

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**PETRÓLEOS MEXICANOS**

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**PREVENCION EN LA FORMACION DE ADHERENCIAS EN EL HIATO  
ESOFAGICO CON USO DE HIALURONATO DE SODIO 0,25%  
/CARBOXIMETILCELULOSA 0,5% (GUARDIX ®) ASOCIADO A MALLAS DE  
POLIPROPILENO/ CELULOSA OXIDADA REGENERADA (PROCEED) EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL**

# **T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL**

PRESENTA:

**DR. OLIN CARRASCO ORTIZ**

TUTOR:

**DR. CARLOS MATA QUINTERO**

ASESOR ESTADISTICO:

**DR. ALEJANDRO CRUZ ZARATE**

**DR. JAVIER LUNA MARTINEZ**



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.

## INDICE

	<b>PAGINA</b>
1.- Definición del Problema.....	3
2.- Marco teórico.....	4
3.- Justificación.....	13
4.- Hipótesis.....	15
a) Nula.....	15
b) Alterna.....	15
5.- Objetivos.....	16
a) General.....	16
b) Específicos.....	16
6.- Tipo de estudio.....	16
7.- Diseño.....	16
8.- Material y métodos.....	17
a) Universo.....	17
b) Selección de la muestra.....	17
c) Criterios.....	18
d) Grupos de estudio.....	18
e) Técnica quirúrgica.....	19
f) Variables.....	20
9.- Carta de consentimiento informado.....	21
10.- Recursos y Logística .....	21
11.- Resultados .....	22
12.- Análisis de Resultados.....	35
13.- Discusión.....	36
14.- Conclusiones.....	36
15.- Bibliografía.....	37

## 1.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Las adherencias postoperatorias son la causa principal de obstrucción intestinal, representando el 90% de las causas, y que en algunas ocasiones es necesaria adherenciólisis causando paradójicamente mas adherencias, factor de riesgo para nuevo cuadro oclusivo intestinal, teniendo como consecuencia de sus complicaciones una alta tasa de morbimortalidad, así como repercusiones incluso a nivel económico para el paciente y la institución.

Es bien conocido también la formación de adherencias asociadas al uso de mallas en reparaciones de hernias, causando también complicaciones quirúrgicas; infección de sitio quirúrgico, seromas, dolor crónico, adherencias y fístulas intestinales. Estas últimas a la fecha controversial, y sin contraindicar el uso de mallas en la reparación de hernias.

Hablando de uso de mallas en hernia hiatal, se ha descrito las diversas complicaciones del uso de mallas en el hiato esofágico, siendo estas, la desventaja principal de su uso, teniendo entre las complicaciones la fibrosis, adherencias, erosión o perforación esofágica. A pesar de ello, la incidencia de complicaciones relacionadas con el uso de mallas en el hiato es menor del 2%, Las complicaciones se han relacionado con el tipo de malla, así como la técnica usada para su fijación.

En la actualidad existen pocas sustancias o métodos usados efectivos para la prevención de la formación de adherencias postoperatorias en la cirugía de hiato esofágico. La mayoría de los autores recomienda el uso de material de textura suave y con una respuesta fibrótica menos intensa, como el PTFE comparado con el polipropileno.

Está bien descrito la gran utilización de mallas de prolene en hernias, no en hiato esofágico, ya que de igual forma hay suficiente evidencia de que este material provoca gran proceso de fibrosis y cicatrización que como consecuencia puede provocar mas adherencias de forma intraperitoneal. Por otra parte no existen ensayos que evalúen el uso de malla de PROCEED asociado al uso de material antiadherente en hiato esofágico.

Por lo anterior la pregunta de investigación que se pretende responder con este estudio es la siguiente: ¿El uso de hialuronato de sodio 0,25%/carboximetilcelulosa 0,5% (Guardix) aplicado a mallas de polipropileno con

celulosa regenerada oxidada (PROCEED) colocadas en el hiato esofágico es efectivo para prevenir las adherencias y disminuir el área de la malla adherida al hiato esofágica?

## **2 MARCO TEORICO**

En cuanto a la malla de polipropileno/celulosa oxidada regenerada (PROCEED) se describe a continuación sus compuestos químicos.

### **POLIPROPILENO**

Nombre químico: poli (1metiletileno)

Formulación Química:  $-(C_3H_6)_n$

El polipropileno (PP) es el polímero termoplástico, parcialmente cristalino, que se obtiene de la polimerización del polipropileno (o propeno). Pertenece al grupo de las poliolefinas y es utilizado en una amplia variedad de aplicaciones que incluyen empaques para alimentos, tejidos, equipo de laboratorio, componentes automotrices y películas transparentes. Tiene gran resistencia contra diversos solventes químicos, así como contra álcalis y ácidos.

Estructura química: Por su composición química es un polímero vinílico (cadena principal formada exclusivamente por átomos de carbono) y en particular una poliolefina.

### **Aplicaciones**

El polipropileno ha sido uno de los plásticos con mayor crecimiento en los últimos años y se prevé que su consumo continúe creciendo más que el de los otros grandes termoplásticos (PE, PS, PVC, PET). En 2005 la producción y el consumo de PP en la Unión Europea fueron de 9 y 8 millones de toneladas respectivamente, un volumen sólo inferior al del PE.

Las mallas de polipropileno se utilizan con diferentes propósitos quirúrgicos dentro de los que destacan: plastias inguinales – ventrales y cirugía pélvica. Existen en forma de monofilamentos/ polifilamentos así como microporo/ macroporo, formando en el caso de la mallas poros que van desde los 0.8 mm a las 3 mm, y un peso de 25 a 100 grs.

## Complicaciones asociadas a Malla de Polipropileno (PP).

En relación a las fístulas, es una condición importante y grave con alta morbilidad y una mortalidad del 10 al 40 %. El riesgo potencial de formación de fístula secundario al uso de mallas de PP y poliéster (PE) puros se ha aparentemente documentado por la publicación de escasos casos en la literatura en estudios retrospectivos, no controlados y de plastias ventrales abiertas y en algunas cirugía de colon y recto. El estudio mas citado es de Leber et al, es un estudio retrospectivo de 200 pacientes después de plastia ventrales postintocionales con colocación de malla. El 60 % de las operaciones se realizaron con colocación e malla de Marlex®, Prolene® o PTFE®, con técnica onlay.

## CELULOSA OXIDADA REGENERADA

Proporciona una capa bioreabsorbible que separa físicamente la malla de polipropileno del tejido subyacente y las superficies de los órganos durante el período de cicatrización de la herida para reducir al mínimo la fijación del tejido a esta malla. El polipropileno de la malla está encapsulada en polidioxanona.

El componente de COR es una tela tejida absorbible de color hueso elaborada mediante el proceso de oxidación controlado de la celulosa regenerada. La capa de COR es absorbida dentro de las cuatro semanas siguientes a su implantación.

La velocidad de absorción depende de varios factores, incluida la cantidad utilizada y el lugar de la implantación.

## POLIDIOXANONA

Se trata de un material monofilamentoso sintético de sutura absorbible, preparado a partir del poliéster, poli (p-dioxanone). Se ha comprobado que el polímero de polidioxanona es no antigénico, no pirogénico y que sólo provoca una reacción leve en el tejido durante la absorción.

El componente de polidioxanona es absorbido dentro de los seis meses siguientes a su implantación. La polidioxanona permite la unión del polipropileno a la capa de celulosa regenerada oxidada.

En cuanto al material antiadherente usado en este estudio ,se describe sus propiedades.

GUARDIX ®. (HIALURONATO DE SODIO 0,25%; CARBOXIMETILCELULOSA 0,5%.)

Es una barrera física temporal viscosa biorreabsorbible que reduce la incidencia, extensión y severidad de las adherencias (postquirúrgicas) en pacientes sometidos a cirugía abdominal, pélvica abierta o laparoscópica

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%. Los excipientes de formulación fueron cuidadosamente diseñados para garantizar un pH, presión osmótica y viscosidad óptima y apropiada para garantizar seguridad y facilidad en la aplicación. Esterilizado por óxido de etileno.

Indicaciones: GUARDIX-SOL es una barrera física temporal viscosa biorreabsorbible que reduce la incidencia, extensión y severidad de las adherencias (postquirúrgicas) en pacientes sometidos a cirugía abdominal, pélvica y/o laparoscópica.

Dosis: GUARDIX-SOL se presenta en una jeringa prellenada para aplicación al momento de la cirugía. La dosis dependerá del tipo de cirugía, del tipo de abordaje quirúrgico y del área o defecto a cubrir.

#### Instrucciones de uso

Antes de su uso: GUARDIX-SOL se presenta en una jeringa prellenada, estéril, para aplicación durante la intervención quirúrgica. El empaque debe ser abierto en área estéril en el momento inmediato antes de la aplicación. Durante la cirugía: Se retira la jeringa de su empaque original. Después de retirar el tapón de la jeringa, se debe girar e insertar el catéter. Antes de la aplicación se debe verificar cuidadosamente que el sangrado haya cesado en el área sometida a cirugía. Se deben retirar los líquidos utilizados para el lavado del área quirúrgica y retirar todos los empaques y esponjas utilizados para lograr la hemostasia. El sitio de aplicación debe permanecer lo más seco posible. Evitar el contacto y manipulación directa del gel. Se debe colocar la cantidad suficiente para cubrir el área que se desea cubrir completamente y lograr un adecuado cubrimiento de la superficie traumatizada. El cierre de la cavidad abdomino-pélvica, cavidad nasal o columna se debe realizar de acuerdo a la técnica propia de cada procedimiento quirúrgico.

GUARDIX-SOL se utiliza de modo único, por lo tanto se debe sobrar. Guardix-SOL se presenta como un gel estéril en jeringa prellenada para aplicación inmediata al momento de la cirugía en presentaciones de 1.5g, 5g

**Almacenamiento:** El producto debe almacenarse a una temperatura inferior a 30°C (ambiente) protegido de la luz. El gel debe alistarse para su uso inmediato en cirugía, bajo condiciones estériles.

**Contraindicaciones:** Este producto no debe usarse en pacientes con linfadenitis, enfermedad auto-inmune, diabéticos en tratamiento con un medicamento oral o parenteral hipoglucémico, enfermedad hepática severa o enfermedad renal.

**Pacientes que tengan una cirugía que incluya una abertura (ostomía) gastrointestinal o de un órgano urinario.** desechar la solución.

**Advertencias y precauciones de uso:** La condición de esterilidad debe ser mantenida durante la cirugía y no se debe utilizar el producto cuando la fecha de vencimiento ha expirado. No debe usarse si el empaque se encuentra dañado o se observan restos de humedad en él. Antes de aplicar GUARDIX-SOL, se debe retirar fluido extra en el lugar de la cirugía donde desea aplicar el gel. Este producto debe ser almacenado a temperatura ambiente antes de uso. Está indicado para un uso único por cada jeringa. Este producto es estéril y no debe ser sometido nuevamente a esterilización.

**Eventos adversos:** Los efectos adversos incluyen infección, reacciones alérgicas, dolor y reacción inflamatoria. Estudios con GUARDIX-SOL han demostrado un adecuado perfil de seguridad. GUARDIX-SOL no es tóxico, no es pirógeno, no genera respuesta inmune y es biodegradable.

**Embarazo y lactancia:** No existe evidencia de utilización en mujeres en estado de embarazo. El uso de este producto en mujeres embarazadas no es recomendado. Se advierte que el embarazo debe ser evitado hasta que el primer ciclo menstrual termine después del uso de este dispositivo médico.

## USO DE MALLAS

En el mercado existen mas de 70 tipos de mallas para la reparación de las hernias de pared abdominal, se pueden clasificar de acuerdo a la clasificación de AMID que toma en cuenta tipo de material, composición y tamaño del poro.

La malla ideal aun no ha sido descubierta o fabricada. En teoría debe ser: No carcinogénica, químicamente inactiva, no sufrir en cambios una vez que entre en contacto con los tejidos, no alergia, no hipersensibilidad, resistencia a la manipulación, esterilizable. Desde el punto de vista quirúrgico, también se debe



formar el menor número de adherencias posibles, permitir un excelente crecimiento de tejido dentro de la estructura de la malla, ausencia de reducción en tamaño, sin riesgo de infección, no provocar dolor y evitar la posibilidad de fistulización. Finalmente un bajo costo, fácil de manipular y que no cambie ni afecta la compliance abdominal.

Las mallas están formados típicamente por cualquiera de estos 5 componentes materiales:

polipropileno (PP), Poliester (PE), o politetrafluoroethylene (ePTFE) expandido, PDS polidioxanona, Poligecaprone. Así como pueden tener componentes mixtos o combinaciones de dichos materiales e incluso sustancias o métodos de barrera para prevenir infecciones, adherencias.

Las mallas de PP puras se encuentran con los siguientes marcas: Prolene, Marlex, Parietene. Las mallas puras de PE es Mersilene. Existen otras que combinan otros materiales reabsorbibles ( Polidioxanona, Acido Poliglicolico, Poliglactina 910) como son Vypro®, Proceed®, Ultrapro® por poner unos ejemplos.

El tamaño del poro importa, se dividen en macroporoso y microporosos.

Macroporos son mayores a 75 microgramos y microporo van de 10 a 75 microgramos. Los macroporos permiten; una mejor integración de la malla a los tejidos, menor tasa de infección ya que neutrofilos y antibióticos son capaces de penetran los tejidos, sin embargo “son más susceptible con la formación de adherencia y fístulas intestinales”. En cambio los microporos tiene; mayor riesgo de infección, menor riesgo de adherencias y menor integración a los tejidos abdominales.

Es por ello que en términos generales se tome en cuenta que los macroporos van en contacto con todo el tejido excepto visceras intrabdominales y los microporos a la inversa. Sin embargo no existe evidencia de grado la que certifique estos conceptos.

De forma general está aceptado que las mallas de material no absorbible como lo son Polipropileno y Poliéster no deben tener un contacto íntimo con las vísceras por la posibilidad de adherencias y fístula. Además de que las mallas de estos materiales, por ejemplo, tienen más riesgo de causar erosiones esofágicas, adherencias y fístulas de acuerdo a estudios experimentales.

Ante estas situaciones relacionadas a la formación de adherencias, erosiones y fístulas se dio la necesidad de la producción de mallas a base de materiales biológicos que causen menos reacción inflamatoria y/o adherencias y que de igual forma puedan estar en contacto con los tejidos. Como ejemplo de estos últimos materiales tenemos el Surgisis® derivado de colágeno acelular de submucosa de porcino, Alloderm® matriz dérmica orogénica acelular, Lyoplast® a base de túnica vaginalis y pericardio bovino. Estas pueden estar en contacto con vísceras disminuyendo así en teoría, la formación de adherencias y el riesgo potencial de formación de fistulas y reacción inflamatoria en el sitio donde se coloque, al igual que con la malla de polipropileno/celulosa oxidada regenerada (PROCEED) que si bien no es de material biológico, contiene material antiadherente. Sin embargo hasta el momento existe poca experiencia con el uso de estos materiales en el hiato esofágico.

## FORMACION DE ADHERENCIAS

Las adherencias intraperitoneales, son uniones patológicas entre superficies peritoneales formadas durante defectos en su superficie. Son bandas fibróticas, a partir de una reacción cicatrizal del peritoneo, ocurren después de cualquier cirugía abdominal o pélvica, de columna, otorrinolaringológica, entre otras. Estas adherencias también se llaman bridas cuando son congénitas. Las diversas alternativas tradicionales de tratamiento y prevención han demostrado resultados deficientes que se reflejan en su alto costo de atención.

El peritoneo es una membrana fácilmente susceptible de dañarse, ya que las células mesoteliales que lo forman están pobremente conectadas. Las adherencias ricas en fibrina se forman en las primeras horas después de la lesión y se da una disminución de la actividad fibrótica debido a la lesión tisular. Si no son eliminadas rápidamente por la absorción o por fibrinólisis, procede a la invasión de fibroblastos y vasos sanguíneos que serán el paso subsecuente al desarrollo de adherencias permanentes.

90% de los pacientes con cirugía abdominal o pélvica, desarrollan adherencias. Estas son causa de infertilidad secundaria en un 40%, dolor pélvico crónico en un 24%.

Los diversos estudios histológicos experimentales sobre la formación de adherencias han demostrado la secuencia de inflamación, depósito de fibrina junto a un exudado inflamatorio y, posteriormente, una organización de fibrina con invasión de fibroblastos que conduce a la creación de colágeno y maduración que genera adherencias fibrosas maduras.

Principalmente la causa de adherencias es la cirugía previa en un 90%, seguido por enfermedad inflamatoria en un 8-12%, bridas de origen congénito e un 5-9% y espontáneas o idiopáticas en 1%.

La tendencia a formación de adherencias ha sido evaluada en múltiples estudios experimentales, así como adherencias asociadas al uso de mallas, pero ninguna de las mallas ha evitado la formación de adherencias al 100%. Sin embargo el uso de material antiadherente ha demostrado lograr ahorros de más de 40 millones de euros durante un periodo de 10 años con una eficacia de 25% y un costo de 130 euros. Esto en un estudio de gran Bretaña.

Las adherencias habitualmente se miden de acuerdo a la clasificación modificada de adherencias de GRANAT. Esta mide el grado de adherencias y gradúa su severidad basada en la calidad de las mismas y de su distribución, ampliamente usada en modelos experimentales murinos.

Clasificación de Granat modificada.

Cuadro 1. Escala de adherencias modificada de Granat.

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

· Tabla tomada de Granat, M. 1983. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicine. A comparative study in the rat. Fertil Steril 369-372.

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Estos estudios experimentales se han hecho usando modelos animales, específicamente ratas, con mallas de diferentes tipos y con diferentes tipos de fijación. Se les cuestiona también el hecho de que son animales sanos, sin hernia, sin patología abdominal, con baja presión intrabdominal y con técnica quirúrgica abierta por lo que difícilmente puede ser extrapolado a seres humanos y cirugía laparoscópica.

En relación a los modelos animales se ha comparado el uso de mallas de PP puro con mallas de Paritene, Dual Mesh, Composite, Permacol, Porceed en donde las mallas de PP puro se les atribuyen mayor incidencia en formación de adherencias, según diferentes estudios.

El estudio experimental más reciente en animales pequeños incluye 200 ratas en donde se comparan prácticamente todas las mallas disponibles en el mercado con pieza e malla de 2.5 x 3.5 cm, en ratas. Se evalúa la formación de adherencias al día 7 y día 30 en donde se muestra una menor incidencia de formación de adherencias en las mallas de polipropileno compuesta y con recubrimiento que en las de polipropileno puro.

Existen pocos estudios en animales grandes, específicamente puercos, en donde se comparan de igual forma los diferentes tipos de mallas y en donde no hay diferencia significativa en relación a las mallas de polipropileno puro VS mallas recubiertas en relación a la formación de adherencias.

Se han desarrollado e investigado algunos métodos y materiales para la formación de adherencias. Dentro de los que destacan el uso de antiinflamatorios no esteroides, antibióticos, solución salina, clorhexidina, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, dextran 70, vitamina E.

También en los últimos años se tenido un gran progreso con las barreras de adhesión como son: Membranas de Gore Tex, Celulosa regenerada, Interceed; Acido Hialurónico con oxicarboximetilcelulosa (Guardix®).

La función de estas últimas es crear una membrana que separe el peritoneo de otras estructuras mientras esta sustancia de reabsorbe lentamente y al mismo tiempo el cuerpo repara sus tejidos de forma normal.

Estudios actuales en modelos animales han demostrado que las adherencias y las características de las mismas generadas por las mallas varían de acuerdo al material del cual están hechas.

Se le ha nombrado índice de adhesión a la capacidad que tiene la malla para generar adherencias, reportándose en la literatura médica el más bajo índice para la malla Proceed®.

Kiudelis propone una escala tomando en cuenta cuatro parámetros. El primero es el área de la malla que se cubre de adherencias en porcentaje; el segundo, el grado de vascularización de las adherencias; el tercero es el grosor de las

adherencias, y el último la fuerza de las adherencias. La sumatoria de los puntos indica el índice de adhesión, tomando el 0 como el valor mínimo y el 12 como valor máximo.

Índice de adhesión (escala de 0-12)

Proceed® = 2.75 Mersilene® = 9.20

Vypro® = 9.70 Prolene® = 9.50

Las mallas de Mersilene® y Prolene® se cubren de adherencias hasta en un 75% de su superficie; estas adherencias suelen ser firmes y vascularizadas y requieren una disección mayor.

La malla Proceed® se cubre de adherencias en el 1-25% de la superficie y se ha observado que el tipo de adherencias son no vascularizadas o poco vascularizadas y se separan con facilidad con una disección roma, manual.

Esta bicapa es considerada como prótesis ligera, ya que contiene una menor cantidad de material extraño, pues la capa de celulosa se absorbe por completo de 7 a 14 días posteriores a su colocación, dejando únicamente el filamento de polipropileno peritonizado (ya que también las fibras de polidioxanona se absorben). Este esqueleto de fibras de monofilamento favorece un tejido de cicatrización flexible y, por lo tanto, una fuerte incorporación del mismo a los tejidos.

Otra característica de esta malla es que resiste la colonización bacteriana por tratarse de un material macroporoso que permite el flujo libre de líquidos a través de ella, incluyendo celularidad como los macrófagos para evitar o resistir la infección. Su maleabilidad permite que se adapte fácilmente a la anatomía y, una vez que se conoce la técnica quirúrgica, es de fácil colocación.

### 3.- JUSTIFICACION

Las adherencias postoperatorias tienen consecuencias importantes para los pacientes, los cirujanos, los hospitales y sobre todo el sistema de salud. Los procedimientos quirúrgicos con alto riesgo de complicaciones relacionadas con adherencias se deben identificar y evaluar cuidadosamente para la prevención.

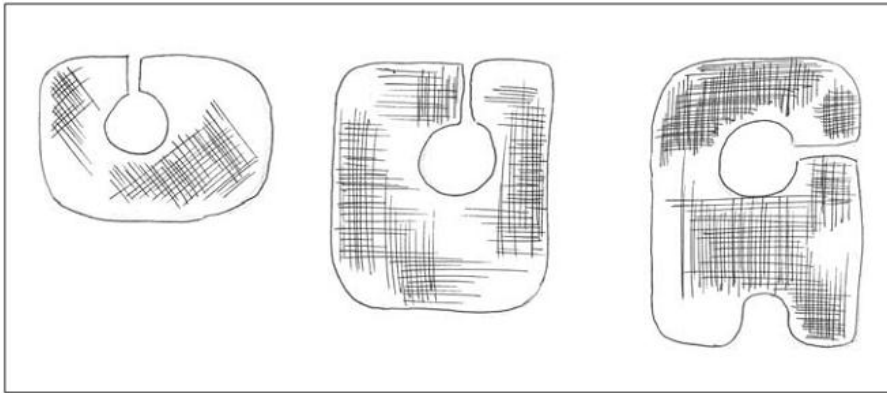
El uso de mallas en el hiato esofágico ha sido estudiado en los últimos años. Actualmente la mayoría de las plastías de hernias son libres de tensión. De cualquier modo, el realizar una plastía libre de tensión en el hiato es técnicamente más demandante, debido principalmente a la situación oblicua de los pilares y de la dificultad de fijar la malla.

El hiato es una estructura anatómica compleja, en el cual el esófago se mueve durante la respiración con el diafragma, mientras que en la región inguinal o ventral, la reparación con malla soporta pasivamente las vísceras intraabdominales. Esto supone que una malla en movimiento sobre el esófago causa teóricamente el riesgo aumentado de erosiones u otra complicación, sin embargo hay autores que reportan la seguridad del uso de malla en el hiato con un desenlace aceptable. Hay diversas mallas usadas para facilitar el paso del esófago y la fijación; por ejemplo, U Shape, A Shape.

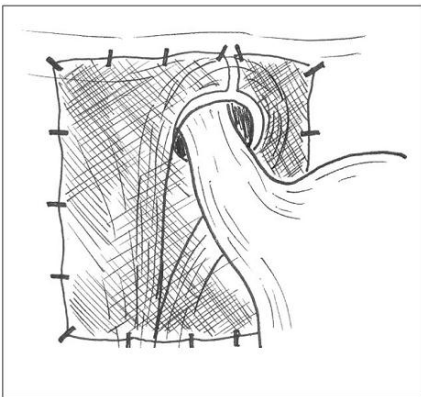
Las prótesis disponibles para cierre del hiato están hechas de diversos materiales. La mayoría de los autores concuerdan que el material debe ser no reabsorbible ya que el absorbible pierde sus capacidades mecánicas conforme se reabsorbe.

Estos materiales pueden estar hechos de polipropileno, politetrafluoroetileno, entre otras. La mayoría de los resultados clínicos sobre el uso de mallas en el hiato, proviene de serie de casos, aunque el término medio de seguimiento que se considera adecuado, es de 5 años. No hay experiencia a 10 años. En términos generales la tolerancia es buena y la tasa de recurrencia y de morbilidad son bajas.

Técnicas de colocación de malla: una libre de tensión es la colocación triangular anterior de una malla, técnica propuesta por Paul. Se fija con parches o grapas. Para una colocación posterior, técnica descrita por Kuster y Gilroy, el objetivo es el mismo que con la técnica anterior. En la posterior se ocluye la base de la apertura del pilar, colocando el esófago en una posición anterior. Una 3ª técnica involucra la colocación onlay de una malla con un hoyo que permite el paso fácil del esófago; la malla cubre totalmente el defecto hiatal.



Diferentes diseños de malla para su uso extendido, Onlay.



Cierre de pilares sin tensión, malla que cubre el defecto hiatal y sobrepasa los pilares.

Por otra parte, no hay suficiente información sobre el uso de antiadherentes asociado al uso de mallas en el hiato esofágico, además de que la mayoría de trabajos han sido realizados con mallas de materiales que no contienen celulosa oxidada regenerada, trayendo como consecuencias mayor riesgo de perforación o erosiones en hiato y con esto a su vez mayor numero de complicaciones, incluso las propias al material de las mallas mayormente estudiadas; por ejemplo las mallas de prolene, las cuales son macroporosas, es decir con poros  $> 75$  micras de diámetro lo cual a su vez trae como consecuencia mayor adhesión a tejido, que en el hiato puede resultar contraproducente, mayor riesgo de fistulas asi como mayor riesgo de adherencias.

En cuanto al uso de mallas de PROCEED, con la celulosa regenerada oxidada, las complicaciones mencionadas anteriormente se reducen de forma importante, además de la gran ventaja de poder usarse directamente en contacto con las

vísceras contenidas en la cavidad abdominal, además de mantener la cualidad de mayor infiltración de células inflamatorias que disminuyen el riesgo de infección debido a los macroporos > 75 micras del polipropileno.

Por otra parte el GUARDIX ®. (hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%), material que se pretende agregar a la malla de PROCEED, es una barrera física temporal viscosa biorreabsorbible que reduce la incidencia, extensión y severidad de las adherencias (postquirúrgicas) en pacientes sometidos a cirugía abdominal, pélvica abierta o laparoscópica, potenciando el efecto de la composición propia de la malla de PROCEED.

Por lo anterior, en este trabajo se intenta demostrar que con la técnica descrita anteriormente, se logrará la disminución de la formación de adherencias en el hiato esofágico, mostrando un mínimo de complicaciones ya mencionadas anteriormente y con esto poder utilizar en un futuro esta técnica de colocación y uso de mallas en hiato esofágico.

#### **4.- HIPÓTESIS**

##### Hipótesis Nula

El material Hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®) asociado a la utilización de malla de polipropileno/Celulosa oxidada regenerada (PROCEED) en plastías de hiato esofágico no previene la formación de adherencias en un modelo experimental.

##### Hipótesis Alterna

Hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®) asociado a la utilización de malla de polipropileno/Celulosa oxidada regenerada (PROCEED) en plastías de hiato esofágico previene la formación de adherencias en un modelo experimental.



## **5.- OBJETIVOS**

### Objetivo General

Demostrar el efecto del hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®) asociado a las mallas de PROCEED para la prevención de la formación de adherencias postoperatorias en el hiato esofágico.

### Objetivo Particular

Evaluación macroscópica del número de adherencias intestinales formadas por el método de Granat modificada, utilizando solución salina al 0.9%.

Evaluación macroscópica del área de superficie de la malla adhesiva a la unión esófago- gástrica, utilizando solución salina al 0.9%.

Evaluación macroscópica del número de adherencias intestinales formadas por el método de Granat modificada, utilizando hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®).

Evaluación macroscópica del área de superficie de la malla adhesiva a la unión esófago- gástrica, utilizando hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®).

## **6.- 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.

## **7.- DISEÑO**

Se trata de un estudio

- Controlado
- Aleatorizado
- Prospectivo
- Longitudinal

## 8.- MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Universo

Ratas del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. (HCSAE)

Muestra: 28 ratas de 6 meses de edad. Peso aproximado de 150 a 300 grs. a temperatura de 21 grado, con acceso libre a agua y comida.

### 2. Selección de la muestra:

Se seleccionarán 28 ratas para experimentación del servicio de bioterio y cirugía experimental del HCSAE, con los criterios antes mencionados, las cuales se colocaran en jaulas individuales a temperatura ambiente, se alimentaran con Purina Lab Diet. Se dividirán en 2 grupos cada uno formado por 14 ratas seleccionadas de forma aleatorizada.

Todos los animales serán tratados de acuerdo a las normales para el uso de los animales de laboratorio de México y los protocolos de manejo del Servicio de Bioterio, Cirugía Experimental del HCSAE, la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los E.U.A. y NOM-062- ZOO-1999.

Cálculo de la muestra

El cálculo en el tamaño de la muestra se realiza mediante la fórmula estándar para dimensiones de la muestra con DIFERENCIA DE MEDIAS en función de la variable de impacto; FORMACIÓN DE ADHERENCIAS.

$$N = \frac{(20 \alpha - 2 B)}{M1 - M2}$$

Se requieren 14 sujetos en cada grupo.

$$\text{Alfa} = 0.05 \quad B = 80 \quad m1 = 12 \quad m2 = 6$$

$$N = 28, N 1 = 14. N 2 = 14$$

### 3. CRITERIOS

**Criterios de inclusión:** Ratas clínicamente sanas, sin enfermedades, no utilizadas en algún otro proyecto de investigación, sin antecedentes de cirugía abdominal.

**Criterios de exclusión:** Enfermedades, cirugías previas o que participen en otro protocolo.

**Criterios de eliminación:** Animales fallecidos durante el evento quirúrgico.

### 4. GRUPOS DE ESTUDIO

Se forman 2 grupos de 14 ratas cada uno, con los criterios ya mencionados, seleccionando de forma aleatoria.

#### GRUPO I:

Grupo control, se realizará laparotomía exploradora con una incisión media y se realizará plastia de hiato esofágico con colocación de malla de polipropileno/Celulosa Regenerada Oxidada (PROCEED) fijada con 4 puntos de polipropileno 0000, previa aplicación de solución salina al 0.9 % sobre el hiato esofágico.

#### GRUPO II:

Grupo experimental, se realizará laparotomía exploradora con una incisión media y se realizara plastia de hiato esofágico con colocación de malla de polipropileno/Celulosa Regenerada Oxidada (PROCEED) asociado a hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®) fijada con 4 puntos de polipropileno 0000 sobre la malla y sobre el hiato esofágico.

## 5. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Técnicas de colocación de malla: una libre de tensión es la colocación triangular anterior de una malla, técnica propuesta por Paul. Se fija con parches o grapas. Para una colocación posterior, técnica descrita por Kuster y Gilroy, el objetivo es el mismo que con la técnica anterior. En la posterior se ocluye la base de la apertura del pilar, colocando el esófago en una posición anterior. Una 3ª técnica involucra la colocación onlay de una malla con un hoyo que permite el paso fácil del esófago; la malla cubre totalmente el defecto hiatal.

Se selecciona la rata, previamente sana. Son 28 ratas de 6 meses de edad. Peso aproximado de 150 a 300 grs. a temperatura de 21 grado, con acceso libre a agua y comida, sin enfermedades, no utilizadas en algún otro proyecto de investigación, sin antecedentes de cirugía abdominal

Se realizará inducción anestésica con administración intramuscular de ketamina (0.1mg/kg/dosis), Metamizol sódico a dosis de 5 mg/Kg y antibiótico profiláctico Ceftriaxona a dosis de 20 mg/Kg, esto administrado por personal del servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del HCSAE (por MVZT certificados y capacitados), posteriormente colocada en una tabla quirúrgica, se realizará tricotomía de la pared abdominal, y bajo técnica estricta de asepsia y antisepsia y colocación de campos estériles, se realizará incisión en línea media de 4-6 cm de longitud, se disecará por planos hasta llegar a cavidad abdominal, realizando laparotomía exploradora protocolizada y se procederá a disección de ligamento hepatoduodenal hasta tener bien identificado y disecado el hiato cardioesofágico, posteriormente se realizará plastía hiatal con malla de polipropileno/celulosa regenerada oxidada (PROCEED) de 4cm<sup>2</sup> cada una a un grupo 1 control (14 ratas) y al grupo2 experimental (14 ratas) se le realizará plastía hiatal con malla de polipropileno/ celulosa regenerada regenerada oxidada (PROCEED) de 4cm<sup>2</sup> cada una asociada a hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®). En ambos grupos, La malla se fijara a los pilares del hiato esofágico con 4 puntos simples de polipropileno 4-0 y con técnica modificada de colocación de malla (triangular anterior de una malla, técnica propuesta por Paul). En este caso no será triangular, será U Shape.

En el grupo control I se aplicó solución fisiológica 5 cc en hiato y malla. Mientras que en el grupo Control II se colocó Guardix sobre la malla y el hiato en una cantidad de 2 ml, cantidad suficiente para cubrir toda la región cardioesofágica. Posteriormente se realizará cierre de pared abdominal por planos con surgete

anclado de vicryl 3-0 y finalmente cierre de piel con puntos simples de polipropileno 4-0. Se cubrirán las heridas con material estéril.

Posteriormente pasarán a recuperación anestésica y vigilancia postoperatoria diaria, colocando a las ratas en jaulas individuales por grupos, apoyadas por calor radiante, manteniendo ayuno de 8 hrs, aplicando dosis profiláctica de antibiótico (ceftriaxona 20 mg/kg) y analgésico (metamizol 5mg/kg).

En un lapso de 2 semanas se someterán a una reintervención quirúrgica con misma técnica ya descrita con el fin de valorar el número de adherencias en el hiato esofágico clasificándolas con la escala de Granat modificada, así como el área de superficie de malla adherida al hiato esofágico en ambos grupos del estudio.

## **6. VARIABLES**

Dependiente:

Presencia o ausencia de adherencias en el hiato esofágico 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.

Además se medirá el área de superficie de la malla con adherencias hacia la unión esófago- gástrica.

Independientes:

Efectividad en la prevención de adherencias en el hiato esofágico postoperatorias de el hialuronato de sodio 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (GUARDIX ®) comparado con el uso único de malla de polipropileno / celulosa regenerada oxidada (PROCEED).

## **9.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por no ser un ensayo clínico que implique seres humanos sólo se tomo en cuenta lo siguiente: los animales (ratas tipo wistar) que se utilizarán como modelo experimental fueron manejadas de acuerdo con la Norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-199927 (anexo 2), especificaciones técnicas para la producción, cuidados y uso de animales de laboratorio, se utilizará el menor número posible de animales, otorgándoles un trato digno y sin sufrimiento al momento del sacrificio.

Todos los procedimientos se realizaran de acuerdo con los lineamientos descritos en la NOM-062- ZOO-1999: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio

## **10.- RECURSOS Y LOGÍSTICA**

Ratas tipo wistar, bioterio de la unidad de cirugía experimental del HSCAE PEMEX, médico veterinario del bioterio, suturas (polipropileno 0000, 00, vicryl 3-0), fármacos (ceftriaxona, metamizol), material de curación, soluciones (fisiológica), alimentos, mallas de PROCEED y GUARDIX financiados oficialmente por la institución sin ningún conflicto de interés.

## 11.- RESULTADOS

En nuestros animales de estudio se realizó una incisión en línea media supra e infraumbilical, disecando por planos hasta cavidad abdominal, explorándola por cuadrantes, se disecó ligamento gastrohepático hasta visualización y disección del hiato esofágico. En ambos grupos se colocó una malla de polipropileno/ celulosa oxidada regenerada (PROCEED) de 4 cm<sup>2</sup> cada una en forma de U-shape y fijada al hiato esofágico con 4 puntos de prolene 4-0.

En el grupo control , se procedió a colocación de 2 ml de solución salina 0,9% en hiato y se cerró cavidad abdominal por planos, aponeurosis con vicryl 3-0 surgete y piel con prolene 4-0 puntos simples.

En el grupo experimental con material antiadherente (Guardix) se colocó 2 ml de material sobre e lhiato esofágico, cantidad suficiente para cubrir la malla y se cerró la cavidad con misma técnica que el grupo control.

Ambos grupos fueron reintervenidos a las 2 semanas para realizar la evaluación macroscópica del grado de adherencias intestinales así como el área de superficie de la malla cubierta por adherencias.

En ambos casos, en las 28 ratas las mallas se encontraban neoperitonizadas.

En el cuadro 1 se muestra el grado de adherencias de la escala de Granat, comparando el grupo control y el grupo experimental, observando diferencia estadísticamente significativa.

El grado 0 de Granat se presenta en un 100% en el grupo experimental con material antiadherente. El grado I de Granat se presenta en un 66% en el grupo experimental, el grado II de Granat se presenta en un 66% en el grupo sin material antiadherente, el grado III y IV de Granat se presentan 100% en el grupo control sin material antiadherente.

En la figura 1 se observa lo siguiente, en el grupo experimental con material antiadherente (Guardix), en 2 ratas (14%) se documentó adherencias Granat II, en 8 ratas (57%) se documentó adherencias Granat I y en 4 ratas (28%) se documentó ausencia de adherencias Granat 0.

En el grupo Control SIN material antiadherente (Guardix), en 4 ratas (28%) se documentó adherencias Granat I. En 4 ratas (28%) se documentó adherencias

Granat II, En 4 ratas (28%) se documentó adherencias Granat III. Y en 2 ratas (14%) se documentó adherencias Granat IV.

En el Cuadro 2, se muestra la media del área de adherencias en la malla que fue de 1.93 cm<sup>2</sup> con una DE de 1.14 en el grupo sin material antiadherente y de 0.64 cm<sup>2</sup> con una DE de 0.63 para el grupo con hialuronato de Na 0,25%, carboximetilcelulosa 0,5%, en la plastia hialal.

Se llevó a cabo un estudio en un modelo experimental murino. La finalidad fue determinar si el grado de adherencias es distinto en los grupos sin y con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%.

Al analizar los datos de adherencias en ambos grupos, el grado de adherencias por la clasificación de Granat en el grupo con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% se observaron grados mayores en el grupo control , con una  $p = 0.001$ , y con una diferencia estadísticamente significativa.

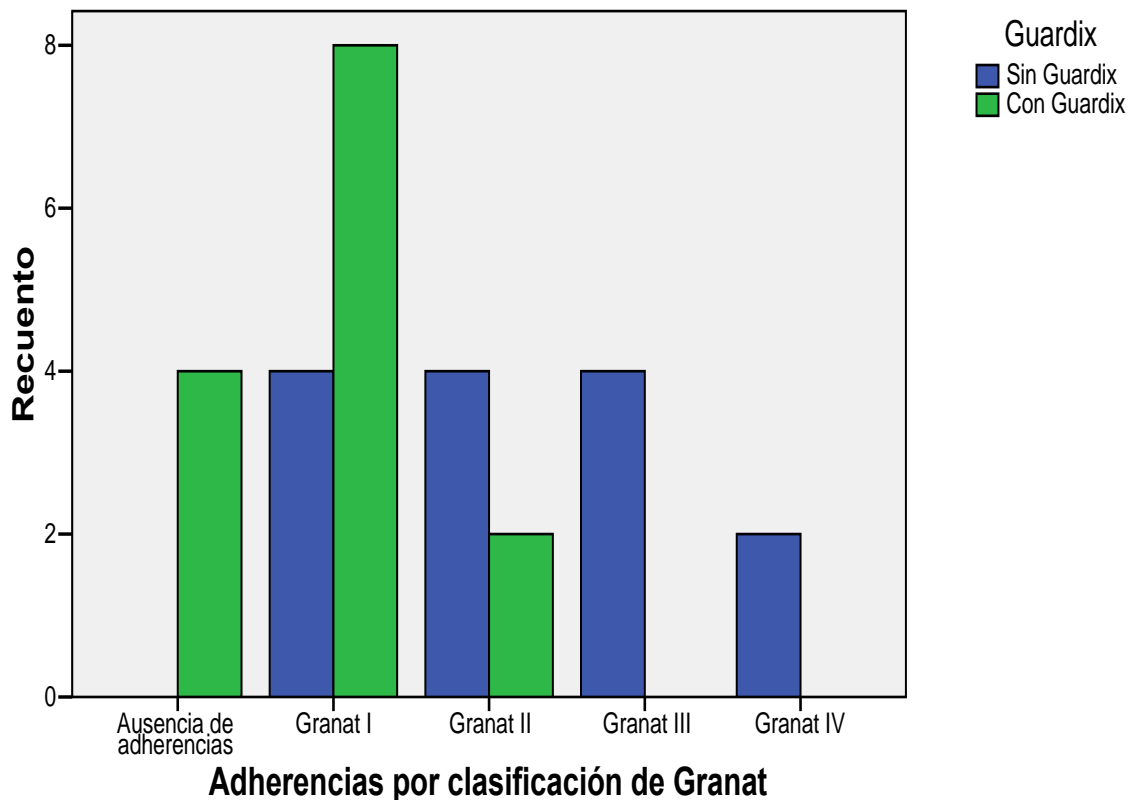


Figura 1. Número de ratas y grado de adherencias por escala de Granat en ratas sin y con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%. (Guardix)



Cuadro 1. Grado de adherencias en grupos sin y con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%.

Grado de adherencias	Sin hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (n=14)	Con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (n=14)
Grado 0	0 (0%)	4 (100%)
Grado I	4 (33.3%)	8 (66.7%)
Grado II	4 (66.7%)	2 (33.3%)
Grado III	4 (100%)	0 (0%)
Grado IV	2 (100%)	0 (0%)

Prueba U de Mann-Whitney,  $p = 0.001$ .

Cuadro 2. Desarrollo de adherencias con aplicación de Hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% en la plastia hiatal.

Variable	Sin Hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (n=14)	Con Hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% (n=14)
Adherencias a la malla (cm <sup>2</sup> )	1.93 ± 1.14	0.64 ± 0.63 *

Prueba *t* de Student, \*  $p=0.001$

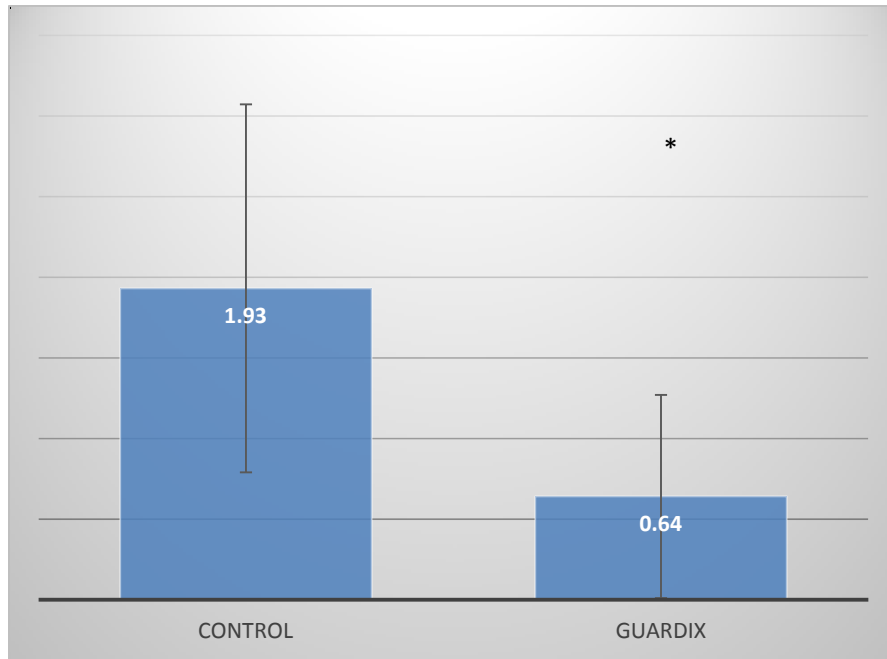


Figura 2. Promedio y desviación estándar de los valores de área de adherencias a la malla en plastia hiatal en grupos sin y con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%. Prueba *t* de Student.

## IMÁGENES DEL ESTUDIO



FIGURA 3

Se observa la preparación de la rata y el instrumental usado. Previa administración de antibiótico profiláctico y analgésico. NORMA Oficial Mexicana NOM- 062-ZOO- 1999.



FIGURA 4

Se observa la preparación de la malla de PROCEED (polipropileno/celulosa oxidada regenerada), todas de 2x2 cm 2 cortadas para rodear la unión esófago-gástrica.



FIGURA 5

Se observa el material antiadherente Guardix Sol. 5g (HIALURONATO DE SODIO 0,25% /CARBOXIMETILCELULOSA 0,5%).



FIGURA 6

Se observa el abordaje: incisión en línea media supra e infraumbilical, así como inspección de cavidad abdominal.

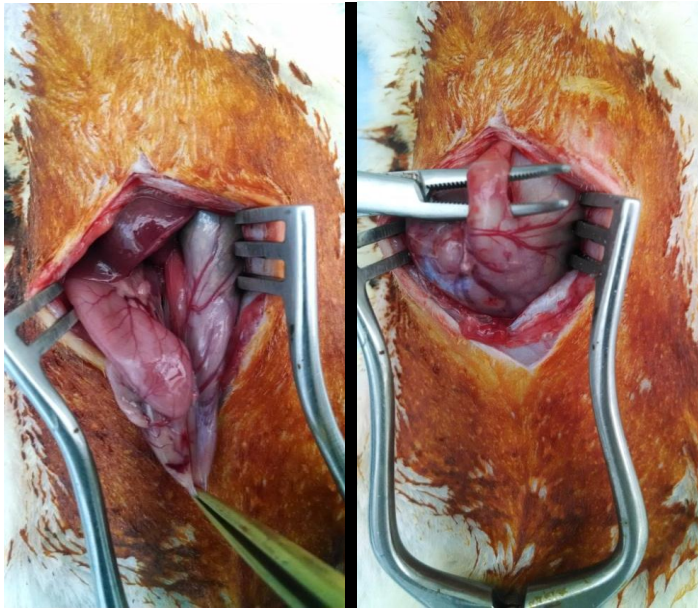


FIGURA 7

Se observa la disección de la unión esófago- gástrica.

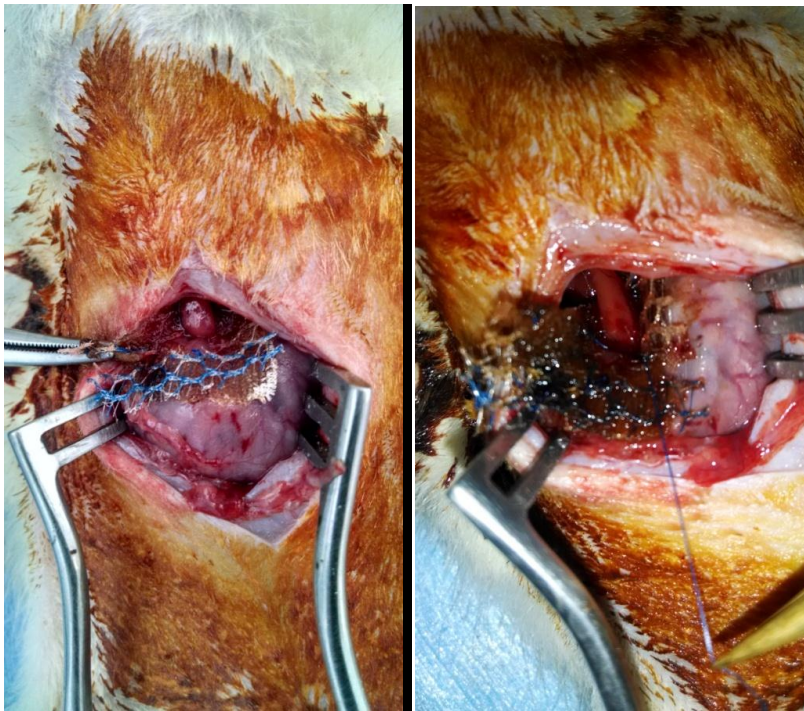


FIGURA 8

Se observa a la izquierda la colocación de la malla de PROCEED en el hiato esofágico. Y a la derecha la fijación de la misma al esófago con puntos de polipropileno 4-0.

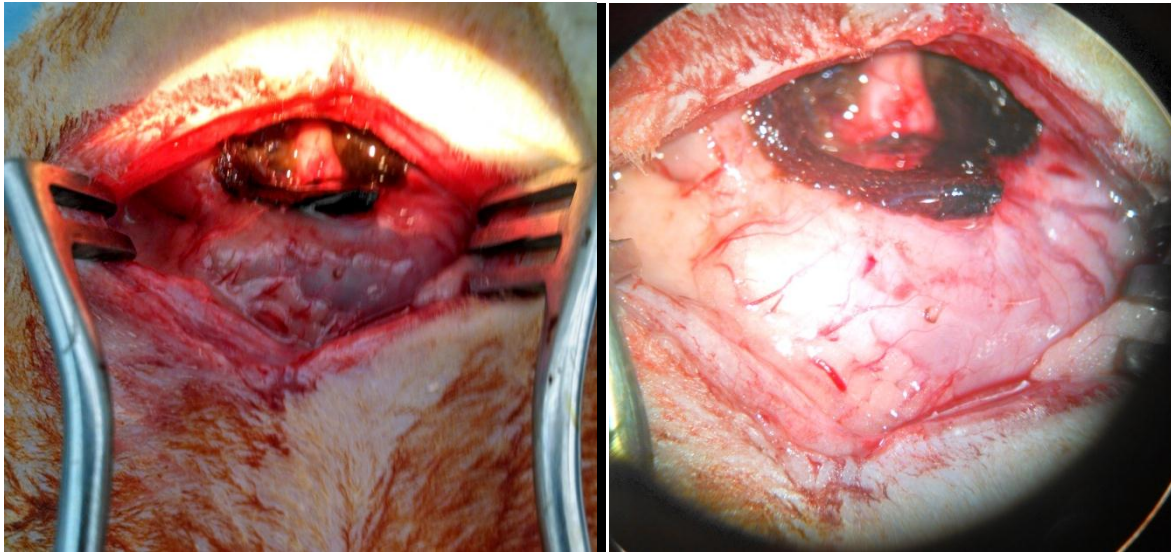


FIGURA 9

Se observa el hiato esofágico con la malla de PROCEED fija y el material antiadherente (Guardix) ya colocado sobre la misma en 2 ratas del grupo experimental.



FIGURA 10

Se observa una rata previo a su reintervención a las 2 semanas. De igual forma, previa anestesia, analgesia.

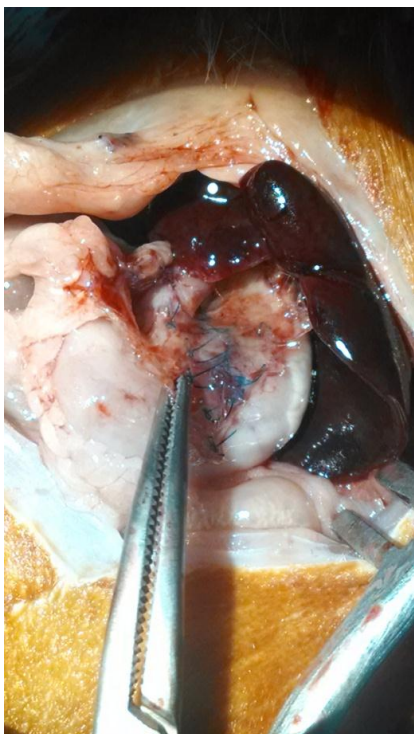


FIGURA 11

Se observa la malla adherida de forma firme al hiato esofágico en un 75% de su superficie en una rata del grupo control. (sin Guardix). Reintervención a las 2 semanas.

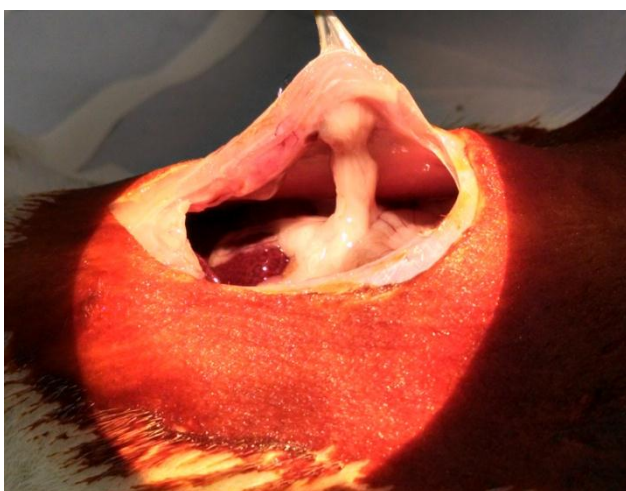


FIGURA 12

Se observa adherencias Granat II en una rata del grupo control. (sin Guardix). Reintervención a las 2 semanas.

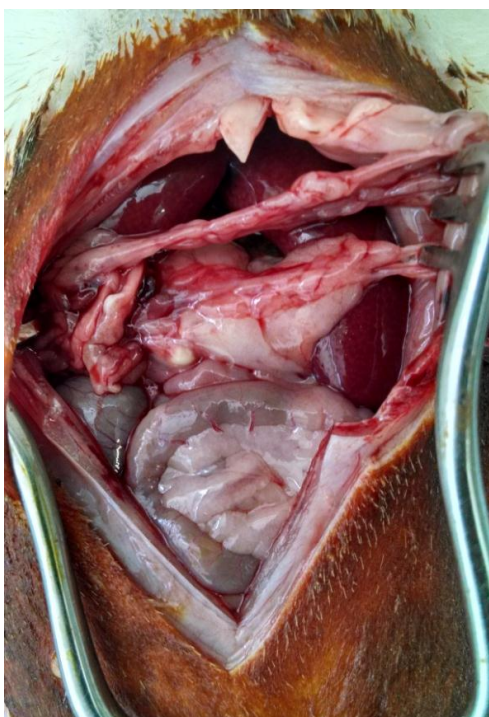


FIGURA 13

Se observa adherencias Granat III en una rata del grupo control. (sin Guardix). Reintervención a las 2 semanas.

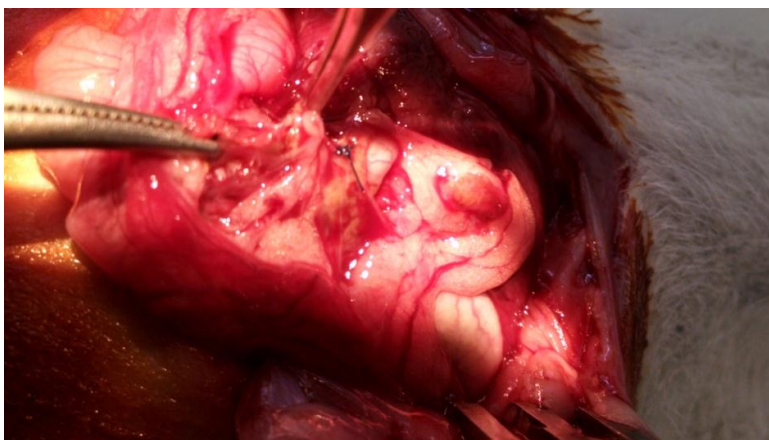


FIGURA 14

Se observa la malla adherida de forma firme al hiato esofágico en un 100% de su superficie además de adherencias Granat IV en una rata del grupo control. (sin Guardix). Reintervención a las 2 semanas.





FIGURA 15

Se observa la malla adherida de forma laxa al hiato esofágico en un 25% de su superficie, además adherencias laxas grado I de Granat en una rata del grupo experimental con material antiadherente (Guardix). Reintervención a las 2 semanas.

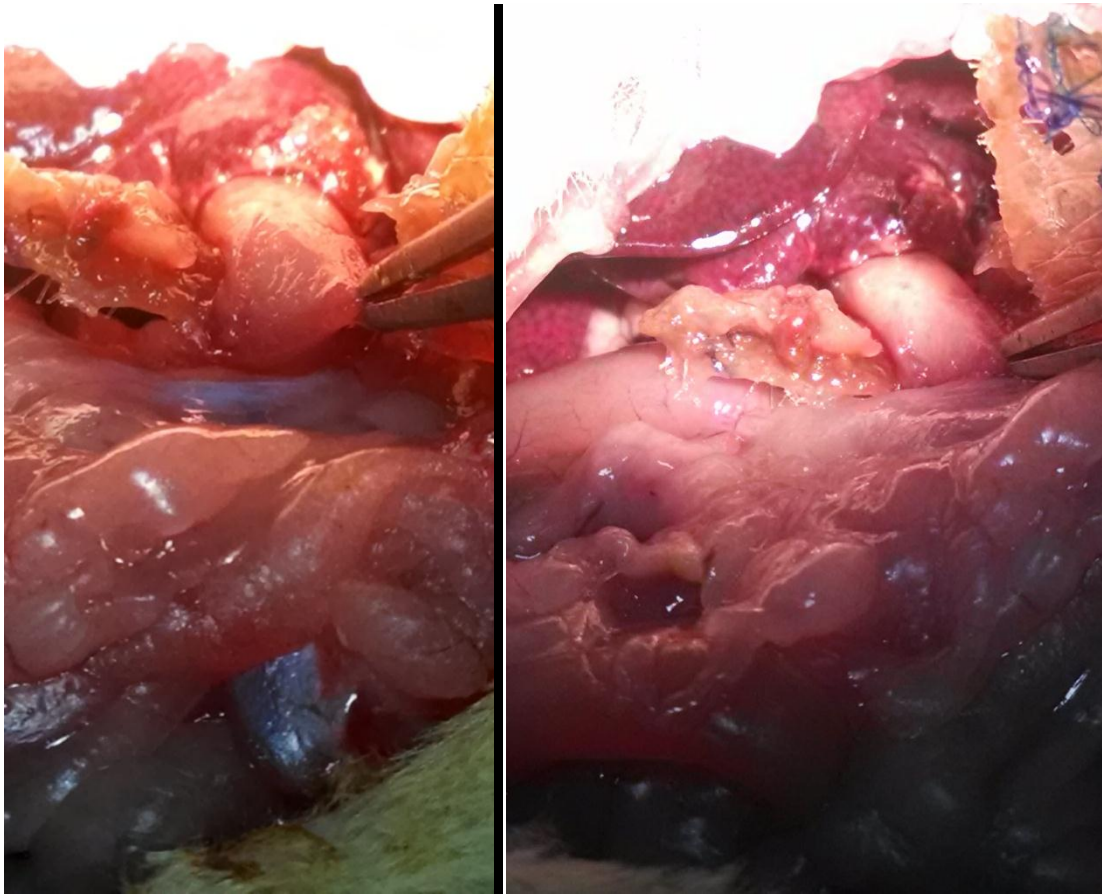


FIGURA 16

Se observa la malla peritonizada, mas NO adherida al hiato esofágico, además de adherencias Granat I en 2 ratas del grupo experimental con material antiadherente (Guardix). Reintervención a las 2 semanas.

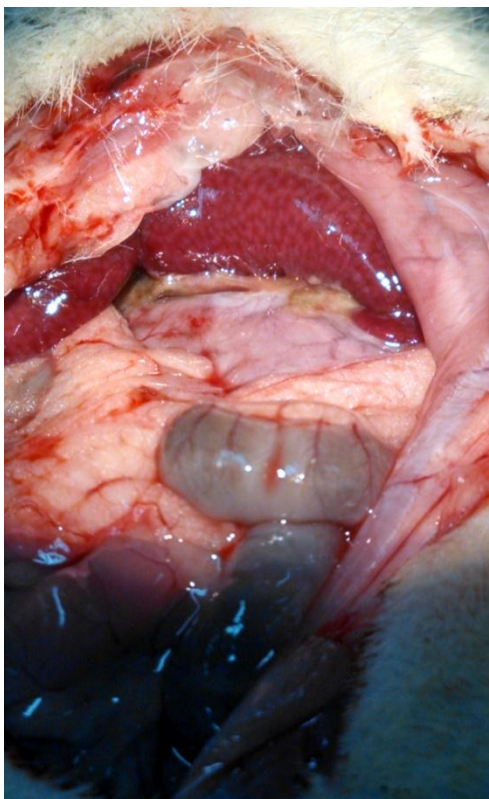


FIGURA 17

Se observa ausencia de adherencias (Granat 0) en una rata del grupo experimental con material antiadherente (Guardix). Reintervención a las 2 semanas.

## **12.- ANALISIS DE RESULTADOS**

Se efectuó un estudio tomando como elemento constitutivo la presencia de adherencias y el grado de las mismas de acuerdo a la escala de Granat.

Los datos se analizaron utilizando estadística de muestras independientes con t de student para variables cuantitativas y U de Mann Whitney para variables ordinales.

Para todas las pruebas se considera un valor de p menor de 0.05 como significancia estadística. Para tal efecto se utilizó el programa estadístico SPSS15.0.

Con estos resultados se demuestra significancia estadística cuando comparamos ambos grupos, comprobando la eficacia del material antiadherente Guardix en la prevención de formación de adherencias y en la menor área de superficie de malla adherida al hiato esofágico, observando mayor grado de adherencias en el grupo control sin material antiadherente.

## **13.- DISCUSION**

Un número importante de antiadherentes han sido evaluados en los últimos años, por su potencial en la prevención de adherencias. Algunos ejemplos son el 4% icodextrina, la celulosa oxidada regenerada, el politetrafluoroetileno PTFE expandido entre otros. Estos difieren en su contenido químico, biodegradabilidad, interacción de tejidos así como posibles efectos adversos.

La barrera ideal no debe provocar reacción, debe ser absorbible, fácil de usar y permanecer en el sitio de la lesión mientras se llevan a cabo las fases críticas de cicatrización de las serosas peritoneales.

A pesar de que no existe un material antiadherente 100% efectivo, está demostrado que el uso de materiales antiadherentes son eficaces en la prevención de adherencias intestinales, y de esta forma en la disminución de las complicaciones asociadas a las mismas, tales como reingresos hospitalarios por cuadros de oclusión intestinal, estancia intrahospitalaria prolongada, mayores gastos hospitalarios, entre otras.

Con esto es importante mencionar que hace falta mayor conocimiento en el sistema de salud acerca de las consecuencias que causan las adherencias y con

esto mejorar en nuestra práctica clínica las medidas para prevenir la formación de adherencias.

Por otra parte, no hay suficiente información sobre el uso de antiadherentes asociado al uso de mallas en el hiato esofágico, además de que la mayoría de trabajos han sido realizados con mallas de materiales que no contienen celulosa oxidada regenerada, trayendo como consecuencias mayor riesgo de perforación o erosiones en hiato y con esto a su vez mayor número de complicaciones.

El realizar una plastía libre de tensión en el hiato es técnicamente más demandante, debido principalmente a la situación oblicua de los pilares y de la dificultad de fijar la malla, además de que el esófago se mueve durante la respiración con el diafragma haciéndolo una estructura anatómica más compleja.

Una malla en movimiento sobre el esófago causa teóricamente el riesgo aumentado de erosiones u otra complicación, sin embargo hay autores que reportan la seguridad del uso de malla en el hiato con un desenlace aceptable.

En este estudio, al realizar la comparación entre el área de adherencias en la malla de los grupos sin y con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5% en la plastia hiatal, se hizo evidente una diferencia en el desarrollo las mismas, con valores menores en el área de malla en el grupo con hialuronato de Na 0,25%; carboximetilcelulosa 0,5%, observando una diferencia estadísticamente significativa.

#### **14.- CONCLUSIONES**

Con este estudio podemos concluir que mientras no se demuestre lo contrario, los pacientes sometidos a plastía hiatal con malla, se les puede administrar de forma segura material antiadherente, con el fin de prevenir la formación de adherencias y potencialmente disminuir las complicaciones asociadas al uso de mallas sobre el hiato esofágico.

El material antiadherente usado en este estudio ha demostrado su utilidad en diversos estudios, en cuanto a la prevención de adherencias comparado con otras sustancias, así como placebo. Por otra parte, en el caso de este protocolo, demostrando la prevención de la adhesión de la malla en la unión esófago-gástrica.

Desde luego, deberá continuarse esta línea de investigación para poderlo aplicar en la población en general de forma más rutinaria.

## 15.- BIBLIOGRAFIA

R. Penttinen · J. M. Grönroos. Mesh repair of common abdominal hernias: a review on experimental and clinical studies. *Hernia* (2008) 12:337–344

Andrew Kingsnorth,.The management of incisional hernia. The Royal College of Surgeons of England *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 252–260

Sven Bringman et al. Early results of a single-blinded, randomized, controlled, Internet-based multicenter trial comparing Prolene and Vypro II mesh in Lichtenstein hernioplasty, *Hernia* (2004) 8: 127–134

Basoglu M, Yildirgan MI, Yilmaz I, Balik A, Celebi F, Atamanalp SS, et al. Late complications of incisional hernias following prosthetic mesh repair. *Acta Chir Belg* 2004;104: 425-8.

R. Gonzalez Æ G. T. Rodeheaver et al. Resistance to adhesion formation: A comparative study of treated and untreated mesh products placed in the abdominalcavity. *Hernia* (2004) 8: 213–219

E. C. Borrazzo. Et al. Effect of prosthetic material on adhesion formation after laparoscopic ventral hernia repair in a porcine model. *Hernia* (2004) 8: 108–112

MK McDermott et al. Characterization of the structure and properties of authentic and counterfeit polypropylene surgical meshes. 2006. 10:131-142.

Fawcett et al. A complication of the use of Prolene Mesh in the Repair of abdominal wall hernias. *Hernia* 1998, 173-174 C.J.J.M.Sikkink et tal. Adhesion formation and reherniation differ between meshes used for abdominal wall reconstruction. *Hernia* 2006.10:218-222

Granat. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicines: a comparative study in the rat. *Fertil Steril*; 1983: 369-72 Kavic M. Adhesions and adhesiolysis. the role of laparoscopy. *J Soc Laparoendoscop Surg* 2002; 6: 99–109. National Center for Health Statistics. (2004)

Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. Role of a hyaluronic-acid derivative in preventing surgical adhesions and abscesses related to dropped bile and gallstones Ergul, Emre. Korukluoglu, Birol. Peritoneal adhesions: Facing the enemy. *International Journal of Surgery*. 2008; (6): 253-260.

Schnurgier M.D. et al Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *American Journal of Surgery* 2011. 201 : 111-121.

Kumar, S. Wong, PF. The Cochrane Collaboration. Intra-peritoneal agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery. 2009. Issue 1.

Soo King,K. Chang Hong, S. A Clinical study to evaluate the efficacy and safety of Guardix-SOL for prevention of adhesion following operation of intranasal mucosa in otorhinolaryngology. Hanayang Institute of Technology, Seoul,Korea. June 2004.

Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: Inpatient care and expenditures in the United States in 1994. J Am Coll Surg. 1998; (186): 1-9.

Yi-Chen Chuang. Chun-Nan Fan. A novel technique to apply a Seprafilm (hyaluronate–carboxymethylcellulose) barrier following laparoscopic surgeries.

Fertility and Sterility. 2008; 90(5): 1959-1963. Hom Kim,J. Lee,Joo-Hwan.et al. Antiadhesive effect of the mixed solution of sodium hyaluronate and sodium carboximethylcellulose after endoscopic sinus surgery. American Journal of Rhinology. 2007; 21 (1): 95-99.