya, manipulación cuidadosa y mínima de los tejidos, hemostasia selectiva, material de sutura adecuado para cada caso, tiempo quirúrgico menos de 120 minutos, empleo de gasas húmedas, etc, son medidas para prevenir la formación de adherencias; sin embargo, en la actualidad es bien sabido que por sí sola la técnica quirúrgica ideal, no previene la aparición de las mismas (11, 16, 17).

Suturar el peritoneo, al contrario de lo que se pensaba, no previene la formación de bridas porque al realizar este procedimiento se genera una lesión extra del mismo que se traduce en más bridas y, por otra parte, las adherencias postquirúrgicas formadas no tienen un patrón de localización limitado exclusivamente al área de la incisión (18).

La presencia de cuerpos extraños como talco de los guantes que ocasionan reacción inflamatoria en el peritoneo es otro factor etiológico asociado (19).

A pesar de la recomendación sobre el empleo de gasas y compresas húmedas se ha visto la asociación entre estos elementos quirúrgicos y la formación de adherencias (20). Su mecanismo para la formación de éstas es el trauma local de la superficie peritoneal al secar, limpiar, aislar o realizar



hemostasia. La realización de adherenciólisis tiene una tasa de formación de adherencias postquirúrgicas entre 90 y 100% (17, 21), pero con manifestaciones clínicas que conduzcan a un procedimiento quirúrgico, se estima entre 11 y 30 % (5, 10, 12).

La laparoscopia produce menos adherencias con respecto a la laparotomía por su menor trauma quirúrgico, menor exposición a la hipotermia, menor contacto con el talco de los guantes y la menor probabilidad de isquemia intestinal transitoria al no necesitar la maniobra de evisceración que se practica en muchas de las laparotomías.

Las bridas se clasifican según su origen (congénitas, adquiridas, espontáneas) y su localización anatómica (visceroparietales, visceroviscerales, visceroeiploicas, eiploicoparietales).

Sin embargo, en términos de patogénesis, parecen existir dos tipos de adherencias: las que se forman después de un trauma simple y las que se desarrollan después de un evento inflamatorio o isquémico. Esta clasificación tiene valor clínico con miras a su prevención.

Las adherencias peritoneales se miden de acuerdo a la *Escala de Adherencias Modificada de Granat*, la cual mide el grado de las adherencias y gradúa su severidad basada en la calidad de las mismas y de su distribución, ampliamente utilizada en modelos experimentales murinos (77). **Tabla 1.**

Tabla 1. Escala de adherencias modificada de Granat

Grado	Localización y características
I	Ausencia de adherencias
II	Presencia de adherencias laxas, fácilmente disecables
III	Presencia de adherencias firmes y densas que requieren disección con corte, pero que están localizadas en un solo foco
IV	Adherencias firmes y densas que se encuentran localizadas en múltiples focos
V	Presencia de adherencias densas generalizadas en toda la cavidad abdominal

Granat M. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicines: a comparative study in the rat. Fertil Steril; 1983: 369-72.

Una amplia variedad de opciones para la prevención de las adherencias intraperitoneales se han descrito a lo largo de la literatura quirúrgica moderna, sin obtener resultados clínicos satisfactorios.



Aunque una adecuada técnica no garantiza la prevención de adherencias (11, 16, 17), la agresión a la misma con una manipulación excesiva y brusca del tejido, con hemostasia inadecuada, tiempo quirúrgico prolongado, muy probablemente formarán adherencias con significación clínica. Disminuir la respuesta inflamatoria al trauma (y por consiguiente, la formación de adherencias) es un tópico de investigación permanente de la cirugía.

La *reubicación del intestino* es una práctica frecuente entre los cirujanos pero carece de eficacia para la prevención de las adherencias (14).

Los *Anticoagulantes* usados para disminuir los depósitos de fibrina a nivel de la incisión ha sido abandonado por su creciente riesgo de hemorragia. Los agentes fibrinolíticos no han reportado los beneficios esperados en teoría. Los *Corticosteroides* con su reconocida acción inhibitoria de depósitos de fibrina, de proliferación de capilares y fibroblastos no alcanza significancia estadística en la inhibición de adherencias intestinales. (74-76)

Remoción de exudados fibrinosos. Esta medida esta dirigida a evitar la formación de depósitos de fibrina o la lisis de la misma. Se ha empleado el lavado con cristaloides y enzimas proteolíticas que en la actualidad están revaluados (32, 51, 53, 54).

Separación de superficies. Este tratamiento consiste en la separación de las superficies que se quieren mantener separadas mediante un elemento mecánico. Se ha utilizado la instilación intraabdominal de dextrán, silicona, povidona, vaselina, aceite mineral y parafina líquida, con resultados pobres para impedir la formación de bridas (57).

Métodos de barrera. Se describen dos tipos de barreras: de tejido endógeno, como injertos de epiplón, injertos peritoneales o de membranas fetales, con resultados desalentadores; y barreras de material exógeno como gelatina, plástico, gel fotopolimerizable (Flowgel®), membranas de GoreTex®, hojas de caucho, membrana de celulosa oxidada (Interceed®) y membrana de carboximetilcelulosa con hialuronato sódico (Seprafilm®) (57).

De los materiales que han demostrado algún resultado para evitar o disminuir las adherencias postoperatorias de manera experimental son el Polietilenglicol 3350 (78), ácido hialurónico, hialuronato sódico y carboximetilcelulosa, así como el uso de coloides de alto peso molecular como el dextrán 70 administrado por vía intraperitoneal en combinación con corticosteroides y antihistamínicos (79).

Se han reportado múltiples modelos experimentales para evaluar la regulación de formación de adherencias dentro de la cavidad peritoneal, los cuales siguen finalmente alguno de estos dos lineamientos: 1. Regular la degradación de fibrina, y 2. Funcionar como barrera mecánica entre dos superficies.



MediShield® (80) es un producto distribuido por Medtronic y manufacturado por Fziomed cuya presentación es en forma de gel estéril elaborado a partir de una combinación absorbible de OXIDO DE POLIETILENO y CARBOXIMETILCELULOSA. Se añade cloruro cálcico y cloruro de sodio para conferir estabilidad.

MediShield gel esta previsto para su uso en zonas de lesiones tisulares en el espacio epidural después de una laminectomía y/o disectomía, en las que proporciona una barrera mecánica temporal para separar las superficies tisulares opuestas.

MediShield gel está indicado para su uso como coadyuvante en los procedimientos de laminectomía lumbar posterior, laminotomía, o disectomía con el fin de reducir el dolor, la radiculopatía, la debilidad de las extremidades inferiores y la incidencia, alcance y gravedad de las adherencias postoperatorias.

IV. JUSTIFICACION:

La obstrucción intestinal es un problema con el que el cirujano general se enfrenta con frecuencia. La obstrucción del intestino delgado equivale aproximadamente hasta un 20% de las admisiones quirúrgicas de urgencia en un hospital general, y constituye una indicación frecuente para intervención quirúrgica de urgencia. En nuestro hospital el 10% de los ingresos hospitalarios por el Servicio de Urgencias correspondieron a patología oclusiva intestinal secundaria a adherencias postoperatorias. Las adherencias postoperatorias son la causa hasta de 60 a 70% de todas las obstrucciones del intestino delgado. Todo esto conlleva a aumento en los costos para el hospital y el paciente, pues aumentan los días de estancia intrahospitalaria, el número de intervenciones quirúrgicas y el número de complicaciones.

La finalidad del presente trabajo es demostrar la efectividad de MediShield gel en la prevención de formación de adherencias postoperatorias en cirugía colorrectal, para así poder algún día utilizar el producto en pacientes con el propósito de prevenir la formación de adherencias peritoneales, la morbilidad consecuente y sus posibles complicaciones, disminuyendo costos tanto para el paciente, como para la institución de salud.

V. HIPOTESIS:

1. **Hipótesis nula:** MediShield administrado intraperitonealmente sobre la superficie intestinal, 3 minutos después de haber realizado deserosamiento de colon en roedores de experimentación, no previene la formación de adherencias peritoneales postquirúrgicas.



2. **Hipótesis alterna:** MediShield, administrado intraperitonealmente sobre la superficie intestinal, 3 minutos después de haber realizado deserosamiento de colon en roedores de experimentación, previene, con valores estadísticamente significativos, las adherencias peritoneales después de 3 semanas de seguimiento.

VI. OBJETIVOS:

1. General:

Demostrar el efecto inhibitorio en la formación de adherencias intestinales postoperatorias de MediShield, en cirugía colorrectal, en un modelo experimental.

2. Particulares:

- Evaluación macroscópica del número de adherencias intestinales formadas, por el método de Granat, utilizando Solución Salina al 0.9%
- Evaluación macroscópica del número de adherencias intestinales formadas, por el método de Granat, utilizando MediShield.

VII. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio experimental en roedores en el Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

VIII. DISEÑO:

Es un estudio controlado, aleatorizado, prospectivo y longitudinal en modelo experimental.

IX. MATERIAL Y METODOS:

1. **Universo:** Se utilizarán ratas del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Muestra: Se utilizarán 30 ratas tipo Wistar albinas (*Rattus norvegicus*) de 300 a 400 gr. machos, de 6 meses de edad.

2. **Criterios:**



- i. **Inclusión:** Ratas clínicamente sanas, no utilizadas en algún otro proyecto de investigación, sin antecedentes de cirugía abdominal.
- ii. **Exclusión:** Animales clínicamente enfermos, con antecedentes de cirugía abdominal o incluidas en otro proyecto de investigación.
- iii. **Eliminación:** Animales fallecidos durante el evento quirúrgico o el seguimiento.

3. Selección de la muestra:

Se seleccionarán 30 ratas para experimentación del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, con los criterios ya antes mencionados, las cuales se colocarán en jaulas individuales a temperatura ambiente, alimentadas con Purina LabDiet 5001. Se dividirán en 3 grupos, cada uno formado por 10 ratas seleccionadas aleatoriamente. Todos los animales serán tratados de acuerdo a las normas para el uso de los animales de laboratorio de México y los protocolos de manejo del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos y la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* de los Estados Unidos.

4. Grupos de estudio:

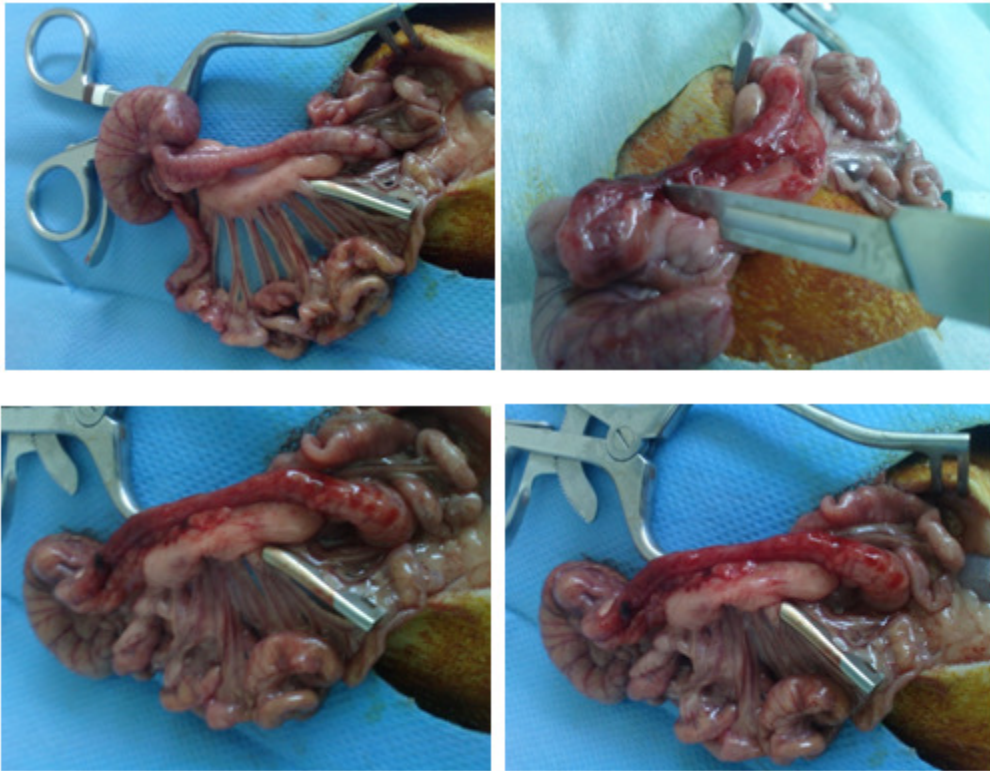
Se formarán 3 grupos de 10 ratas cada uno, con los criterios ya mencionados, seleccionadas aleatoriamente.

- Grupo I. **Grupo “Control”**; se realizará laparotomía exploradora y se provocará deserosamiento del colon ascendente 8 cm² aproximadamente con borde cortante de bisturí, se aplicarán a la zona lesionada 3 ml de solución salina al 0.9%.
- Grupo II. **Grupo “Sham”**; se realizará el mismo procedimiento descrito para el grupo control, sustituyendo la solución fisiológica por la aplicación de 3ml de Polietilenglicol 3305 al 5%.
- Grupo III. **Grupo “MediShield”**; se realizará el mismo procedimiento descrito para los dos grupos anteriores y en este caso se aplicarán 3 ml de Medishield (carboximetilcelulosa, óxido de polietileno, cloruro de calcio y cloruro de sodio).



5. Técnica Quirúrgica:

Inicia el procedimiento con la selección de la rata, previamente sana, se lleva a cabo la inducción anestésica con administración intramuscular de Ketamina (0.1 mg/kg/dosis), posteriormente es colocada en una tabla quirúrgica y se rasura la pared abdominal. Procederemos a la antisepsia de la pared con Isodine espuma y luego Isodine solución, se coloca campo estéril hendido. Mediante una incisión media de 4 cm aproximadamente, se diseccionará por planos hasta realizar la celiotomía, se realizará laparotomía exploradora por cuadrantes en búsqueda de adherencias peritoneales ya formadas, posteriormente se identificará el colon ascendente y se provocada una lesión en la serosa de este órgano de 8 cm² aproximadamente con el borde cortante de bisturí hasta evidenciar sangrado (*figura 4*). Al grupo 1 se aplicarán en la zona despulida 3 ml de solución salina al 0.9% (*figura 5*); al grupo 2 se aplicará en dicha zona 3 ml de Polietilenglicol 3350 al 5% (*figura 6*); y al grupo 3 se aplicarán 3ml de MediShield (*figura 7*). Se reintroducirá el colon lesionado a la cavidad abdominal y se cerrará por planos peritoneo, musculo y aponeurosis con Vycril 3-0 surgete anclado y la piel se afrontará con Prolene 4-0 puntos simples, dando por terminado el procedimiento, pasando a la recuperación anestésica y vigilancia postoperatoria diaria, colocando a las ratas en jaulas individuales por grupos, apoyadas por calor radiante, manteniendo ayuno de 12 hrs, aplicando dosis profiláctica de antibiótico (ceftriaxona 20mg/kg) y analgésico (metamizol 5mg/kg).



*Figura 4. Técnica quirúrgica.
Laparotomía exploradora más deserosamiento de colon con bisturí cortante.*



Figura 5. Grupo I. Aplicación de solución fisiológica 3 ml a deserosamiento



Figura 6. Grupo II. Aplicación de 3 ml de Polietilenglicol 3350 al 5%.



Figura 7. Grupo III. Aplicación de 3 ml de MediShield a deserosamiento colónico

Durante la segunda fase del estudio, las ratas serán sometidas a una nueva exploración quirúrgica a las 3 semanas del procedimiento inicial. Los roedores serán sacrificados con dosis letal de Pentobarbital, se realizará una laparotomía exploradora con una incisión en “U” extendida desde ambos flancos hasta hipogastrio profundizando hasta llegar a la cavidad peritoneal. Se llevará a cabo la medición macroscópica de las adherencias formadas de acuerdo al método de graduación modificado por Granat, por el cirujano inicial ciego al grupo que pertenecerá cada rata. Se utilizará esta escala de adherencias de Granat ya que mide el grado de adherencias y gradúa su severidad basada en la calidad de las mismas y su distribución, además que ha sido utilizada en modelos experimentales en ratas.



6. Variables:

i. Dependiente:

1. Presencia o ausencia de adherencias peritoneales postoperatorias, las cuales se dividirán y graduarán por el mismo cirujano, ciego al grupo al que perteneció cada rata. Las adherencias se clasificarán en 5 grados de acuerdo a la clasificación de adherencias modificada de Granat.

ii. Independientes:

1. Porcentaje de efectividad en la prevención de adherencias intraperitoneales postoperatorias de MediShield.
2. Porcentaje de efectividad en la prevención de adherencias intraperitoneales postoperatorias de Polietilenglicol 3350.
3. Porcentaje de efectividad en la prevención de adherencias intraperitoneales postoperatorias de solución salina.

X. RESULTADOS (tabla 2)

Del grupo total de 30 ratas que se sometieron a la primera fase del estudio, hubo una mortalidad 16.66% (5 ratas), de las cuales dos fallecieron por infección respiratoria y tres por sobredosis anestésica; tres ratas pertenecientes al grupo I y un roedor fallecido por grupo II y II, respectivamente. De las 25 ratas restantes que sobrevivieron las dos fases del estudio, 7 pertenecieron al grupo I (control), 9 al grupo II (Sham) y 9 al grupo III (MediShield). Esto constituyó el 100% de los sujetos, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados estadísticos (Gráfica 1).

Tabla 2

MORTALIDAD			
GRUPO	No. RATAS	MUERTES	TOTAL %
CONTROL	10	3	30
SHAM	10	1	10
MEDISHIELD	10	1	10
TOTAL	30	5	16.66



Gráfica 1. Promedio del grado de adherencias peritoneales por grupo de acuerdo a escala de Granat

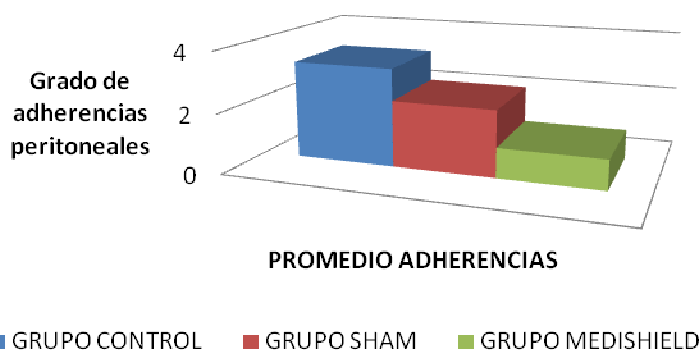


Tabla 4. Resultados

GRADOS DE ADHERENCIAS SEGÚN ESCALA DE GRANAT

NUMERO DE ROEDOR	GRUPO CONTROL	GRUPO SHAM	GRUPO MEDISHIELD
1	2	4	1
2	2	2	1
3	3	X	1
4	4	1	1
5	4	2	X
6	4	3	1
7	4	1	1
8	X	2	1
9	X	2	1
10	X	3	1
PROMEDIO	3.285714286	2.222222222	1

1. Grado de adherencias de acuerdo a escala de Granat

i. Grupo Control:

Después de inducir fibrosis peritoneal y tras la aplicación de 3 ml de solución fisiológica, del total de 10 roedores, 3 fallecidos (1 por sobredosis anestésica y 2 por infección respiratoria); de las 7 ratas restantes se encontraron: 2 ratas con adherencias peritoneales grado II, una con grado III y 4 con grado IV (*figura 8*).

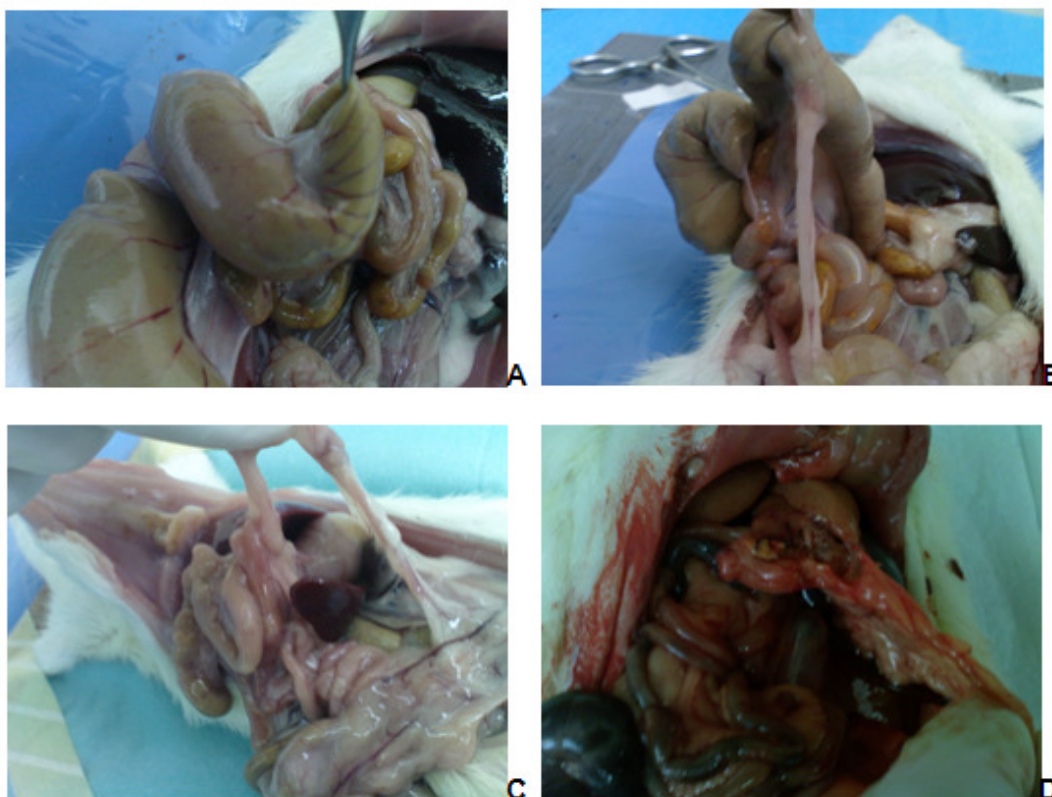


Figura 8. Grupo I Control. Adherencias peritoneales de diversos grados según escala de Granat. A y B adherencias grado II; C adherencias grado III; D adherencias grado IV

ii. Grupo Sham:

Posterior a inducción de fibrosis peritoneal y aplicación de 3 ml de Polietilenglicol 3350, del total de 10 ratas, 1 fallecida por sobredosis anestésica; con un total de 9 ratas para este grupo los hallazgos fueron: 2 ratas con adherencias peritoneales grado I, 4 con grado II, 2 con grado III y una con grado IV (*figura 9*).

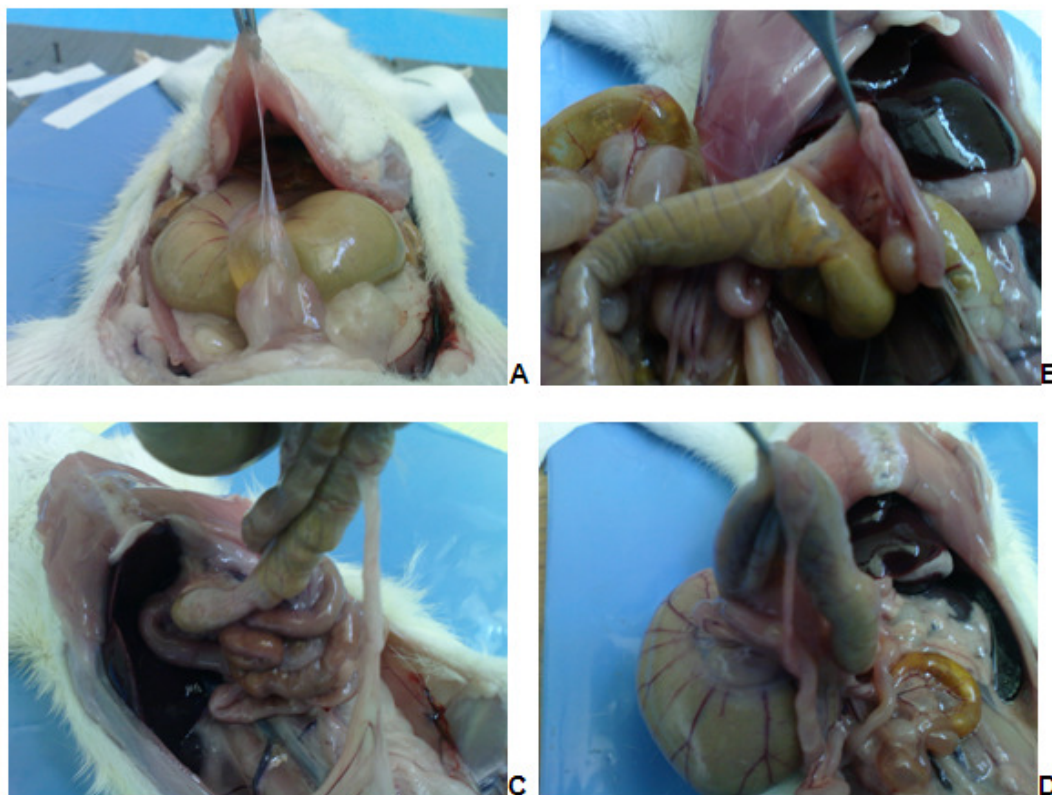


Figura 9. Grupo II Sham. A a D: Predominio de adherencias grado II y III en la escala de Granat

iii. Grupo MediShield:

Con la aplicación de 3 ml de Carboximetilcelulosa, óxido de polietileno e inducción de fibrosis peritoneal, del total de 10 roedores iniciales, una fallecida por sobredosis anestésica y de las 9 restantes ninguna de ellas desarrolló adherencias peritoneales, es decir, todas se clasificaron como grado I de acuerdo a la escala de Granat (*figura 10, tabla 4*).

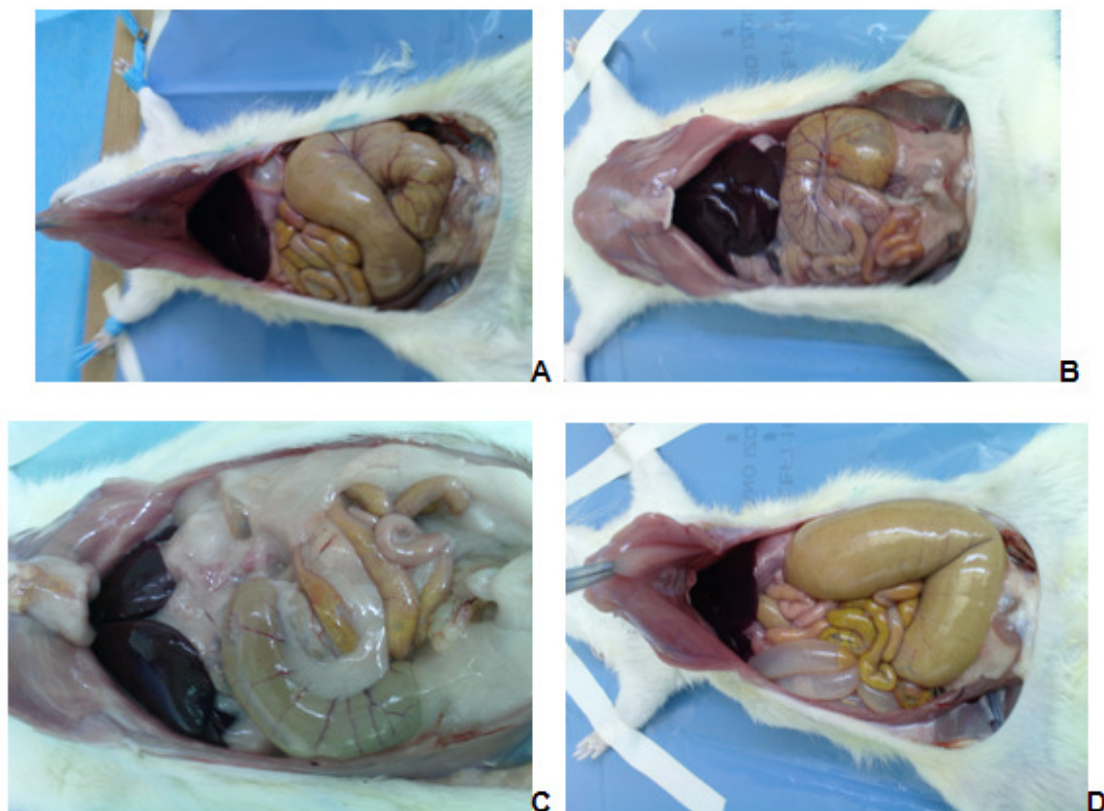


Figura 10. Grupo III MediShield. A a D: Laparotomía exploradora donde se demuestra la ausencia de adherencias peritoneales posteriores a deserosamiento colónico y aplicación de Carboximetilcelulosa.

XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Conforme al planteamiento de los objetivos propuestos, se llevo a cabo el análisis estadístico de los diversos grupos de estudio obteniendo la evaluación que a continuación se describe:

1. Presencia de adherencias

- a. Se realizó análisis de varianza mediante el empleo de la prueba de ANOVA obteniendo los siguientes resultados: el grupo experimental (MediShield) mostró diferencia estadísticamente significativa con $p=0.046$ en relación al grupo Sham y grupo control.
- b. Considerados de manera individual existe diferencia estadísticamente significativa con $p=0.033$ entre el empleo de MediShield y el grupo Sham.



- c. Existe diferencia estadísticamente significativa entre el empleo de MediShield y el grupo control con valores de $p = 0.022$.

2. Mortalidad

- a. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de mortalidad entre los 3 grupos analizados. Dicha afirmación se corrobora del mismo modo al ser comparados de manera individual.

XII. DISCUSION

Actualmente las adherencias peritoneales postoperatorias continúan siendo la principal causa de oclusión intestinal, dolor abdominal crónico y esterilidad secundaria; a pesar de los múltiples esfuerzos, técnicas y sustancias utilizadas para la prevención de éstas que hasta el día de hoy ninguna es utilizada como estándar de oro, lo cual demuestra la ineffectividad de la mayoría de éstas o que la gran parte de éstas han sido utilizadas de manera experimental. Siendo la cirugía colorrectal una de las más adherenciógenas.

El presente estudio tuvo como objetivo demostrar el efecto de la Carboximetilcelulosa, óxido de polietileno, cloruro de sodio y cloruro de calcio en la prevención de formación de adherencias peritoneales postoperatorias en cirugía colorrectal. Para esto se utilizaron tres grupos uno control, otro un grupo Sham en el que se utilizó Polietilenglicol 3350 y un grupo donde se utilizó Carboximetilcelulosa, para comparar sus efectos antiadherentes peritoneales

No existe literatura previa que evalúe la utilidad de la combinación de carboximetilcelulosa, oxido de polietileno estabilizado con cloruro de calcio y cloruro de sodio en la prevención de formación de adherencias peritoneales postoperatorias. Así tampoco se cuentan con estudios que comparen el efecto de esta combinación contra sustancias ya probadas para dichos fines. Siendo el polietilenglicol 3350 la sustancia a comparar; encontrando así que no tiene lugar su uso en la prevención de formación de adherencias peritoneales postoperatorias pues su efecto, en nuestro estudio, es casi nulo.

Los resultados demostraron que el uso de la combinación en forma de gel de carboximetilcelulosa, óxido de polietileno, cloruro de calcio y cloruro de sodio en la cirugía colorrectal para prevenir la formación de adherencias peritoneales postoperatorias resulta efectivo con una significancia estadística importante después de aplicar el análisis de varianza de ANOVA ($p < 0.05$), esto debido principalmente al estado de la materia en la que se



encuentra este producto, funcionando como una barrera mecánica, la cual se adhiere de manera importante al sitio de lesión, impidiendo así el contacto con la contraparte peritoneal sana, o también lesionada, con la consecuente inhibición en la formación de puentes de fibrina y así inhibiendo la formación de adherencias peritoneales, puesto que las otras sustancias estudiadas en este trabajo se encuentran en estado líquido lo cual impide una adecuada adherencia a la superficie de lesión. Al comparar el uso de ésta sustancia de manera individual por grupo resulta efectivo en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias, siendo superior al uso de solución fisiológica, utilizada habitualmente en cualquier laparotomía o procedimiento quirúrgico en cirugía colorrectal; así como con la aplicación de polietilenglicol 3350 al 5%, sustancia utilizada en otros estudios con propiedades antiadherenciógenas, resultados con diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). En lo concerniente a la mortalidad por grupo no hubo diferencia estadísticamente significativa con el uso de cualquier sustancia, por lo que las muertes en nuestro estudio están relacionadas directamente con el procedimiento anestésico, así como complicaciones infecciosas pulmonares no relacionadas al evento quirúrgico, por lo tanto el uso de MediShield, polietilenglicol 3350 y/o solución salina son seguros para su aplicación clínica, sin embargo, el primero tiene el mayor efecto en la prevención de adherencias peritoneales así como las consecuencias positivas que de esto deriva.

Para aumentar la precisión de este estudio, todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano, sin embargo cuenta con un sesgo, ya que el mismo cirujano es el que realizó la revisión de los hallazgos macroscópicos en el espécimen sacrificado.

Es importante continuar esta línea de investigación, aumentando la población y empleando un cirujano diferente al que realizó el procedimiento para la evaluación de los hallazgos, para convertir el experimento en un estudio doble ciego.

Finalmente, hay que considerar que en cirugía colorrectal en lo concerniente a la prevención de la formación de adherencias peritoneales postquirúrgicas será siempre mejor aplicar cualquier sustancia que ninguna, sin embargo, aún una educación quirúrgica depurada y el manejo gentil de los tejidos, es un paradigma vigente hasta nuestros días.

XIII. CONCLUSIONES

1. Las adherencias peritoneales postoperatorias continúan siendo, hasta nuestros días, una causa importante de morbilidad y mortalidad en cirugía colorrectal.



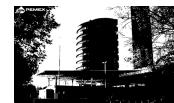
2. MediShield, como método de barrera, resulta efectivo en la prevención de formación de adherencias peritoneales postoperatorias en cirugía colorrectal.
3. MediShield es un agente antiadherencias idóneo pues debido a su presentación en gel, al ser aplicado sobre la superficie cruenta tiene una buena fijación al tejido lesionado, previniendo así la formación de adherencias peritoneales postoperatorias.
4. MediShield es una sustancia con efecto preventivo superior al uso de otras sustancias utilizadas para la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias.
5. El uso de MediShield en un paciente sometido a cirugía colorrectal aumentaría el costo inicial del tratamiento, sin embargo, al disminuir la morbilidad consecuente debido a adherencias postoperatorias, disminuiría de manera importante los costos tanto para el paciente como para las instituciones de salud, pues disminuiría el número de ingresos hospitalarios, los días de estancia intrahospitalaria, el número de eventos quirúrgicos, el número de prescripciones médicas, etc.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Bevan PG: Adhesive Obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66: 164-69
2. Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM: Critical Operative Management of Small bowel obstruction. *Ann Surg* 1978; 187: 189-92
3. McEntee G: Current spectrum of Intestinal Obstruction. *Br J Surg* 1987; 74: 976-82
4. Mucha P Jr: Small Intestinal Obstruction. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 597-620
5. Menzies D, Ellis H: Intestinal Obstruction from adhesions- how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60-63
6. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al: Abdominal adhesiolysis: In patient care and expenditures in United States in 1994. *Am J Surg* 1998; 186: 1-9
7. Thompson JN, Whawell SA: Pathogenesis and prevention of Adhesion formation. *Br J Surg* 1995; 82: 3-5
8. Hunt TK: Can the adhesion be prevented? *J Am Coll Surg* 1996; 183: 406-7
9. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, et al: Reduction of Surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-2
10. Nemir P Jr: Intestinal Obstruction: Ten years survey at the hospital of the University of Pennsylvania. *Ann Surg* 1952; 135: 367-75
11. Perry JF, Smith GA, Yonehiro EG: Intestinal obstruction caused by adhesions: a review of 388 cases. *Ann Surg* 1955; 142: 810-6
12. Räf LE: Causes of Abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. *Acta Chir Scand* 1969, 135: 73-6
13. Weibel MA, Majno G: Peritoneal Adhesions and their relation to abdominal surgery- a postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345-53
14. Scott DM, Vipond MN, Thompson JN: General surgeon's attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 199; 375: 123-8



15. Monk BJ, Berman M, Montz F: Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1396-403
16. Menzies D: Peritoneal adhesions- incidence, cause and prevention. *Surg Annu* 1992; 24: 27-45
17. Operative Laparoscopy study Group: Post-operative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. *Fertil Steril* 1991; 55: 700-4
18. Duffy DM diZerega GS: Is peritoneal closure necessary?. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 49: 817-22
19. Luijendijk RW, DeLand DCD, Wauters CC, et al: Foreign materials in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-8
20. Ellis H: The hazards of surgical glove dusting powders. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 521-7
21. Diamod MP, Daniell JF, Feste J, et al: Adhesion reformation and the novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47: 864-6
22. Ryan GB, Grobety Y, Majno G, et al: Post-operative peritoneal adhesions. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-48
23. Milligan DW, Raftery AT: Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274-80
24. Raftery AT: Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *J Anat* 1979; 129: 659-64
25. Whawell SA, Wang Y, Fleming KA, et al: Localization of plasminogen activator inhibitor-1 production in inflamed appendix by in situ mRNA hybridization. *J Pathol* 1993; 169: 67-71
26. Scott-Coombes DM, Whawell SA, Thompson JN: The human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg*, 1994; 81: 1472-4
27. Snoj M, Ar'Rajab A, Ahren B, Bengmark S: Effect of phosphatidyl choline on postoperative adhesions after small bowel anastomosis in the rat. *Br J Surg* 1992; 79: 427-9
28. Menzies D: Aetio-pathogenesis of peritoneal adhesions with respect to post-traumatic fibrinolytic activity. In: Treutner KH, Schumpelick V, editors. *Peritoneal Adhesions*. Berlín: Springer; 1997. p.105-10
29. Miller EM, Winfield JM: Acute intestinal obstruction secondary to postoperative adhesions. *Arch Surg* 1959; 78: 148-53
30. Sannella NA: Early and late obstruction of the small bowel after abdominoperineal resection. *Am J Surg* 1975; 30: 270-2
31. Moreno A, Aristizábal H, Medina E: Imagenología diagnóstica en el paciente con abdomen agudo. En: Olarte F, Aristizábal H, Botero M, Restrepo J, editores. *CIRUGIA - Abdomen Agudo*, Medellín: Edit. Universidad de Antioquia; 1998. p.638-711
32. Fayez JA, Schneider PJ: Prevention of pelvic adhesions formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 57: 1184-8
33. Sigel B, Golub RM, Loiacono LA et al: Technique of ultrasonic detection and mapping of abdominal wall adhesions. *Surg Endosc* 1991; 5: 161-5
34. Kolecki RV, Golub RM, Sigel B, et al: Accuracy of viscera slide detection of abdominal wall adhesions by ultrasound. *Surg Endosc* 1994; 8: 871-4
35. Truong S, Arlt G, Pflingsten FP, Schumpelick V: Die Bedeutung der Sonographie in der Ileusdiagnostik. *Chirurg* 1992; 63: 634-40
36. Ivarsson ML, Bergström M, Eriksson E, et al: Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549-54
37. Silen W, Hein MF, Goldman L: Strangulation obstruction of the small intestine. *Arch Surg* 1962; 85: 121-5



38. Caspi E, Halperin Y, Bukovsky I: The importance of periadnexal adhesion in tubal reconstructive surgery for infertility. *Fertil Steril* 1979; 31: 296-300
39. Diamod E: Lysis of postoperative pelvic adhesion in infertility. *Fertil Steril* 1979; 31: 287-9
40. Frantzen D, Scholsser HW: Microsurgery and postinfectious tubal infertility. *Fertil Steril* 1982; 38: 397-9
41. Tulandi T: Salpingo-ovariolysis: a comparison between laser surgery and electrosurgery. *Fertil Steril* 1986; 45: 489-92
42. Mueller MD, Tschudi J, Hermann U, Klaiber CH: An evaluation of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. *Surg Endosc* 1995; 9: 802-4
43. Peters AAW, Trimbos-Kemper GCM, Admiraal C, et al: A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 59-62
44. Noble TB: Plication of small intestine as prophylaxis against adhesions. *Am J Surg* 1937; 35: 41-6
45. Wilson ND: Complications of the Noble procedure. *Am J Surg* 1964; 108: 264-70
46. Childs WA, Phillips RB: Experience with intestinal plication and proposed modification. *Ann Surg* 1960; 152: 258-61
47. Ragins H, Freeman L, Coomaraswamy R, Liu S: Clinical and experimental comparison of noble and Child-Phillips plications of the small bowel. *Am J Surg* 1966; 111: 555-8
48. White RR: Prevention of recurrent small bowel obstruction due to adhesions. *Ann Surg* 1956; 143: 714-8
49. Brightwell NL, McFee AS, Aust JB: Bowel obstruction and the long tube stent. *Arch Surg* 1977; 112: 505-8
50. Close MB, Christensen NM: Transmesenteric small bowel plication or intraluminal tube stenting: Indications and contraindications. *Am J Surg* 1979; 138: 89-92
51. DiZerega GS, Campeau JD: Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions: crystalloid and Dextran. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 463-78
52. Shear L, Swartz C, Shinaberger J, et al: Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. *N Engl J Med* 1965; 272: 123-7
53. DeCherney AH, diZerega GS: Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88
54. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL: Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108: 849-53
55. Davidson MM: Systemic administration of heparina and dicumarol for postoperative adhesions. An experimental study. *Arch Surg* 1949; 59: 300-25
56. Kapur BM, Talwar JR, Gulati SM: Oxy-phenbutazone antiinflammatory agent, in prevention of peritoneal adhesions. *Arch Surg* 1969; 98: 301-2
57. Kowalczyk CL, Diamond MP: The Management of Adhesive Disease. In: Treutner KH, Schumpelick V, editors. *Peritoneal Adhesions*. Berlin: Springer; 1997. p. 315-24
58. Hubay CA: The effect of cortisone on the prevention of the peritoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 96: 65-70
59. Jaqmain UL: Effect of histadyl upon the prevention of peritoneal adhesions. *Am J Surg* 1962; 104: 20-1
60. Kho E, Replogle R, Ravitch MM: Studies of intestinal healing IV. Prevention of adhesions following inverting and everting bowel anastomosis with promethazine and dexamethasone. *Arch Surg* 1969 6: 764-5



61. Evans DM, McAree K, Guyton DP, et al: Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1993; 165: 229-32
62. Hemadeh O, Chilukin S, Bonet V, et al: Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethylcellulosa and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-10
63. Montz FJ, Monk BJ, Lacy SM: The Gore-tex ® surgical membrane: effectiveness as a barrier to inhibit postradical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 290-3
64. Haney AF, Doty E: Expanded polytetrafluoroethylene but not oxidized regenerated cellulose prevents adhesion formation and reformation in a mouse uterine horn model of surgical injury. *Fertil Steril* 1993; 60: 550-3
65. Diamod MP, Wiseman DM, Linsky C: Interceed (TC7) absorbable adhesion barrier. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 485-508
66. Li TC, Cooke ID: The value of an absorbable adhesion barrier. Interceed in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 281-366
67. Sekiba K: The obstetrics and Gynecology Adhesion prevention committee: Use of Interceed (TC/) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 518-22
68. <http://www.adhesions.com> (Interceed Home Page de Ethicon Johnson & Johnson Lab. en la red Internet)
69. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al: Prevention of Postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306
70. <http://www.genzyme.com> (Seprafilm Home Page de Genzyme Lab en la red Internet).
71. Fabiano, G, et al. Adherenze peritoneali: fisiopatologia. *Il Giornale di Chirurgia* 2008;29(3):115-125.
72. Kiagizman SH, Belviranni M, Sahin M, et al, Clinical analysis of patients operated on due to mechanical intestinal obstruction. *T Klin J Med Sci* 1997; 17: 203-9.
73. Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G, et al. Influence of peritoneal adhesions: an experimental study in rats. *EUR J Surg*, 1998; 162:181-5.
74. Vural B, Canturk NZ, Esen N, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Human reprod*, 1999; 14: 49-59.
75. Diamond MP, DeCherney AH, Constantine B. Adhesions re-formation in the rabbit uterine horn model: I. reduction by the use of Interceed plus heparine. *J Gynecol Surg* 1991; 7: 1-6
76. Holmadhl L, Al Ja Breen. The role of the fibrinolysis in the formation of postoperative adhesion. *Wound Rep Reeg* 171, 1994.
77. Granat M. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicines: a comparative study in the rat. *Fertil Steril*; 1983: 369-72.
78. Mares SJL, Tejada THD, Garibay GF, Valenzuela RMC. Polietilenglicol vs solución salina para la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. Estudio experimental. *Rev Sanid Milit Mex* 2006; 60(6): 401-405.
79. Loera TMA, García RA, Belmonte MC. Prevención de adherencias abdominales postoperatorias usando dextrán 70 intraperitoneal en combinación con clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosos en un modelo experimental en rata. *Rev Sanid Milit Mex* 2005; 59(5): 299-303.
80. Berg RA, Rodgers KE, et al. inhibition of adhesion reformation with FzioMed adhesion barrier gel. *ISGE* 2003, Cancun.