

Efecto del ácido hialurónico sobre el desarrollo de adherencias postoperatorias intraperitoneales en la rata

Estudio experimental, ciego y aleatorizado

Br. Eduardo Voliovic^{*}, Dr. Jorge Curi^{**}

Resumen

Objetivo: valorar el efecto del ácido hialurónico (AH) sobre el desarrollo de adherencias postoperatorias en modelos de peritonitis en ratas.

Materiales y métodos: se utilizaron 70 ratas cepa Wistar en las que se diseñaron dos grupos de estudio: A) peritonitis bacteriana mediante ligadura y punción cecal y B) peritonitis física mediante abrasión cecal. Ambos grupos se subdividieron en dos subgrupos: subgrupo 1) con suero fisiológico intraperitoneal y subgrupo 2) con instilación de AH en la cavidad peritoneal. Fueron sacrificadas a los 21 días valorándose en forma ciega número, grado y topografía de adherencias peritoneales y la presencia de abscesos. Se utilizó el test de Mann-Whitney y de ANOVA para valorar el grado y la diferencia en el número de adherencias, respectivamente.

Departamento Básico de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

Resultados: se observó una menor frecuencia en número y grado de adherencias en los subgrupos tratados con AH, siendo los resultados estadísticamente significativos.

Conclusiones: se demuestra la eficacia del AH en el control del desarrollo de adherencias postoperatorias secundarias a peritonitis bacterianas y físicas en las ratas en lo que se refiere al número y severidad de las mismas.

Palabra claves:

Acido hialurónico
Modelos animales
Adherencias

Abstract

Objective: evaluation of the effect of hyaluronic acid (HA) on the development of postoperative adhesions in peritonitis models in rats.

Este trabajo obtuvo el Premio Larghero-Benedek 2003

* Ayudante de Clase del Departamento Básico de Cirugía

** Asistente del Departamento Básico de Cirugía

Materials and methods: 70 rats of the Wistar species were employed, within which two study groups were designed: A) bacterial peritonitis through ligation and caecal puncture; and B) physical peritonitis through caecal abrasion. Both groups were divided into two subgroups: subgroup 1) with intraperitoneal physiologic serum and subgroup 2) with instillation of HA into the peritoneal cavity. All were sacrificed at 21 days where peritoneal adherence topography and degree were evaluated through the blind technique and abscesses were found. Mann-Whitney's test and ANOVA were used in determining, respectively, degree and difference in the number of adherences.

Results: adherences proved to be fewer in number and degree in the subgroups treated by HA, results being significant.

Conclusions: The efficacy of HA in control and development of postoperative adherences secondary to bacterial and physical peritonitis in rats, concerning their number and severity, was thus proven.

Key words:

Hyaluronic Acid

Models, Animal

Adhesions

Introducción

La reacción plástico adherencial del peritoneo, clásicamente denominada peritonitis plástica adherencial, es el resultado de un fenómeno biológico adquirido que puede desencadenarse como respuesta a distintos mecanismos de injuria de la cavidad peritoneal siendo las peritonitis bacterianas y físicas las etiologías más frecuentes^(1, 4). Por lo tanto, habitualmente se trata de un fenómeno postoperatorio.

Siguiendo la escuela francesa existen dos formas anatómicas de reacción plástico adherencial del peritoneo -bridas y adherencias- que habitualmente se entremezclan. La brida es una lámina o

cilindro de tejido fibroso de algunos milímetros a varios centímetros de longitud, que se extiende entre dos estructuras anatómicas intraperitoneales cualesquiera de ellas (vísceras huecas o macizas, mesos, epiplón mayor y peritoneo parietal). La adherencia es el acolamiento extra-anatómico de carácter fibroso o fibrinoso, que aparece como una adhesión firme o laxa, con vascularización o no, que ocurre entre vísceras o entre ellas y el peritoneo parietal^(5, 6). Existen también bridas y adherencias congénitas que como se verá no hacen a los propósitos de este estudio, por lo que no se considerarán.

Debido a que la distinción entre adherencia y brida es meramente morfológica y ambas son dos manifestaciones de un mismo proceso, para no caer en confusiones, denominaremos de aquí en más a la reacción plástico adherencial del peritoneo simplemente como adherencias intraperitoneales.

Las adherencias intraperitoneales pueden ser congénitas o adquiridas. Estas últimas pueden ser secundarias a inflamación, trauma o cirugía. La mayor proporción de éstas son adquiridas como resultado del proceso inflamatorio peritoneal que se desencadena como respuesta a la injuria. Las causas más frecuentes de injuria peritoneal, están constituidas por las peritonitis bacterianas, secundarias a procesos infecciosos abdominales y las peritonitis físicas, generalmente secundarias al trauma peritoneal que se genera durante distintos procedimientos quirúrgicos realizados en la cavidad peritoneal⁽³⁾. No todas las intervenciones quirúrgicas tienen la misma frecuencia en la formación de adherencias, ni todos los compartimentos del abdomen se comportan igual. El compartimiento inframesocólico sufre más adherencias que el supramesocólico y las intervenciones quirúrgicas que más frecuentemente están involucradas en la formación de adherencias clínicamente significativas son las cirugías abdominales y pélvicas, tanto electivas como de urgencia: laparotomías por peritonitis localizada o difusa, independientemente de su etiología, apendicectomía, cirugía colorrectal y gi-

necológica⁽⁷⁾. Otras causas de formación de adherencias intraperitoneales de menor frecuencia son endometriosis intraperitoneal, pelviperitonitis de tratamiento médico como la enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal, diálisis peritoneal, radioterapia y quimioterapia intraperitoneal. No debemos olvidar los ocluidos operatorios y la introducción de sustancias irritativas o cuerpos extraños dentro de la cavidad peritoneal como el talco de los guantes^(7, 10).

Desde los comienzos de la historia de la medicina los hombres han tenido que confrontar la existencia de las peritonitis. Sin embargo no es hasta el desarrollo de la cirugía moderna, que permitió la sobrevida suficientemente prolongada de los pacientes con peritonitis, que surge el problema de las adherencias intraperitoneales postoperatorias⁽¹¹⁾.

Los antiguos egipcios⁽¹²⁾ describieron adherencias pélvicas severas en un paciente aunque no sugirieron ningún tratamiento. Hunter en el siglo XVIII hace referencia a la presencia de adherencias intraperitoneales, pero recién a fines del siglo XIX, con el auge de la cirugía abdominal y pélvica, se comienzan a utilizar agentes destinados a evitar su formación⁽⁹⁾.

Muller en 1886 y Malcom en 1889 describieron el uso de soluciones salinas para hacer «flotar» los intestinos. En 1892 se introdujo la fibrosilina, pero no fue efectiva y rápidamente cayó en desuso⁽⁹⁾. En 1911 Kunn sugirió el uso de glucosa hipertónica en forma experimental con malos resultados⁽¹⁰⁾.

En nuestro medio Pratt⁽¹⁵⁾ hace referencia a las bridas como causa de oclusión intestinal. Piquinela^(16, 17) en su publicación sobre la operación de Noble, resalta la importancia clínica de las adherencias peritoneales y la existencia de múltiples métodos utilizados para prevenirlas. Concluye que frente al fracaso de todos los métodos médicos y quirúrgicos disponibles, la operación de Noble constituye el tratamiento ideal para los pacientes intervenidos por adherencias peritoneales. La idea fundamental de este procedimiento no es impedir

la formación de adherencias sino que éstas se formen en forma ordenada y controladas sin complicaciones a largo plazo. En 1962 Yodice⁽¹⁸⁾ hacía referencia a la formación de adherencias intraperitoneales luego de la cirugía, haciendo hincapié en la importancia del epiplón mayor en la formación de adherencias.

A lo largo del último siglo una amplia variedad de sustancias se utilizaron con el fin de disminuir la formación de adherencias postoperatorias incluyendo peritoneo de tiburón, aceites varios, lanolina, membrana amniótica⁽¹³⁾, dextrán 70⁽¹⁹⁾, corticosteroides⁽²⁰⁾, heparina⁽²¹⁾ y factor activador del plasminógeno⁽²²⁾, entre otros. Sin embargo su uso no ha sido aceptado principalmente por sus efectos secundarios indeseables^(19, 22).

Boys⁽²³⁾ discrimina las conductas destinadas a prevenir la formación de adherencias intraperitoneales en 5 tipos: 1) limitar la injuria peritoneal, 2) prevenir la coagulación del exudado fibrinoso resultante de la lesión, 3) remoción de la fibrina, 4) mantenimiento de las superficies peritoneales separadas hasta que se produzca su mesotelialización y 5) inhibición de la proliferación fibroblástica una vez que ésta se inicia. Estos objetivos continúan siendo la base de investigaciones actuales sobre la prevención de las adherencias peritoneales.

Los métodos de prevención para la formación de adherencias se pueden clasificar en físicos, químicos y de barrera. El método físico considerado más efectivo es minimizar el trauma quirúrgico eligiendo, siempre que sea posible, cirugía de mínimo acceso, laparoscópica o endoscópica^(24, 25). Ellis⁽²⁾, sugiere en su revisión que la mejor forma de prevenir las adherencias consiste en minimizar el trauma quirúrgico manipulando cuidadosamente los tejidos evitando la exposición innecesaria, la desecación, las temperaturas muy calientes o muy frías, la isquemia, los cuerpos extraños como el talco y los materiales de sutura no absorbibles, dejando las áreas de serosa desnuda abiertas, colocando el epiplón mayor detrás de la pared

anterolateral del abdomen alejando las vísceras de la incisión. El advenimiento de la cirugía laparoscópica, mínimamente invasiva podría disminuir la incidencia de adherencias. La reducción del trauma intestinal por manipulación innecesaria, la posibilidad de evitar heridas peritoneales importantes y la exclusión de material extraño como gasas y compresas dentro de la cavidad peritoneal disminuirían la formación de adherencias como lo han demostrado diversos estudios experimentales en animales^(26, 27). Sin embargo los resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo indican que el uso de la cirugía laparoscópica no evita el desarrollo de adherencias intraperitoneales y sus complicaciones relacionadas⁽²⁸⁾.

Los métodos químicos incluyen sustancias y medicamentos administrados por vía parental o tópica, o por ambas a la vez. Los anticoagulantes, corticoides, fibrinolíticos, dextrán 70 y ácido hialurónico^(19-22, 29-34) son ejemplo de algunos de ellos.

En 1972 y 1973 en el Departamento Básico de Cirugía de la Facultad de Medicina, se realizaron estudios experimentales sobre el papel de las superficies desperitonizadas en la formación de adherencias y el ensayo de un tratamiento profiláctico antiadherencial, utilizando Trasylol® (un inhibidor de la calicreína) intraperitoneal y papaína. Concluyeron que frente a una superficie desperitonizada es preferible no suturarla y que el Trasylol® es un agente eficaz en la prevención de adherencias sin efectos indeseables^(35, 36).

Los métodos de barrera tienen como objetivo separar una superficie peritoneal traumatizada de otra, impidiendo su aposición y la consiguiente cicatrización adherencial durante el tiempo requerido para la reepitelialización peritoneal. Se destacan entre otros una membrana bioabsorbible compuesta de ácido hialurónico y carboximetilcelulosa (Seprafilm®)⁽³⁷⁾ y una membrana absorbible de celulosa oxidada (Interceed®)⁽³⁸⁾.

Durante los años 90 en el Departamento Básico de Cirugía se realizaron las últimas experien-

cias en animales sobre la formación de adherencias, vinculadas con el uso de mallas protésicas tanto para reparación parietal como protección de suturas digestivas⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Los estudios epidemiológicos han documentado el impacto de las adherencias intraperitoneales. Su incidencia está infraestimada ya que la presencia de adherencias sólo puede ser documentada reabriendo la cavidad abdominal. Además, los síntomas pueden tomar varios años en manifestarse. Sin embargo numerosos autores han realizado estudios con el fin de analizar la incidencia y las complicaciones de las adherencias intraperitoneales.

En 1973 Weibel y Majno realizaron una serie postmortem con el fin de valorar la incidencia de adherencias intraperitoneales, encontrándose adherencias en el 28% en sujetos que no sufrieron intervenciones quirúrgicas. La incidencia de adherencias post-quirúrgicas fue del 67% de los sujetos sometidos a cirugía abdominal menor y del 76% de los sujetos sometidos a cirugía mayor. En sujetos sometidos a múltiples operaciones abdominales, la incidencia de adherencias alcanzó al 93% de los casos⁽⁴²⁾. Un estudio retrospectivo de 4 años en pacientes realizado en la Escuela de Medicina de Westminster en Londres, encontró que en 115 pacientes no sometidos a cirugía abdominal el 10,4% tenían adherencias (9,6% inflamatorias y 0,9% congénitas). Los 210 pacientes sometidos a cirugía abdominal eran portadores de adherencias en el 94,3% de los casos (92,9% postoperatorias, 1% inflamatorias y 0,5% congénitas).⁽⁴³⁾

En una revisión de un período de 25 años las complicaciones relacionadas a las adherencias peritoneales fueron las responsables del 0,9% de 28.297 admisiones quirúrgicas y 3,5% de 4.502 laparatomías.⁽⁴³⁾

Las principales consecuencias de las adherencias peritoneales son la oclusión intestinal, la esterilidad en la mujer, el dolor pélvico crónico y la dificultad para realizar futuras operaciones abdomino-pélvicas. Hasta 1932 las adherencias fueron res-

ponsables del 7% de las oclusiones intestinales en el Reino Unido⁽⁴⁵⁾. En 1934 en Estados Unidos la incidencia de oclusión intestinal debida a adherencias alcanzó el 27%⁽⁴⁵⁾. Actualmente en los países desarrollados las adherencias constituyen la primera causa de oclusión intestinal siendo responsables del 35% de las oclusiones y si se considera sólo el intestino delgado alcanza el 70%^(1, 4). Este suceso está claramente asociado a un aumento de las cirugías abdominales a lo largo de las últimas décadas. Stewart⁽⁴⁶⁾ y Menzies⁽⁴³⁾ realizando seguimiento prospectivo de pacientes sometidos a laparatomías encontraron que al mes de la cirugía el 0,5% desarrollaron una oclusión intestinal, número que aumentó al 1% al año. Una revisión de la mayoría de las series publicadas revela que el 20% de las oclusiones intestinales por adherencias suceden dentro del primer mes siguiente a la cirugía y otro 30% dentro del primer año. En los siguientes 5 años otro 25% de los pacientes sufren una oclusión intestinal y dentro de los 5 a 25 años posteriores a la cirugía el restante 25%.⁽⁴⁷⁾

Entre el 36 al 60% de los pacientes que se presentan con oclusión intestinal por adherencias requieren cirugía⁽⁴⁸⁾. Además luego de una cirugía de lisis de las adherencias la incidencia de oclusión intestinal recurrente alcanza del 11 al 21%⁽⁴⁹⁾.

En pacientes sometidos a cirugía colorrectal, la incidencia de reoperaciones dentro de los 2 años es alta, estimándose que el 20% tienen un procedimiento quirúrgico colorrectal posterior para el restablecimiento del tránsito intestinal. Además entre el 2,5 al 5% de los pacientes deben ser sometidos a cirugía por oclusión intestinal⁽⁵⁰⁾.

La presencia de adherencias peritoneales aumenta la complejidad, el riesgo y las complicaciones durante cirugías subsecuentes. Los cirujanos deben invertir un tiempo considerable para liberar las adherencias antes de que el nuevo procedimiento quirúrgico pueda ser realizado. Esto puede prolongar el tiempo de recuperación y aumenta el riesgo, costo y complejidad del procedimiento. Un estudio mostró una tasa del 19% de perforaciones

del intestino delgado durante reoperaciones, teniendo los pacientes complicaciones postoperatorias mayormente significativas⁽⁵¹⁾.

Si las adherencias involucran los ovarios o las trompas de Fallopio, pueden causar infertilidad, siendo responsables de hasta el 20% de los casos⁽¹⁾. Las adherencias postoperatorias son responsables del 20 al 50%⁽¹⁾ de los casos de dolor crónico abdominal y pélvico que se debe a tracción de los nervios o a la distensión de una parte parcialmente obstruida de los intestinos. Sin embargo no todas las adherencias generan dolor⁽⁵²⁾.

Los costos socioeconómicos relacionados con las adherencias intraperitoneales son muy importantes. El estudio escocés SCAR que analizó en forma retrospectiva las readmisiones durante 1996 mostró que el 5,7% del total de las mismas se debían a complicaciones relacionadas con la presencia de adherencias⁽⁴⁷⁾. Un estudio realizado por Ray y colaboradores reveló que en los EE.UU. se requirieron aproximadamente 948.000 días de hospitalización durante el año 1988 para el tratamiento de las adherencias, con un costo de 1.8 billones de dólares⁽⁵³⁾. Una década después Medicare pagó una cifra de 3.22 billones/año por el tratamiento de las complicaciones relacionadas con las adherencias⁽⁵⁴⁾. Es interesante que el aumento del uso de la cirugía laparoscópica no ha disminuido en forma significativa los costos de salud.

Por todas estas razones de costos socioeconómicos y de salud, sería importante contar con procedimientos o agentes realmente efectivos en la prevención de la formación o desarrollo de adherencias intraperitoneales, en situaciones clínicas bien identificadas.

En la última década se han centrado los estudios en la eficacia del ácido hialurónico en la prevención de adherencias. Se ha demostrado su efecto beneficioso en las peritonitis físicas, estando aún en estudio sus efectos en peritonitis de origen bacteriano⁽²⁹⁻³⁴⁾. Continuando una línea de investigación ya iniciada en el Departamento Básico de Cirugía en la década de 1970, y atendiendo a estas últimas comunicaciones, se diseñó un estudio

para valorar el efecto del ácido hialurónico en el control del desarrollo de adherencias intraperitoneales postoperatorias en modelos experimentales de peritonitis físicas y bacterianas en la rata.

Materiales y métodos

Se utilizaron 70 ratas cepa Wistar de ambos sexos, cuyo peso osciló entre 250 y 300 gramos. Se confeccionaron dos grupos: peritonitis bacteriana mediante un modelo de ligadura y punción cecal⁽⁵⁵⁾ y peritonitis física por abrasión cecal⁽²⁹⁾. La aleatorización se realizó utilizando un protocolo preestablecido. Los procedimientos quirúrgicos se realizaron de acuerdo a las recomendaciones del código de protección animal siendo intervenidos en condiciones de asepsia quirúrgica, bajo anestesia general por inhalación de éter sulfúrico.

Grupo A: Peritonitis Bacteriana (n=40). Mediante una laparotomía mediana de 4 cm. de longitud se abordó la cavidad peritoneal. Previo llenado del ciego con heces por expresión digital del colon, se procedió a su ligadura por debajo de la válvula ileocecal con poliglactina 910 3-0, teniendo especial cuidado de no dañar su vasculatura, puncionándolo posteriormente en el borde antimesentérico con aguja 18G. Se realizó el cierre de la laparotomía en 2 planos con nylon 3-0. Todos los animales fueron colocados en jaulas metabólicas controlando la ingesta de líquidos, alimentos y sus emuntorios.

A las 24 horas fueron reintervenidos, realizando lavado peritoneal con 10 ml de suero fisiológico y resección del ciego y última asa ileal. Se restableció el tránsito digestivo mediante anastomosis ileocólica termino-terminal en monopiano con surget de poliglactina 910 6-0. En este momento se procedió a la asignación de los animales en forma aleatoria en 2 subgrupos:

* Subgrupo A₁: Una vez suturada la laparotomía mediana, antes de anudar el surget, a través de la comisura superior se instilaron 8 ml de suero fisiológico en la cavidad peritoneal.

* Subgrupo A₂: Una vez suturada la laparotomía mediana, antes de anudar el surget, a través de la comisura superior se instilaron 8 ml de solución de ácido hialurónico al 0.4% (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO. USA) en la cavidad peritoneal.

El cierre de la laparotomía se realizó en 2 planos con surget de nylon 3-0. Se realizó reposición hidroelectrolítica con 10 ml de suero fisiológico subcutáneo y Ampicilina Sulbactam 100 mg/kg i/m en monodosis. Todos los animales se dejaron en observación en jaulas metabólicas, controlando los signos vitales y sus emuntorios durante las 24 horas posteriores a la cirugía.

Grupo B: Peritonitis Física (n=30). Mediante una laparotomía mediana de 4 cm. de longitud se abordó la cavidad peritoneal. Se procedió a la abrasión cecal por frotación del ciego con gasa embebida en suero fisiológico, mediante 20 frotaciones en la cara ventral y 20 en cara dorsal (distal a válvula ileocecal) generando en la serosa un aspecto hiperémico y depulido. En este momento se procedió a la asignación de los animales en forma aleatorizada en 2 subgrupos:

* Subgrupo B₁: Una vez suturada la laparotomía mediana, antes de anudar el surget, a través de la comisura superior se instilaron 8 ml de suero fisiológico en la cavidad abdominal.

* Subgrupo B₂: Una vez suturada la laparotomía mediana, antes de anudar el surget, a través de la comisura superior se instilaron 8 ml de solución de ácido hialurónico al 0.4% en la cavidad abdominal.

El cierre de la laparotomía se realizó en 2 planos con surget de nylon 3-0. Se realizó reposición hidroelectrolítica con 10 ml de suero fisiológico subcutáneo y Ampicilina Sulbactam 100 mg/kg i/m en monodosis. Todos los animales se dejaron en observación en jaulas metabólicas, controlando los signos vitales y su diuresis durante las 24 horas posteriores a la cirugía.

El tiempo de evolución establecido fue de 21 días. Se reabordó la cavidad abdominal mediante

laparotomía paramediana izquierda utilizándose como criterios de juzgamiento principales el número y grado de las adherencias peritoneales.

La respuesta plástica adherencial se valoró en forma ciega, siempre por el mismo observador, según score anatomopatológico macroscópico, descrito por Zuhlke y colaboradores⁽²⁹⁻³⁴⁾: Grado 0: Ausencia de Adherencias; Grado 1: Adherencias laxas, fácilmente separables; Grado 2: Adherencias laxas cuya separación fue necesaria por disección roma; Grado 3: Adherencias firmes (fibrosas), difíciles de disecar; Grado 4: Adherencias firmes (fibrosas) imposibles de disecar sin desperitonizar las superficies.

Se valoró además la presencia de abscesos intraperitoneales y la topografía de las adherencias. Posteriormente los animales fueron sacrificados por sobredosis anestésica con éter sulfúrico.

Para el análisis del grado de adherencia entre los subgrupos se utilizó el Test de Mann-Whitney y el Test de ANOVA de un factor para valorar la diferencia en el número de adherencias entre los subgrupos. (Programa Sigmastat SPSS 8.0. SPSS Inc, Chicago, IL. USA).

Resultados

Grupo A: Peritonitis Bacteriana

Luego de realizada la peritonitis bacteriana, todos los animales tuvieron síntomas de sepsis abdominal, entre los que se incluyen apatía, exudados oculares, piloerección, diarrea y disminución de la diuresis. Luego del tratamiento de la peritonitis esta sintomatología revirtió.

De las 40 ratas, 30 animales cumplieron con el plazo estipulado. Fueron excluidos del análisis 10 animales (25%).

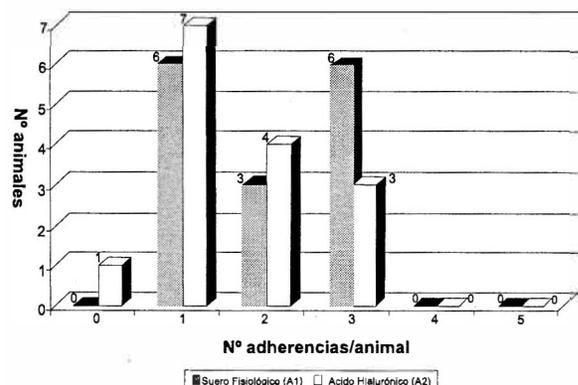
De los animales excluidos, 4 murieron (10%) de sepsis por evolución de la peritonitis antes de su reintervención; 3 animales del subgrupo A₁ (7,5%) y 3 animales (7,5%) del subgrupo A₂ murieron en el postoperatorio inmediato (48 hs.) de la reintervención, sin encontrarse en la necropsia evidencias de falla de sutura.

Número de adherencias: En el subgrupo A₁ todos los animales desarrollaron adherencias, encontrándose 6 ratas con una adherencia (6/15; 40%), 3 ratas con 2 adherencias (3/15; 20%) y 6 (6/15; 40%) con 3 adherencias, 7 ratas (7/15; 46,6%) tuvieron una sola adherencia; 4 ratas (4/15; 26,6%) desarrollaron 2 adherencias y 3 ratas (3/15; 20%) desarrollaron 3 adherencias (Tabla 1.1, Gráfica 1.1). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.034$ test de ANOVA).

Tabla 1.1 Número de adherencias por animal.

Peritonitis Bacteriana		
Número	ácido hialurónico	suero fisiológico
0	1	0
1	7	6
2	4	3
3	3	6
4	0	0
5	0	0

Gráfico 1.1
Número de adherencias por animal
Peritonitis Bacteriana



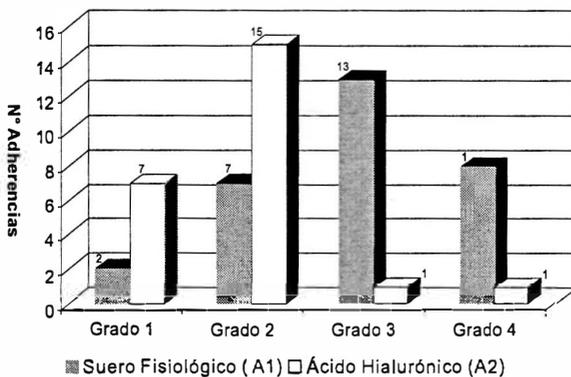
Grado de adherencias: En el subgrupo A₁ se generaron 2 adherencias grado 1, 7 adherencias grado 2, 13 adherencias grado 3 y 8 adherencias grado 4. En el subgrupo A₂ se desarrollaron 7 adherencias grado 1, 15 adherencias grado 2, 1 una adherencia grado 3 y otra grado 4 (Tabla 1.2, Gráfica 1.2). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$ test de Mann-Whitney).

Tabla 1.2 Grado del desarrollo de adherencias.

Peritonitis Bacteriana

Grado	ácido hialurónico	suero fisiológico
0	1	0
1	7	2
2	15	7
3	1	13
4	1	8

Gráfico 1.2
Grado de adherencias.
Peritonitis Bacteriana



Se encontraron 8 abscesos en total, 6 en los animales del subgrupo A₁ (75%) y 2 en el subgrupo A₂ (25%), ubicados casi en su totalidad en las proximidades de la anastomosis ileocólica. El número total de abscesos no permitió realizar ningún análisis estadístico.

Los sitios más frecuentes de adherencias fueron sobre la sutura ileocólica (30 adherencias), de las cuales 18 fueron con el epiplón mayor, 7 con asas delgadas y 5 con el ligamento ancho. Le siguieron en frecuencia las adherencias entre asas⁽¹³⁾ y las adherencias visceroparietales⁽¹¹⁾.

Grupo B. Peritonitis Física.

No se registró mortalidad en los animales sometidos a peritonitis física.

Número de adherencias: En el subgrupo B₁ no hubo animales sin adherencias, encontrándose 3 ratas con 1 (3/15; 20%), 9 ratas con 2 (9/15; 60%), 2 (2/15; 13,3%) con 3 y una rata con 5 adherencias (1/15; 6,6%). En el subgrupo B₂, 6 ratas (6/15; 40%) no desarrollaron adherencias, 3 ratas (3/15; 20%) desarrollaron 1; 4 ratas (4/15; 26,6%) desarrollaron 2 y 2 ratas (3/15; 20%) desarrollaron 3 adherencias (Tabla 2.1, Gráfica 2.1). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$ test de ANOVA).

Tabla 2.1 Número de adherencias por animales.

Peritonitis Física

Número	ácido hialurónico	suero fisiológico
0	6	0
1	3	3
2	4	9
3	2	2
4	0	0
5	0	1

Gráfico 2.1
Número de adherencias por animales
Peritonitis Física

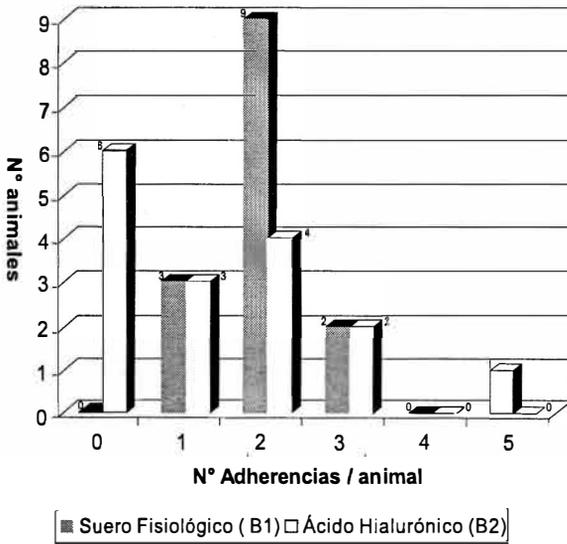
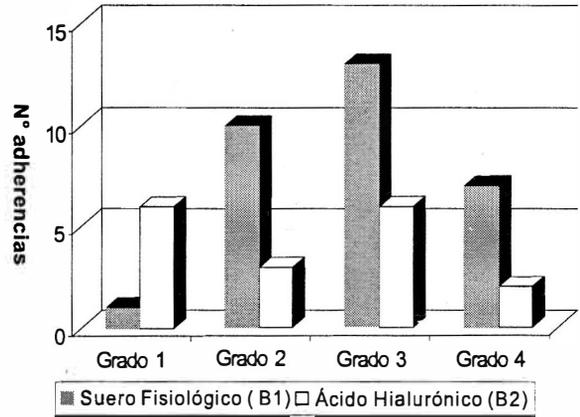


Gráfico 2.2
Grado de adherencias
Peritonitis Física



Grado de adherencias: En el subgrupo B₁ se generaron 1 adherencia grado 1, 10 grado 2, 13 grado 3 y 7 grado 4. En el subgrupo B₂ se desarrollaron 6 grado 1, 3 grado 2, 6 grado 3 y 2 adherencias grado 4. (Tabla 2.2, Gráfica 2.2). La diferencia fue estadísticamente significativa (p<0.001 test de Mann-Whitney).

Tabla 2.2 Grado del desarrollo de adherencias.

Grado	Peritonitis Física	
	ácido hialurónico	suero fisiológico
0	6	0
1	6	1
2	3	10
3	6	13
4	2	7

Los sitios más frecuentes de adherencias fueron sobre el ciego (40 adherencias), cecocolicas⁽²³⁾ o cecointestinales⁽¹⁷⁾, siguiéndole en frecuencia las adherencias visceroparietales⁽⁵⁾ y entre asas delgadas⁽³⁾.

Discusión

Las peritonitis físicas son respuesta natural del peritoneo como consecuencia de la cirugía. Así la formación de adherencias resulta del proceso cicatrizal del peritoneo secundario a la incisión, cauterización, sutura u otros tipos de trauma quirúrgico como la manipulación y la desecación. En los lugares donde el cirujano debe cortar, manipular y suturar, las hojas del tejido peritoneal, que generalmente se encuentran separadas, tienden a unirse por tejido cicatrizal, denominado adherencia^(3,4).

En las peritonitis bacterianas, como respuesta a la contaminación bacteriana, la inflamación peritoneal se acompaña de un depósito de fibrina, cuya función, por un lado es beneficiosa, ya que intenta localizar y focalizar el proceso infeccioso, pero por otro lado facilita la formación de colecciones supuradas (abscesos) y el posterior desarrollo de adherencias^(3,4).

Las evidencias de que la inflamación ocupa un rol fundamental en la formación de adherencias

son múltiples. Las peritonitis físicas ya sean por trauma directo durante la cirugía, o por infecciones intraperitoneales secundarias a procesos patológicos abdominopélvicos, son potentes estimuladores de la respuesta inflamatoria a nivel peritoneal. La injuria peritoneal desencadena una respuesta inflamatoria local, que genera el depósito de un exudado serosanguinolento rico en fibrina a nivel del mesotelio dañado. Este exudado fibrinoso forma parte del sistema hemostático y es un componente esencial para la reparación tisular. Sin embargo la remoción de este depósito de fibrina es necesario para obtener las condiciones tisulares previas a la inflamación. La fibrina es eliminada mediante el proceso de fibrinólisis, por efecto de la plasmina. La plasmina deriva del plasminógeno, una proteína sérica que, por acción del factor activador del plasminógeno (tPA) -presente en las células mesoteliales- y accesoriamente por el factor activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), se transforma en plasmina^(56, 57).

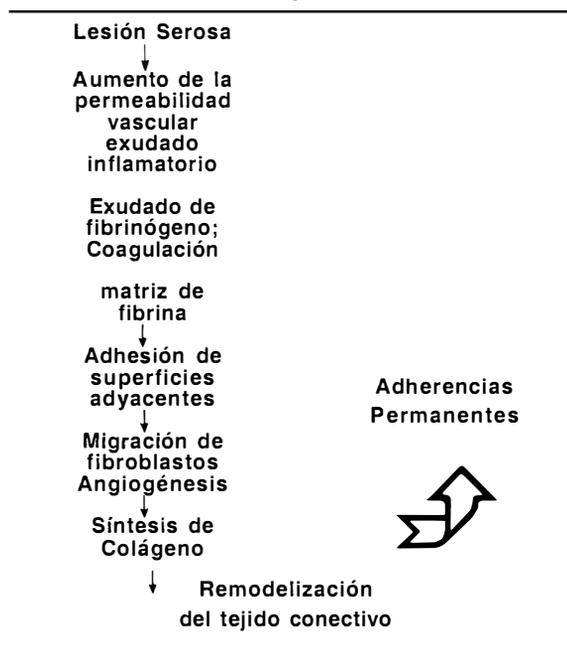
Las adherencias se desarrollan cuando el proceso fibrinolítico es insuficiente luego del depósito de fibrina. En los sitios de inflamación o infección peritoneal, el plasminógeno no es correctamente activado y no se produce plasmina. Como consecuencia, la fibrina no se elimina y da origen a adherencias permanentes^(56, 57).

El aspecto más característico de la cicatrización del peritoneo es que la superficie comienza a epitelizarse simultáneamente mediante siembra de islas de células mesoteliales y no en forma gradual a partir de los bordes como ocurre en la cicatrización de las heridas de la piel. Durante la fase de re-mesotelialización, las células que migran desde los bordes de las heridas producidas, son capaces de diferenciarse en fibroblastos como respuesta a la liberación de citoquinas por los macrófagos peritoneales. Así el objetivo de la malla de fibrina es el de proveer una matriz sobre la cual las células mesoteliales migren, como parte normal del fenómeno de cicatrización. Si dos superficies peritoneales dañadas se ponen en con-

tacto, la malla fibrinosa fácilmente puede formar una banda o puente que es la base del desarrollo de las adherencias⁽⁵⁸⁾.

Este proceso de cicatrización comienza inmediatamente de la lesión peritoneal y se mantiene durante 7 días, durante los cuales las adherencias, primero de fibrina, se organizan por depósito de colágeno por los fibroblastos, formando bandas fibrosas, de tejido cicatrizal⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. (Figura 1)

Figura 1. Patogénesis de las adherencias intraperitoneales



Se ha demostrado que la capacidad fibrinolítica peritoneal es un factor fundamental en la formación de las adherencias. En las peritonitis, la actividad fibrinolítica local disminuye mediante una reducción del factor activador del plasminógeno, y como resultado de un aumento de la síntesis y liberación de los factores inhibidores del plasminógeno^(56, 57). La idea de que el peritoneo tiene una capacidad fibrinolítica inherente que podría prevenir la formación de adherencias fue descrita por Hartwell en 1955⁽⁵⁹⁾. Sin embargo las evidencias de esta capacidad fibrinolítica del peritoneo no se obtuvieron hasta 1963 en el estudio de Von

Benzer y colaboradores⁽⁶⁰⁾, siendo confirmado por los estudios de Myhre-Jensen y Gervin^(61, 62). En 1989 Thompson⁽⁶³⁾ y colaboradores midieron por primera vez la actividad fibrinolítica del peritoneo humano normal encontrando reducciones de la capacidad fibrinolítica durante la isquemia e inflamación peritoneal. Vipond⁽⁶⁴⁾ y colaboradores estudiaron los factores activadores e inhibidores de la fibrinólisis en el peritoneo normal e inflamado de seres humanos, concluyendo que el factor activador del plasminógeno es el principal factor fibrinolítico en el peritoneo y que la reducción de la actividad fibrinolítica durante la inflamación está mediada principalmente por el factor inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Las células mesoteliales producen tanto factores activadores como inhibidores del plasminógeno, siendo el peritoneo uno de los mayores sitios de formación de factores activadores de la fibrinólisis^(57, 64). La evaluación de los cambios en la actividad fibrinolítica peritoneal luego de la injuria ha sido estudiada por otros autores. Scott-Coombes⁽⁶⁵⁾ y colaboradores concluyeron que parece haber un único mecanismo fisiopatológico en la formación de adherencias: Injuria peritoneal de distinta etiología, seguida de una reducción de la actividad fibrinolítica (Figura 2). Esta aparece como una respuesta bifásica del peritoneo al trauma, postulándose que la reducción temprana de la actividad fibrinolítica -6 a 12 horas de la injuria- se debe a una reducción de los niveles del factor activador del plasminógeno, aunque la disminución de la capacidad fibrinolítica en el tiempo se debe en parte a un aumento de los factores inhibidores del plasminógeno 1 y 2⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Ince y colaboradores confirmaron este postulado afirmando además que la producción y liberación de los factores inhibidores del plasminógeno tipo 1 y 2 es un factor clave en la disminución de la capacidad fibrinolítica peritoneal⁽⁵⁷⁾. La producción de los factores inhibidores del plasminógeno tipo 1 y 2 parecen ser mediadas directamente por las citoquinas inflamatorias. Tales citoquinas están presentes en alta concentra-

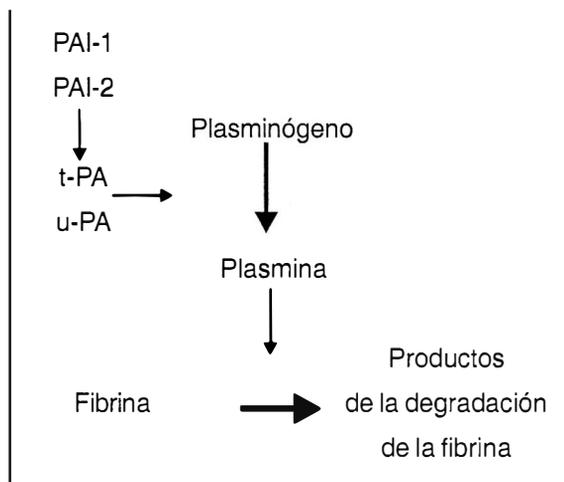
ción en el líquido peritoneal después de la lesión. Se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral (FNT- α) y las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), estimulan la producción de los factores inhibidores del plasminógeno por las células mesoteliales^(68, 69).

Los modelos de peritonitis utilizados en este estudio tienen relevancia en el estudio de la patogénesis y tratamiento de las adherencias peritoneales^(29, 55), siendo éstos ampliamente reconocidos por la literatura.

Durante la última década ha surgido el ácido hialurónico (AH) como agente destinado a la prevención o disminución de la formación de las adherencias intraperitoneales postoperatorias⁽²⁹⁻³⁴⁾. Se trata de un polisacárido de alto peso molecular, biocompatible y no tóxico que se encuentra en la matriz extracelular de los tejidos conectivos de todos los vertebrados. Se encuentra en forma de sal sódica, comportándose como un fluido altamente viscoso de propiedades lubricantes. Cumple además un rol importante en numerosas funciones fisiológicas entre las que se incluyen protección celular y mantenimiento de la integridad estructural de los tejidos entre otras, jugando además un papel fundamental en la cicatrización⁽⁷⁰⁾.

En su experiencia, Burns y colaboradores probaron la respuesta adherencial en peritonitis física

Figura 2. Actividad fibrinolítica del peritoneo



frente a diferentes concentraciones de ácido hialurónico, encontrando que la solución al 0.4% es la más efectiva⁽²⁹⁾.

En nuestro estudio, en los animales tratados con ácido hialurónico se desarrolló menor número de adherencias, y la severidad de las mismas, medida en grados, fue menor. Como se desprende del análisis de los resultados, predominan en las ratas tratadas con ácido hialurónico las adherencias con un score < grado 2. Las adherencias Grado 3 y Grado 4, fibrosas, han sido asociadas clínicamente a las complicaciones relacionadas con la formación de adherencias.

Los mecanismos por los cuales AH controla la formación de adherencias intraperitoneales son múltiples, complejos y no están del todo aclarados. Tiene actividad biológica documentada incluyendo un rol regulador en la inflamación y en la proliferación celular.

El AH es capaz de inhibir la liberación de proteasas de los leucocitos peritoneales y de los radicales libres de oxígeno de los macrófagos, así como su neutralización de estas sustancias agresivas para los tejidos. Además promueve la fagocitosis a través de un aumento de la función macrofágica y de la liberación de citoquinas. Por sí mismo es capaz de activar la plasmina y tiene un efecto fibrinolítico. Este último se da forma directa al favorecer la liberación de factor activador del plasminógeno por las células mesoteliales y de forma indirecta actuando sobre la liberación de Interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) por los macrófagos peritoneales. En presencia de AH se ha demostrado un aumento de la respuesta fibrinolítica de las células mesoteliales expuestas al FNT-a, aunque su mecanismo es desconocido^(34, 37, 71)

En la fase proliferativa de la cicatrización, el AH aumenta la tasa de proliferación de las células mesoteliales. Sus efectos se traducen en síntesis de la matriz extracelular y además parece actuar modulando los efectos de factores de crecimiento, estimulando la expresión de receptores

de superficie o la proliferación celular en forma directa, efectos mediados por receptores CD44 presentes en las células mesoteliales. La unión del AH al CD44 juega un rol crucial en las interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular y en la traducción de señales. Parecería ser que el AH aumenta la tasa de proliferación de las células mesoteliales a través de la vía del receptor CD44, por estimulación directa de la proliferación o por bloqueo de las vías de inhibición de la proliferación⁽⁷²⁾. Reijnen⁽⁷²⁾ y colaboradores demostraron en cultivos in vitro que el agregado de AH dentro de las 24 horas de ocurrida la injuria peritoneal, evita los efectos deletéreos de los productos inflamatorios (FNT-a) y bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) sobre las células mesoteliales, aumentando además su tasa de proliferación. Estos autores han sugerido que las concentraciones altas de FNT-a y LPS tienen un efecto tóxico directo y que el mecanismo de acción del AH no se basa en la protección células sino en una estimulación directa de la proliferación de las células mesoteliales⁽⁷²⁾.

Se ha postulado un efecto de flotación sobre los órganos intraperitoneales por el cual el AH disminuye la formación de adherencias. El AH circula y se absorbe dentro de las 24 horas de instilado en el peritoneo en forma similar al líquido peritoneal. Además, la utilización del mismo volumen de suero fisiológico en el grupo control no ha tenido influencia en la formación de adherencias. Sin embargo, estos hechos no necesariamente refutan este mecanismo protector ya que el AH y el suero fisiológico tienen diferentes viscosidades y forma de absorción en la cavidad abdominal⁽³⁴⁾.

La fibrina tiene la capacidad de secuestrar las bacterias e impedir su fagocitosis permitiendo la formación de abscesos una vez que ésta se organiza como tejido cicatrizal. En las peritonitis bacterianas el AH tendría un doble efecto, por un lado fibrinolítico, permitiendo que las bacterias sean fagocitadas, y por otro un efecto antimicrobiano directo⁽⁷³⁾. En nuestro estudio, los animales some-

tidos a peritonitis bacteriana que recibieron tratamiento con ácido hialurónico, presentaron menor número de abscesos intraperitoneales que los del grupo control, lo que podría ser explicado por estos mecanismos.

No se encontraron fallas de sutura en los animales tratados con ácido hialurónico. Aunque son conocidos los efectos deletéreos de la infección intrabdominal en la cicatrización intestinal⁽⁷⁴⁾ se demostró experimentalmente que el ácido hialurónico no afecta la cicatrización de las anastomosis digestivas ni favorece las fugas anastomóticas, cuando éstas se realizan en un ambiente infeccioso en la rata, por un mecanismo directo sobre la cicatrización intestinal, e indirecto probablemente por su efecto sobre la infección⁽⁷⁵⁾.

Los resultados obtenidos luego de 21 días, cuando las adherencias están completamente desarrolladas⁽⁴⁾, indican que el efecto del AH es duradero en el tiempo, ya que si bien actúa tempranamente modulando la inflamación, también interviene en la fase proliferativa y de remodelización de las adherencias, favoreciendo la cicatrización peritoneal con una menor cantidad de tejido conectivo⁽⁷⁵⁾.

Conclusiones

El presente estudio ha demostrado la eficacia del AH en la disminución del número y grado de severidad de adherencias postoperatorias intraperitoneales secundarias a peritonitis bacterianas y físicas en la rata.

En nuestro estudio fue más eficaz para evitar el desarrollo de adherencias en las peritonitis físicas que en las bacterianas, probablemente debido a una diferencia en la magnitud de la lesión peritoneal.

Si bien no evita totalmente la formación de adherencias, limita su desarrollo en cuanto a la severidad de las mismas, encontrándose en ambos grupos una menor frecuencia de adherencias fibrosas -con un score Grado 3 o 4- en los animales tratados con ácido hialurónico, las cuales se

han vinculado desde el punto de vista clínico como causa de las complicaciones postoperatorias. Además, si bien no se analizó estadísticamente su eficacia para disminuir la formación de abscesos secundarios a infecciones intraperitoneales, se desarrollaron un menor número de éstos en los animales tratados con AH.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la ayuda desinteresada de los colaboradores honorarios no médicos, bachilleres Leonardo Toscano, Marcelo Dachi, Juan Cossa, Martín Corbo, Fernando Bonilla y Laura Curi, por su participación activa en el diseño, realización y redacción del presente estudio.

Bibliografía

- (1) Menzies, D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147-53.
- (2) Ellis, H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497.
- (3) Ivarsson, ML; Falk, P.; Holmdahl, L. Response of visceral peritoneum to abdominal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 148-51.
- (4) Menzies, D. Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg Annual* 1992; 24 (Part I): 27-45.
- (5) Barth X et Gruner L. Chirurgie des occlusions aiguës de grele de l'adulte. *Encycl Med Chir (Elsevier-Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif*, 40-430, 1998, 14 p.
- (6) Millat, B.; Guillon, F.; Avila, JM. Occlusions intestinales aiguës de l'adulte. *Editions Techniques-Encycl Med Chir (Paris-France), Gastro-entérologie*, 9-044-A10, 1993, 21 p.
- (7) DeCherney AH. Clinical problem of intraperitoneal post-surgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77, 671-88.
- (8) Spielvogel, K.; Shwayder, J.; Coddington, CC. Surgical management of adhesions, endometriosis and tubal pathology in woman with infertility *Clin. Obstet Gynecol* 2000; 43: 916-28.

- ⁽⁹⁾ Konincks, PR; Kennedy, SH; Barlow, DH. Endometriotic disease: the role of pritonela fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4, 741-51.
- ⁽¹⁰⁾ Pestieau, SR; Marchettini, P.; Stuart, OA; Chang, D.; Sugarbaker. Prevention of intraperitoneal adhesions by intraperitoneal lavage and intraperitoneal 5-Fluoracil: experimental studies. *Int Surg* 2002; 87: 195-200.
- ⁽¹¹⁾ Stebb, G; Wang, YZ; Siegrist, B.; O'Leary, JP. Infections within the peritoneal Cavity: A historical perspective. *Am Surg* 2000; 66; 2: 98-104.
- ⁽¹²⁾ Carson, HW: the evolution of the modern treatment of septic peritonitis. *Lancet* 1923; 2: 1035-7.
- ⁽¹³⁾ Wiseman, DM: Adhesion prevention: Past the future. *Peritoneal Surg* 1998; VII; 39: 1-38.
- ⁽¹⁴⁾ Kuhn, F. Die Zuckerbehandlung der Bauchfellentzündung. Peritonitis behandlung auf biologisches Grundloge. *Arch F Klin Chir* 1911; 96: 759-814.
- ⁽¹⁵⁾ Pratt, D. Oclusión intestinal por brida. *Bol Soc Cir Uruguay* 1932; 3: 41-3.
- ⁽¹⁶⁾ Piquinela, JA. La operación de Noble. *Bol Soc Cir Uruguay* 1955; 26, 3: 364-83.
- ⁽¹⁷⁾ Piquinela, JA. Oclusión intestinal por adherencias- Operación de Noble. *Bol Soc Cir Uruguay* 1955; 26, 2: 163-77.
- ⁽¹⁸⁾ Yodice, A. El gran epiplón, órgano inútil y perjudicial para el enfermo y el cirujano, *Día Med. Urug.*; 1962; 29 (351): 4171.
- ⁽¹⁹⁾ Adhesion Study Group: Reduction of posoperative pelvic adhesions with 32% dextran 70: A prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 1983; 40: 612-9.
- ⁽²⁰⁾ Glucksman, DL; Warren, WD. The effect of topically applied corticosteroids in the prevention of peritoneal adhesions. An experimental aproach with a review of the literature. *Surgery* 1966; 60: 352.
- ⁽²¹⁾ Diamond, MP; Linsky, CB; Cunningham, T.; Kamp, L.; Pines, E.; DeCheney, AH, et al. Synergist effects of INTERCEED(TC7) and heparin in reducing adhesions formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389-94.
- ⁽²²⁾ Doody, KJ; Dunn, RC; Buttram, VC: Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhjesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989; 51: 509.
- ⁽²³⁾ Boys, F. The prophylaxis of peritoneal adhesions. A review of the literature. *Surgery* 1942; 11: 118-68.
- ⁽²⁴⁾ Christen, D.; Buchmann, P. Peritoneal adhesions after laparotomy: prophylactic measures. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 283-6.
- ⁽²⁵⁾ Damario, MA; Rock, JA. Methods to prevent postoperative adhesion formation in gynecologic surgery. *J Gynecol Technol* 1995; 1: 77-88.
- ⁽²⁶⁾ Jorgensen, JO; Lalak, NJ; Hunt, DRI. Laparoscopy associated with a lower rate of postoperative adhesions thanlaparatomy? A comparative study in the rabbit. *Aus N Z J Surg* 1995; 65, 5: 342-4.
- ⁽²⁷⁾ Luciano, AA. Laparotomy versus laparoscopy. *Prog Clin Biol Res* 1990; 358: 35-44.
- ⁽²⁸⁾ Duron, JJ.; Hay, JM.; Msika, S.; Gaschard, D.; Domerque, J.; Gaignant, A, et al. Prevalence and mechanisms of small intestinal obstruction following laparoscopic abdominal surgery: a retrospective multicenter study. *Frenc Association for Surgical Research. Arch Surg* 2000; 135: 208-12.
- ⁽²⁹⁾ Burns, JW.; Skinner, K.; Colt, J.; Sheidlin, A.; Bronson, R.; Yaacobi, Y.; Goldberg, EP: Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with Hyaluronic acid solutions. *J Surg Res* 1995; 59: 644-52.
- ⁽³⁰⁾ Shushan, A.; Mor-Yosef, S.; Avgar, A.; Laufer, N: Hyaluronic acid for preventing experimental posoperative intraperitoneal adhesions. *J Reprod Med* 1994; 39: 398-402.
- ⁽³¹⁾ Sawaa, T.; Hasewaga, K.; Tsukada, K.; Kawakami, S.: Adhesions preventive effect of hyaluronic acid after intraperitoneal surgery in mice. *Hum Reprod* 1999; 14: 1470-2.
- ⁽³²⁾ Goldberg, EP; Burns, JW.; Yaacobi, Y.: Prevention of posoperative adhesions by precoating tissues with dilute sodium hyaluronate solutions. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381: 191-204.
- ⁽³³⁾ Urman, B.; Gomel V.: Effect of Hyaluronic Acid on posoperative intraperitoneal adhesios formation and reformation in the rat model. *Fertil Steril* 1991; 56 (3): 568-70.
- ⁽³⁴⁾ Reijnen, MM.; Meis, JF.; Postma, VA.; Van Goor, H.: Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a Hyaluronic Acid solution in a rat peritonitis model. *Arch Surg* 199; 134: 997-1001.
- ⁽³⁵⁾ Lesina, E.; Delgado, F.; Criado, FJ.; Miraglia, D.; Martínez, J. Papel de las superficies desperitonizadas en la formación de adherencias. Conducta en tales casos. Ensayo de un tratamiento profiláctico antiadherencial. *Cir. Uruguay* 1972 42: 144-7.
- ⁽³⁶⁾ Lesina, E.; Pardo, HF.; Miraglia, D.; Pressa, C.; Criado, FJ. Estudio acerca de efectuar un tratamiento combinado pre, per y posoperatorio de la profilaxis de las adherencias peritoneales. *Cir Uruguay* 1973 43: 337-42.
- ⁽³⁷⁾ Kramer, K.; Senninger, N.; Herbst, H.; Probst, W. Effective prevention of adhesions with hyaluran. *Arch Surg* 2002, 137: 278-82.
- ⁽³⁸⁾ 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: 335-9.

- ⁽³⁹⁾ Gateño, NJ. Efecto de las mallas protésicas intraperitoneales sobre suturas digestivas: estudio controlado, pareado, randomizado. *Cir Uruguay* 1991; 61: 135-7.
- ⁽⁴⁰⁾ Fernández Naone, GA.; Andreoli, G.; Mayol, AL.; Riveiro, MC.; Crestanello, JA.; Estrugo, RL. Mallas intraperitoneales y adherencias: estudio comparativo polipropileno vs. Poliglactina 910. *Cir Uruguay* 1991; 61: 138-9.
- ⁽⁴¹⁾ Fernández Naone, GA.; Andreoli, G.; Peliccion, R.; Mayol, AL.; Crestanello, JA. Reacción biológica adherencial a las mallas protésicas intraperitoneales: estudio prospectivo en el perro. *Cir Uruguay* 1995; 65: 32-4.
- ⁽⁴²⁾ Weibel, MA.; Majno, G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345-53.
- ⁽⁴³⁾ Menzies, D.; Ellis, H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60-3.
- ⁽⁴⁴⁾ Vick, RM. Statistics of acute intestinal obstruction. *Br Med J* 1932; 2: 546-8.
- ⁽⁴⁵⁾ Bevan, PG. Adhesive Obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66: 164-9.
- ⁽⁴⁶⁾ Stewart, RM.; Page, CP.; Brender J.; Schwesinger, W.; Eisenhut, D. The incidence and risk of postoperative small bowel obstructions: a cohort study. *Am J Surg* 1987; 154: 643-7.
- ⁽⁴⁷⁾ Ellis, H.; Moran, BJ.; Thompson, JN.; Parker, MC.; Wilson, MS.; Menzies, D et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353 (9163): 1476-80.
- ⁽⁴⁸⁾ Hofstetter, SR. Acute adhesive obstruction of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:141.
- ⁽⁴⁹⁾ Bizer, LS.; Delaney, HM.; Gerut, A. Observations on recurrent intestinal obstruction and modern non operative management *Dig Surg* 1986; 3: 229.
- ⁽⁵⁰⁾ Beck, DE.; Opelka, FG.; Bayley, HR.; Rauh, SM.; Pashos, CL. Incidence of small bowel obstruction and adhesiolysis after open colorectal and general surgery. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 297-306.
- ⁽⁵¹⁾ Van Goor. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during an adhesiotomy. *Br J Surg* 200; 87: 467-71.
- ⁽⁵²⁾ Sulaiman, H.; Gabella, G.; Davis, C.; Mutsaers; Boulos, P.; Laurent, GJ.; Herrick, S. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001; 234, 2, 256-61.
- ⁽⁵³⁾ Ray, NF.; Larsen, JW.; Stillman, Rj.; Economic impact of hospitalizationz for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-6.
- ⁽⁵⁴⁾ Ray, NF.; Denton, WG.; Tanner, M.; Henderson, SC.; Perry, S. Abdominal adhesiolysis: impatient care and d expenditures in the Unites States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 196; 1: 1-9.
- ⁽⁵⁵⁾ Witcherman, KA.; Baue, AE.; Chudry, III.; Sepsis and septic shock- A rewiw of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 189-201.
- ⁽⁵⁶⁾ Hellebrekers, BW.; Trimbos-Kemper, TC.; Trimbos, JB.; Emeis, JJ.; Kooistra, T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fert Ster* 2000 74; 2: 203-12.
- ⁽⁵⁷⁾ Ince, A.; Eroglu, A.; Tarhan, O.; Bulbul, M.; Peritoneal Fibrinolytic activity in peritonitis. *Am J Surg* 2002; 183 (1): 67-9.
- ⁽⁵⁸⁾ di Zerega, GS. Biochemical events in peritoneal tissue repari. *Eur J Surg* 1997 163 (Suppl): 1016.
- ⁽⁵⁹⁾ Harwell, SW. The mechanics of healing in human wounds. Springfield (IL): Thomas, 1955. 109 p.
- ⁽⁶⁰⁾ Von Benzer, H.; Blumel, G.; Piza, F. Uber Zusammenhänge zwischen Fibrinolyse und intraperitoneal Adhäsionen. *Wien Klin Wochenschr* 1963; 75:881-8.
- ⁽⁶¹⁾ Gervin, AS.; Puckett, CL.; Silver, D. Serosal hypofibrinolysis, a cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973; 125: 80-8.
- ⁽⁶²⁾ Myhre-Jensen, O.; Larsen, SB.; Astrup, T. Fibrinolytic activity in serosal and synovial membranes. *Arch Pathol* 1969; 88: 623-30.
- ⁽⁶³⁾ Thompson, JN.; Paterson-Brown, S.; Harbourne, T.; Whawell, SA.; Kaodiki, E.; Dudley, HAF. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 198; 76: 382-4.
- ⁽⁶⁴⁾ Vipond, MN.; Whawell, SA.; Thompson, JN.; Dudley, HAF. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335: 1120-2.
- ⁽⁶⁵⁾ Scott-Coombes, DM.; Whawel, SA.; Vipond, MN.; Thompson, JN. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 414-7.
- ⁽⁶⁶⁾ Bakkum, EA.; Emeis, JJ.; Dalmeijer, RAJ, van Blitterswijk, CA.; Trimbos, JB.; Trimbos-Kemper, TCM. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesion formation after surgical trauma in the rat model. *Fertil Steril* 1996; 66: 1018-22.
- ⁽⁶⁷⁾ Whawell, SA.; Vipond, MN.; Scott-Coombes, DM.; Thompson, JN. Plasminogen activator inhibitor 2 reduces peritoneal fibrinolytic activity in inflammation. *Br J Surg* 1993; 80: 107-9.
- ⁽⁶⁸⁾ Tsukada, K.; Kaoth, H.; Shiojima, M.; Suzuki, T.; Takenoshita, S.; Hagamachi, Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after surgery. *Eur J Surg* 1993; 159: 475-9.
- ⁽⁶⁹⁾ Kaidi, AA.; Gurchumelidze, T.; Nazzal, M.; Figert, P.; Vanterpool, C.; Silva, Y. Tumor necrosis factor-alpha: a

marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1996; 58: 516-8.

- ⁽⁷⁰⁾ Fraser, JRE.; Laurent, TC.; Laurent, UBG. Hyaluran: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997; 242: 27-33.
- ⁽⁷¹⁾ Reijnen, M.; van Goor, H.; Falk, P.; Hedgren, M.; Holdman, L. Sodium Hyaluronate increases the fibrinolytic response of Human mesothelial cell exposed to tumor necrosis factor alpha. *Arch Surg* 2001; 3: 291-6.
- ⁽⁷²⁾ Reijnen, M.; Falk, P.; van Goor, H.; Holmdahl, L. the antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertil Steril* 2000; 74 (1): 146-51.

- ⁽⁷³⁾ Reijnen, M.; de Man, BM.; Postma, VA.; Meis, JFG.; van Goor, H. Hyaluronic acid based agents do not affect anastomotic strength in the rat colon. in either the presence or absence of bacterial peritonitis. *Br J Surg* 2000; 87: 1222-8.
- ⁽⁷⁴⁾ Ahrendt, GM.; Gardner, K.; Barbul, A.: Loos of colonic structural collagen impairs healing during intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1994, 129: 1179-83.
- ⁽⁷⁵⁾ Adzick, NS.; Longacker, M.: Scarless fetal healing: therapeutic implications. *Ann Surg* 1992: 215: 3-7.