

Prevención de adherencias peritoneales a las prótesis intraperitoneales. Estudio experimental en cerdos

Juan A. Martín-Cartes, Salvador Morales-Conde, Juan M. Suárez-Grau, Manuel Bustos-Jiménez, Hisnard Cadet-Dussort, María Socas-Maciás, Francisco López-Bernal, José M. Álamo-Martínez, Juan D. Tutosaus-Gómez y Salvador Morales-Méndez

Servicio de Cirugía General. Unidad de Cirugía Laparoscópica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Resumen

Introducción. El objetivo de este estudio es investigar el efecto de la cola de fibrina y del gel de hialuronidasa en la prevención de adherencias peritoneales a las prótesis intraperitoneales.

Material y método. En este estudio hemos utilizado 20 cerdos, divididos en 2 grupos: en todos los animales se procedió a colocar implantes de 4 × 4 cm: 2 de malla de polipropileno en una posición más cefálica, y otros dos de politetrafluoroetileno (Dualmesh® Plus Corduroy) en una posición más caudal. Los implantes situados en el lado derecho del animal se impregnaron de inhibidores de la producción de adherencias (en 10 animales se utilizó cola de fibrina, serie A, y en otros 10 se utilizó gel de hialuronidasa, serie B). Despues de 5 semanas, se procedió al sacrificio de los animales y se evaluaron los resultados (cantidad y calidad de las adherencias formadas, así como datos histológicos de integración de las prótesis, como mesotelización infiltración por fibroblastos, vasos neoformados, etc.).

Resultados. Al cabo de 5 semanas se apreciaba que los implantes impregnados de sustancias inhibidoras de la producción de adherencias presentaban menos adherencias, éstas (cuando existían) eran más laxas, e incluso en muchos casos los implantes estaban perfectamente peritonizados. La integración de las prótesis no estaba afectada por la presencia de los inhibidores.

Conclusiones. La formación de adherencias puede disminuirse tras la cirugía abdominal. La disminución conseguida es mayor en la cantidad que en la con-

sistencia de adherencias. Los resultados son algo mejores en la serie en la que se utilizó hialuronidasa que en la que se utilizó cola de fibrina. La hialuronidasa tiene la ventaja de tener un menor coste.

Palabras clave: Adherencias. Hernioplastia laparoscópica. Hernia ventral.

PREVENTION OF PERITONEAL ADHESIONS TO INTRAPERITONEAL PROSTHESES. AN EXPERIMENTAL STUDY IN PIGS

Introduction. The aim of this study was to investigate the effect of fibrin glue and hyaluronidase gel on the prevention of postoperative peritoneal adhesions to intraperitoneal prostheses.

Material and method. Twenty pigs, divided in two groups, were included. In all animals, four implants (4 × 4 cm) were placed: two polypropylene mesh implants were placed in an upper location and two polytetrafluoroethylene (PTFE) implants (Dualmesh Plus Corduroy) were placed in a lower position. Implants located in the right side of the animals were painted with fibrin glue (group A, n = 10) or with hyaluronidase gel (group B, n = 10). After 5 weeks, the animals were sacrificed and the results (number and grade of intraperitoneal adhesions, histological data on prosthesis integration, such as mesothelialization, fibroblast infiltration, vessel neoformation, etc.) were evaluated.

Results. Intraperitoneal adhesions decreased in implants painted with fibrin glue and hyaluronidase gel compared with untreated implants. When right-sided adhesions formed, they were looser and in many animals, the implants were completely peritonized. Integration of the prostheses was not affected by either fibrin glue or hyaluronidase gel.

Conclusions. Adhesion formation can be reduced after abdominal surgery. The reduction achieved in this study was greater in the quantity than in the consistency of the adhesions. The results with hyaluroni-

Correspondencia: Dr. J.A. Martín Cartes.
Servicio de Cirugía General. Unidad de Cirugía Laparoscópica.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
Baños, 76. 41002 Sevilla. España.
Correo electrónico: jumarcar@telefonica.net

Manuscrito recibido el 11-4-2006 y aceptado el 1-6-2006.

dase gel were moderately superior to those obtained with fibrin glue. Hyaluronidase gel has the advantage of being inexpensive.

Key words: Peritoneal adhesions. Laparoscopic hernioplasty. Ventral hernia

Introducción

Con la aparición de la cirugía laparoscópica, y la aplicación de esta vía de abordaje para el tratamiento quirúrgico de las hernias ventrales, hemos asistido a un cambio en la mentalidad de los cirujanos. Antes de la aparición de esta cirugía se había tratado de evitar a toda costa dejar materiales extraños en contacto directo con las vísceras intraabdominales, para evitar la aparición de los denominados síndromes adherenciales.

La cirugía laparoscópica ha dado lugar a la aparición de técnicas quirúrgicas basadas en la colocación intraperitoneal de las prótesis, lo que, a su vez, ha propiciado la evolución de los materiales en los que se busca una mejor tolerancia, así como una menor morbilidad¹ (adherencias, fistulas, etc.).

Por ello, este estudio no sólo sirve para ver el comportamiento intraperitoneal de estos materiales de prótesis y de su capacidad generadora de adherencias, sino también es un instrumento para tratar el modo de actuar en este género de adherencias y disminuirlo.

Entre las muchas sustancias utilizadas en los trabajos experimentales sobre prevención de adherencias está la cola de fibrina²⁻⁸ y el gel de hialuronidasa⁹.

En este estudio experimental se practicó una primera intervención en la que simularíamos una laparoscopia, en el curso de la cual se colocaría a los animales, de modo intraperitoneal, una serie de fragmentos de materiales de prótesis, tratados en unos casos con cola de fibrina (Tissucol® Duo 5,0) o gel de hialuronidasa, y en otros casos, sin tratar, con lo que pretendíamos modificar la creación de adherencias intrabdominales a estos biomateriales en cantidad y calidad (consistencia).

Material

Para realizar este estudio hemos utilizado:

– Animales de experimentación: hemos empleado cerdos de raza York, que en la serie definitiva tenían un peso mínimo de 30 kg en la primera intervención.

– Cola de fibrina: está formada por 2 componentes de origen humano; por un lado un concentrado proteico liofilizado, para disolver con solución de aprotinina, y, por el otro, trombina humana liofilizada, para reconstituir con solución de cloruro cálcico. La modalidad de presentación está congelada, y para su utilización sólo es preciso descongelarla, bien en medio ambiente, bien con suero caliente a 37 °C. Se encuentra comercializada desde marzo de 1991 con el nombre de Tissucol® Duo 5,0. Según Waclawiczek⁸, actúa disminuyendo la formación de adherencias postoperatorias, ya que se comporta como una membrana reabsorbible, y aisla el foco inflamatorio; al aportar fibrina, acorta la duración del proceso inflamatorio, y disminuye su intensidad. Impide el roce sobre la superficie peritoneal ya alterada, que actúa como abrasivo de ésta, y por lo tanto aumenta la lesión peritoneal.

– Gel de hialuronidasa: hemos utilizado el preparado de los Laboratorios Almirall Prodesfarma conocido con el nombre comercial de Thiomucose®, con una composición de mucopolisacáridas equivalentes a

13.500 TRU de hialuronidasa por cada envase de 45 g. A dosis iguales este preparado tiene un poder difusor mucho mayor que la hialuronidasa, ya que mientras que la hialuronidasa actúa despolimerizando el ácido hialurónico, el preparado presenta una capacidad de despolimerización en los ácidos condroitinsulfúrico e hialurónico⁹.

– Dispensador/colocador de suturas helicoidales: hemos utilizado el comercializado con el nombre de Protack® por United States Surgical, división de Tyco Healthcare Group LP.

– Mallas de polipropileno previamente recortadas en cuadrados de 4

4 cm y reesterilizadas de acuerdo con el Servicio de Medicina Preventiva de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, que procedían de mallas de Surglylene®.

– Prótesis de polietetrafluoroetileno (PTFE) Dualmesh® Plus Corduroy, recortadas justo antes de la intervención a este tamaño. No pudimos prepararlas del mismo modo que utilizamos con el polipropileno, ya que la impregnación con sales de plata que lleva este tipo de prótesis es fotosensible y se altera con la exposición prolongada a la luz.

Método

En la serie definitiva utilizamos 20 cerdos de raza York, con peso mínimo al entrar en el estudio de 30 kg. En 10 de ellos se utilizó cola de fibrina (serie A) y en los otros 10 animales (serie B), gel de hialuronidasa.

Se aplicó anestesia general, conseguida mediante premedición con ketamina, 20 mg/kg de peso, por vía intramuscular, 30 min antes de la intervención, e inducción de la anestesia con pentotal sódico a razón de 20 mg/kg de peso, por vía endovenosa, en una de las venas del dorso de uno de los pabellones auriculares, la vena se canalizaba con un catéter Abbocath-T® de calibre 14 o 16 para la administración de infusions y medicamentos.

Una vez dormido el animal, se procedió a la intubación endotraqueal, y se conectaba al animal al aparato de anestesia Pulmomat-Draeger, mientras se mantenía la anestesia con isofluorane por inhalación al 1-2% (dependiendo del peso), y fentanest, en función de la necesidad de relajación.

A continuación, y previa impregnación de los implantes con cola de fibrina o gel de hialuronidasa, se procedió a fijarlos mediante suturas helicoidales con el aparato Protack® (fabricado por United States Surgical, división de Tyco Healthcare Group LP) a través de una incisión media infraumbilical y manejándolos con instrumental largo, para evitar rozar tanto el peritoneo parietal como el visceral más de lo estrictamente indispensable, de este modo nos asegurábamos que las adherencias se deberían sólo a la presencia de la prótesis.

En cada animal se colocaron 4 implantes: los 2 en una posición más cefálica eran de malla de polipropileno, y de éstos, el colocado en el lado derecho del animal iba untado de cola de fibrina, mientras que el colocado en el lado izquierdo actuaba de testigo. En una posición algo más caudal se colocaban otros 2 implantes de PTFE (Dualmesh® Plus Corduroy) con los que se había procedido del mismo modo que con los de polipropileno (fig. 1).



Fig. 1. (Serie A) Implante de polipropileno untado de cola de fibrina sin adherencias a las 5 semanas.

Esta disposición se adoptó después de varias pruebas y se basó en el hecho de que la malla de polipropileno tiene más rigidez, y se maneja mejor en la profundidad del campo que la de PTFE, mientras que esta última, al ser menos rígida, la manejábamos algo más en superficie.

El abordaje se planteó así debido a que cuando empezó el estudio no había un equipo laparoscópico experimental adecuado en nuestro centro de trabajo. Entonces estimamos, y seguimos manteniéndolo ahora, que, dado el gran tamaño de los animales, la distancia de la laparotomía a los implantes y entre éstos, asociada a la delicadeza en el manejo, no interferirían en la producción o no de adherencias, y que si existiera algún sesgo en los resultados, éste afectaría por igual a todos los implantes, por lo que no afectaría al resultado final.

A las 5 semanas cada animal fue reintervenido para evaluar la formación o no de adherencias, así como los fenómenos histológicos de integración de las prótesis. Una vez abierta la cavidad abdominal con una incisión media infraumbilical, se examinaba visualmente el interior, y se constataba la existencia o no de adherencias a cada uno de los implantes. Posteriormente se ampliaba la incisión hasta xifoides para una mejor visualización.

Cantidad y calidad de adherencias

La metodología utilizada para pasar a clave numérica los datos referidos a cantidad de adherencias ha sido:

- 0: sin adherencias.
- 1: alguna adherencia aislada.
- 2: adherencias que engloban aproximadamente la mitad de la superficie de la prótesis.
- 3: muchas adherencias que engloban toda o casi toda la prótesis (más de la mitad).

Por su parte, la metodología utilizada con los datos referidos a calidad (consistencia) de las adherencias ha sido:

- 0: sin adherencias.
- 1: adherencias extremadamente lábiles.
- 2: adherencias algo más firmes, pero desmontables mediante disección romana.
- 3: adherencias firmes desmontables sólo mediante instrumentos cortantes.

Datos histológicos

A continuación se procedía a tomar muestras y a sacrificar los animales.

Con las muestras histológicas tomadas en estas reintervenciones, se procedió a determinar:

- El porcentaje de superficie del implante mesotelizada, en una escala de 0 a 100.
- Infiltración del implante por el crecimiento del tejido de granulación, en una escala de 0 a 3.
- Intensidad de los fenómenos inflamatorios desencadenados por la presencia del implante en los tejidos vecinos de la pared, en una escala de 0 a 3.
- Cantidad media de vasos neoformados, células gigantes de cuerpo extraño, macrófagos, granulocitos y linfocitos por campo (se estudian a 20, 3 cortes en cada espécimen, en ambos extremos y en el centro).

Estos datos se han analizado desde el punto de vista estadístico con el programa SPSS 12.0, estudiando la media, la varianza, la desviación típica y el coeficiente de variación de Fisher, realizando por último el test de Levene.

Resultados

Hemos encontrado una disminución estadísticamente significativa de las adherencias ($p < 0,05$), avalada por todas las magnitudes estadísticas estudiadas, en los im-



Fig. 2 (Serie A) Implante de politetrafluoroetileno tratado con cola de fibrina sin adherencias a las 5 semanas.



Fig. 3 (Serie B) Implante de polipropileno untado de gel de hialuronidasa sin adherencias a las 5 semanas.



Fig. 4. (Serie B) Implantes de politetrafluoroetileno y polipropileno tratados con gel de hialuronidasa, sin adherencias a las 5 semanas.

plantes untados tanto con cola de fibrina como con gel de hialuronidasa, sobre todo con este último, disminución que es mayor en cuanto a cantidad que en cuanto a calidad (consistencia), sobre todo en el caso del polipropileno (figs. 2 y 3).

TABLA 1. Valores medios de los datos anatomo-patológicos de infiltración por tejido de granulación de los implantes de la serie A (cola de fibrina)

	V. sanguín.	I extraídos	Macrófagos	Fibroblastos	Linfocitos	Granulocitos
Implante 1	9	5	50	50	28	5
	8	9	42	50	14	3
	17	10	18	50	13	2
Implante 2	27	5	50	50	10	3
	10	8	50	50	8	4
	3	6	50	50	6	3
Implante 3	8	4	45	50	50	19
	8	3	26	50	100	14
	11	9	50	50	50	50
Implante 4	4	4	30	50	42	4
	6	0	8	50	37	11
	4	10	50	50	50	13

TABLA 2. Valores medios de los datos anatomo-patológicos de infiltración por tejido de granulación de los implantes de la serie B (hialuronidasa)

	V. sanguín.	I extraídos	Macrófagos	Fibroblastos	Linfocitos	Granulocitos
Implante 1	11	8	50	50	50	14
	7	16	50	50	15	4
	17	12	50	50	50	7
Implante 2	11	13	50	50	50	13
	15	19	50	50	17	5
	8	13	50	50	15	12
Implante 3	9	3	50	50	50	17
	2	1	50	50	50	23
	15	0	50	50	50	8
Implante 4	5	1	50	50	5	21
	15	2	50	50	50	10
	1	9	50	50	23	0

Observamos una diferencia en la distribución de las adherencias entre los implantes de mallas de polipropileno y los implantes de láminas de Dualmesh® Plus, consistente en que en el caso del polipropileno las adherencias se distribuyen por toda la superficie de un modo más o menos uniforme, mientras que en las láminas de Dualmesh® Plus tienden a estar localizadas en la periferia. Este hecho lo hemos apreciado tanto en los implantes untados como en aquellos sin untar.

También hemos podido observar que los implantes presentan una retracción, que en el caso del PTFE llega a ser muy importante (hasta un 70-80% de pérdida de superficie), sin que se aprecie influencia derivada del tratamiento con cola de fibrina o gel de hialuronidasa.

De los estudios histológicos que hemos realizado tampoco se desprende ninguna interferencia de la cola de fibrina o del gel de hialuronidasa con los procesos de integración con los tejidos de la pared abdominal. Los recuentos de vasos sanguíneos y las células de cuerpo extraño por campo mantenían valores de 10-15 para el polipropileno y 4-6 para el PTFE, valores considerados normales. Los recuentos de fibroblastos, macrófagos, linfocitos y granulocitos nos daban valores de 45-50 por campo, también dentro de parámetros normales (tablas 1 y 2).

En los implantes impregnados de inhibidor los porcentajes de superficie peritonizada eran mayores (tablas 3 y 4).

TABLA 3. Porcentaje de superficie peritonizada en cada implante de la serie A (cola de fibrina)

	Implante 1	Implante 2	Implante 3	Implante 4
Animal 1	20	0	50	0
Animal 2	50	0	30	30
Animal 3	0	70	100	25
Animal 4	20	0	25	50
Animal 5	0	25	80	90
Animal 6	40	40	100	100
Animal 7	25	60	0	0
Animal 8	50	25	50	0
Animal 9	80	0	100	100
Animal 10	50	0	100	75

TABLA 4. Porcentaje de superficie peritonizada en cada implante de la serie B (gel de hialuronidasa)

	Implante 1	Implante 2	Implante 3	Implante 4
Animal 1	70	0	70	0
Animal 2	80	70	100	20
Animal 3	0	30	100	100
Animal 4	0	0	100	100
Animal 5	20	0	100	40
Animal 6	50	20	100	100
Animal 7	0	20	100	100
Animal 8	20	0	25	0
Animal 9	0	0	20	50
Animal 10	0	0	60	30

Discusión

Hoy día estamos aún lejos de haber encontrado el agente ideal que prevenga la formación de adherencias; hasta ahora se han hecho estudios en los que se ha demostrado que se puede reducir la formación de adherencias, pero no prevenirlas enteramente.

El proceso de formación de adherencias suele responder a la necesidad para el organismo de bloquear y aislar un agente agresor (cuerpo extraño, foco infeccioso, etc.). El fin natural del proceso debería ser en la mayoría de los casos la restitutio ad integrum.

La cirugía laparoscópica ha hecho posible la introducción de nuevas técnicas para la reparación de los defectos de la pared abdominal, y evitar por otra parte el amplio grado de traumatismo tisular que suponía a veces la cirugía convencional, ya que ésta obligaba a amplias disecciones para exponer los distintos planos, drenajes, estancias hospitalarias prolongadas. Esto se ha producido a cambio de aceptar algo que los cirujanos habíamos rehuído desde siempre: dejar las prótesis en el interior de la cavidad abdominal. Nosotros, en la medida de nuestras posibilidades, hemos tratado de simular el abordaje laparoscópico sustituyendo las limitaciones de nuestro medio.

Este cambio en la estrategia quirúrgica ha traído como consecuencia un aumento del número de trabajos encaminados a estudiar la formación de adherencias, así como la integración en la pared abdominal de los distintos materiales colocados intraperitonealmente¹⁰⁻¹⁴.

Los estudios sobre materiales que hemos revisado¹⁵⁻²¹ están de acuerdo en que una de las características más importantes de estos materiales es la porosidad, que interviene en el comportamiento del material, tanto en la faceta de integración material-tejido receptor de la pared abdominal, como en la faceta de la formación de adherencias a las vísceras intraperitoneales. Todos estos autores ponen de manifiesto la relación evidente entre la mayor porosidad de un material y el mayor número y firmeza de las adherencias intraperitoneales. Así, la malla de polipropileno permite una formación rápida y desordenada del tejido cicatrizal entre los intersticios de su malla. Esta formación rápida es la que impide la aparición de un recubrimiento peritoneal que tapice la malla, ya que se produce una fijación de las vísceras, y sobre todo del epíplón mayor a la zona lesionada de la pared abdominal antes de que se haya podido crear ese revestimiento.

Por el contrario, las prótesis laminares, como las derivadas del PTFE^{15-18,22}, muestran menor tendencia a la formación de adherencias firmes, ya que la integración es más lenta.

La lentitud de integración se debe a que, dado el pequeño tamaño de los intersticios, en una primera fase, sólo permiten la invasión por determinados tipos de fibroblastos, lo cual dificulta la formación de tejido fibroso en el interior de este tipo de prótesis.

Podría echarse en falta el estudio de materiales protésicos de aparición reciente, tanto laminares como compuestos, pero hemos de tener en cuenta que no existían cuando se diseñó y comenzó este estudio, por lo que hubiéramos tenido que replantearlo cada vez que ha ido apareciendo un material nuevo.

A lo largo de este estudio hemos observado que nos resultan más fáciles de impregnar de cola de fibrina los implantes de polipropileno que los de Dualmesh® Plus Corduroy. Ello se debe a la carencia de irregularidades en la cara de esta prótesis destinada a estar en contacto con las vísceras. La dificultad estriba en conseguir que la cola de fibrina permanezca adherida al implante.

En el caso de la malla de polipropileno, la misma estructura reticular favorecía la adhesión de la cola de fibrina, aunque ello nos obligaba a eliminar manualmente del modo más completo posible las pequeñas cantidades de cola de fibrina que afloraban por la cara parietal del implante, en un intento de conseguir que la cola de fibrina impregnara tan sólo una cara.

La aplicación de la cola de fibrina como inhibidor de la génesis de adherencias en la cirugía laparoscópica de las hernias ventrales estará condicionada al desarrollo de presentaciones más viscosas y adherentes, que faciliten una aplicación en posición antigravitatoria. Ya hemos expuesto que una de las modificaciones que hubimos de hacer en la fase previa de este estudio fue la de impregnar las prótesis con la cola de fibrina antes de su colocación, normalmente antes de comenzar la intervención. Este problema no lo presentaba el gel de hialuronidas.

En relación con lo que acabamos de exponer, pensamos que sería de utilidad que los aplicadores para cirugía laparoscópica estuvieran provistos de un orificio de salida lateral, en vez de terminal. Con ello se podría, al mismo tiempo, cumplir una función de espátula, que favorecería la aplicación.

Interpretamos que la mayor disminución de la "cantidad de adherencias" en los implantes de polipropileno se debe a que el punto de partida de este material, en cuanto a génesis de adherencias, era más alto. Por otra parte, el Dualmesh® Plus Corduroy está diseñado para producir menos adherencias.

Se ha apreciado una disminución tanto de la cantidad como de la "calidad" o "consistencia" de las adherencias, aunque esta última aparece más marcada. No se observaron alteraciones macroscópicas en la integración con los tejidos de la pared abdominal derivadas de la presencia de la cola de fibrina.

El proceso de formación de adherencias es un proceso de una gran complejidad, cuyos pasos no se han desentrañado totalmente. Es por ello que todavía en la actualidad hay mucho de empirismo en este tipo de estudios, pero los resultados publicados recientemente hacen concebir esperanzas de que a medio plazo se pueda llegar a controlar este proceso, estimulándolo o inhibiéndolo según convenga a las necesidades del caso.

Otra consecuencia podría ser el hecho de recuperar, para uso intraabdominal en la cirugía reconstructiva de la pared abdominal, una serie de materiales desaconsejados en la actualidad por la gran cantidad de adherencias que provocan.

La disminución de la calidad y la cantidad de adherencias peritoneales debe traducirse en una disminución de las complicaciones de los síndromes adherenciales, su morbilidad y sus costes económicos.

Respecto a la cola de fibrina, el gel de hialuronida tiene la ventaja de ser más económico.

Por último, cabe destacar la nueva aplicación clínica de la cola de fibrina, a primera vista un tanto paradójica, pero que puede tener una gran trascendencia desde el punto de vista económico y sanitario.

Bibliografía

1. Tetik C, Arregui ME, Dulucq JL, Fitzgibbons RJ, Franklin ME, Mc-Kernan JB. Complications and recurrences associated with laparoscopic repair of groin hernias. A multi-institutional retrospective analysis. *Surg Endosc*. 1994;8:1316-22.
2. Toosie K, Gallego K, Stabile BE, Schaber B, French S, De Virgilio, C. Fibrin glue reduces intraabdominal adhesions to synthetic mesh in a rat ventral hernia model. *Am Surg*. 2000;66:41-6.
3. De Virgilio C, Dubrow T, Sheppard B. Fibrin glue inhibits intra-abdominal adhesion formation. *Arch Surg*. 1990;125:1378-82.
4. Sheppard B, De Virgilio C, Bleiweis M. Inhibition of intraabdominal adhesions: Fibrin glue in a long term model. *Am Surg*. 1983;59:786-90.
5. Chmielewski G, Saxe J, Dulchavsky S. Fibrin glue limits intra-abdominal adhesions formation. *Am Surg*. 1993;58:590-3.
6. Martínez-Ibáñez V. Use of fibrin sealant in the installation of a "zipper device" in the treatment of necrotizing enteritis. Exposición en del Symposium Progress in wound healing and tissue repair using fibrin sealing en el XXXVIth Congress of the European Society for Surgical Research. Santiago de Compostela, Junio 2001. *Eur Surg Res*. 2001;33:99-191.
7. Martínez-Ibáñez V, Lloret Roca J, Abad Calvo P, Acosta Farina D, Boix-Ochoa J. El adhesivo de fibrina (Tissucoil®) en la enteritis necrotizante. Nuevas estrategias quirúrgicas en la cirugía neonatal. *Forum Farma*. 2001;269:49-53.
8. Waclawiczek HW. Fibring sealing in visceral surgery for the prevention and treatment of postoperative complications. Exposición en del Symposium Progress in wound healing and tissue repair using fibrin sealing" en el XXXVIth Congress of the European Society for Surgical Research. Santiago de Compostela, Junio 2001. *Eur Surg Res*. 2001;33:99-191.
9. (Accedido 12 octubre 2005) Disponible en: www.mdxsefh.gpm.es
10. Baptista ML, Bonsack ME, Felemovicius I, Delaney JP. Abdominal adhesions to prosthetic mesh evaluated by laparoscopy and electron microscopy. *J Am Coll Surg*. 2000;190:171-80.
11. Dabrowiecki S, Svanes K, Levken J, Grong K. Tissue reaction to polypropylene mesh a study of oedema, blood flow, and inflammation in the abdominal wall. *Eur Surg Res*. 1991;23:240-9.
12. Morales-Conde S, Cadet I, Tutosaus JD, Carrasco P, Palma F, Morales-Méndez S. Evaluation of mesh incorporation placed intraperitoneally for laparoscopic ventral hernia repair. Experimental model. Comunicación en el VII World Congress of Endoscopic Surgery, Singapur, Junio 2000. *JSLS*. 2000;3:25-175.
13. Morales-Conde S. Manejo de mallas y material de sutura en el tratamiento quirúrgico de las hernias ventrales por vía laparoscópica. Estudio experimental. Tesis Doctoral. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2002.
14. Morales-Méndez S, Morales Conde S, Ponce González JF, Barriga Beltrán R, Gavilán Carrasco F, Fernández Álvarez V. Materiales protésicos en hernia incisional. Estudio experimental y clínico. En: Porrero JL, editor. Cirugía de la pared abdominal. Barcelona: Masson; 1997. p. 257-68.
15. Bellón JM, Buján J, Contreras LA, Hernando A. Integration of biomaterials implanted into abdominal wall: process of scar formation and macrophage response. *Biomaterials*. 1995;16:381-7.
16. Bellón JM, Buján J, Contreras LA, Hernando A, Jurado F. Macrophage response to experimental implantation of polypropylene prosthesis. *Eur Surg Res*. 1994;26:46-53.
17. Bellón JM, Buján J, Contreras LA, Buján J, Carrera-San Martín A, Gimeno MJ, Jurado F. Influencia sobre el proceso cicatrizal de la porosidad de biomateriales protésicos implantados en la pared abdominal. *Cir Esp*. 1996;57:296-302.
18. Bellón JM, Buján J, Contreras LA, Hernando A. Interface formed between visceral peritoneum and experimental polypropylene or polytetrafluoroethylene abdominal wall implants. *J Mat Sci (M-Med)*. 1996;7:331-6.
19. Kaufman Z, Engelberg M, Zager M. Faecal fistula: a late complication of Marlex mesh repair. *Dis Colon Rectum*. 1981;24:543-4.
20. Liakaros T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001;18: 260-73.
21. Wrijland WW, Bonthius F, Sleyerberg EW, Marquet RL, Jaeckel J, Bonjer HJ. Peritoneal adhesions to prosthetic materials: Choice of mesh for incisional hernia repair. *Surg Endosc*. 2000;14:960-3.
22. Murphy JL, Freeman JB, Dionne PG. Comparison of Marlex and Gore-tex to repair abdominal wall defects in the rat. *Can J Surg*. 1989;32:244-7.