

Barreras biológicas contra las adherencias postoperatorias. Estudio experimental

Suylleng Yee, Iván Justo, Barma Cabrera, Leonardo Concepción y Antonio Vargas

Departamento de Cirugía General. Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera. Altahabana. Boyeros. Ciudad de la Habana. Cuba.

Resumen

Introducción. La solución salina fisiológica es la solución universal utilizada en la cirugía abdominal. Se compara su efecto antiadherente con el uso de dextrano, carboximetilcelulosa y estreptocinasa recombinante en un modelo experimental.

Material y método. Se formaron 4 grupos de 10 ratas machos línea Wistar a los que se les inundó la cavidad abdominal: en el grupo I (control) con 20 ml de solución salina fisiológica, en el grupo II con 30.000 U de estreptocinasa, en el grupo III con dextrano y en el grupo IV se cubrió el área ileocecal expuesta con celulosa oxidada regenerada (Interceed®). Se realizó laparotomía media, de 3 cm, exponiendo y frotando durante 5 min el ciego y los 20 cm finales del íleon. Todos los animales fueron sacrificados al séptimo día postoperatorio.

Resultados. Se compararon las adherencias en los 3 grupos con respecto al control y se obtuvo un índice de adherencias asignando una puntuación a cada una de las adherencias encontradas, así como los tests estadísticos del paquete SPSS.

Conclusiones. Si bien en el grupo control no todos los animales formaron adherencias, con el uso de la sustancia fibrinolítica todos desarrollaron adherencias, requiriendo, muchas de ellas, disección cruenta. La barrera biológica tipo membrana usada disminuye la formación de adherencias locales en la zona donde fue aplicada, aunque no en el resto de la cavidad. El dextrano, que ha caído en desuso desde hace años, puede surtir mejores efectos antiadherentes si es utilizado antes de que se produzca la lesión de las superficies expuestas.

Palabras clave: Adherencias postoperatorias. Obstrucción intestinal. Barreras antiadherencias.

BIOLOGICAL BARRIERS TO POSTOPERATIVE ADHESIONS. AN EXPERIMENTAL STUDY

Introduction. Physiologic saline solution is the universal solution used in abdominal surgery. We compared its adhesion preventive effect with that of dextran, carboxymethylcellulose and recombinant streptokinase in an experimental model.

Material and method. Male Wistar rats were divided into 4 groups of 10 rats each. The following solutions (20 ml) were introduced into the abdominal cavity: group I, (control) physiologic saline solution; group II: recombinant streptokinase 30,000 U; group III: dextran; group IV: the exposed ileocecal area was covered with oxidized regenerated cellulose (Interceed®). Medial laparotomy (3 cm) was performed, with exposure and rubbing of the blind-gut and the last 20 cm of the ileum for 5 minutes. All the animals were sacrificed on the seventh day after surgery.

Results. Adhesions in the 3 groups were compared with those in the control group and an adhesion index was obtained by assigning a score to each of the adhesions found and performing the SPSS statistical tests.

Conclusions. Although not all the animals in the control group formed adhesions, with the use of the fibrinolytic substance, all the animals developed adhesions, in many cases requiring surgical dissection. The biological membrane barrier used reduces the formation of local adhesions at the site of injury but not in the rest of the cavity. Dextran, which has fallen into disuse in the last few years, could produce better adhesion preventive effects if used before the lesion in the exposed surfaces is produced.

Key words: Postoperative adhesions. Intestinal obstruction. Anti-adhesion barriers.

Correspondencia: Dra. Suylleng Yee Seuret.
Estrada Palma, 664 e/ Goss y La Sola.
10500 Santos Suárez. 10 de Octubre. Cuba.
Correo electrónico: suylleng@infomed.sld.cu

Manuscrito recibido el 8-9-2003 y aceptado el 11-2-2004.

Introducción

En los últimos años, las publicaciones médicas están colmadas de comunicaciones de experimentos y ensayos clínicos que prueban nuevos métodos de prevención de las adherencias postoperatorias. Solamente en la

National Library of Medicine, hasta marzo del 2003 se encontraron 5.969 citas bibliográficas acerca de las adherencias, de ellas 1.071 dedicadas a su prevención. Este hecho revela tanto el interés de los cirujanos en el tema como el fracaso para encontrar un método eficaz para evitarlas.

Antiinflamatorios, fibrinolíticos, polisacáridos, peptoglucanos, membranas reabsorbibles y no reabsorbibles y otras sustancias disímiles se han utilizado con mayor o menor éxito¹⁻¹⁰, sin que el análisis de la profusa bibliografía publicada nos permita hacer fácilmente la selección del fármaco correcto y del momento adecuado para usarlo.

Una aproximación que trata de ser racional es la de hacer un paralelismo entre el mecanismo de formación de las adherencias y el método de prevención.

Las adherencias se forman a partir del proceso de reparación de una lesión peritoneal; si se evita la lesión no habrá cicatrización ni formación de adherencias, lo que sucede espontáneamente en menos del 10% de las intervenciones quirúrgicas de abdomen y constituye una causa importante de obstrucción intestinal^{11,12}.

En respuesta a la lesión se liberan citocinas, radicales libres, factores de crecimiento y metabolitos del ácido araquidónico que pueden ser interferidos por diversas sustancias:

- Citocinas: interleucinas 4 y 10¹³.
- Radicales libres: azul de metileno¹⁴.
- Factores de crecimiento: octeótrido¹⁵.
- Metabolitos del ácido araquidónico: antiinflamatorios no esteroideos (AINE)¹⁶.

A consecuencia de la extravasación de sangre y factores de la coagulación se forma una malla de fibrina, que puede bloquearse con fibrinolíticos como la estreptocinasa, el factor activador de plasminógeno y la urocinasa.

La respuesta inflamatoria, la fibroplasia, la angiogénesis y la producción de colágeno se han inhibido con:

- Antiinflamatorios: ketorolaco¹⁷, tenoxicam¹⁸, piroxicam¹⁹.
- Fibroplasia: anticuerpos²⁰.
- Angiogénesis: TNP-450²¹.
- Colágeno: halofuginone, inhibidor de la síntesis de colágeno²².

La aposición de superficies cubiertas de fibrina hace que se formen puentes de fibrina entre un tejido y otro y que se adhieran entre sí, lo que ha llevado a crear mecanismos para separar las superficies dañadas, métodos que se conocen con el nombre de barreras.

Las barreras pueden ser biológicas o mecánicas, según se reabsorban o no, y actualmente son los métodos de prevención más utilizados, por lo que decidimos realizar un estudio experimental para comparar su eficacia en la reducción de adherencias con respecto a un grupo control en el que se utilizó solución salina fisiológica, solución universalmente utilizada en los procedimientos quirúrgicos sin efectos antiadherentes reconocidos.

Material y método

El estudio tuvo lugar en la facultad de medicina del Hospital Universitario Dr. Enrique Cabrera del Instituto de Ciencias Médicas

TABLA 1. Cálculo del índice de adherencias

Variable	Puntuación
Número de adherencias	
1-3	1
4-6	2
≥ 7	3
Longitud (cm)	
< 1	1
1-3	2
> 3	3
Anchura (cm)	
≤ 1	1
1-3	2
> 3	3
Grosor (cm)	
0,1-1	1
1,1-2	2
> 2	3
Localización	
Interosas	1
Epiplón	2
Pared	3
Disección	
Roma	1
Cruenta	2
Bloque de asas	
Ausente	1
Presente	2

Índice de adherencias

de la Universidad de la Habana, Cuba. Se utilizaron 40 ratas Wistar macho cuyo peso se encontraba entre los 250 y 400 g procedentes de la División de Roedores Gnotobióticos del Centro Nacional de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Las condiciones de alojamiento fueron las siguientes: cajas modelo T3 con bagazo estéril y protegidas con tapa de rejillas de acero inoxidable cubiertas con papel de filtro, a una temperatura ambiente de 17-22 °C, un ciclo de 12 h luz-oscuridad y alimentadas con concentrado EMO 2001, fabricado por CENPALAB.

Según las barreras biológicas y las soluciones utilizadas se formaron los siguientes grupos:

- Grupo I (control): solución salina al 0,9%.
- Grupo II: estreptocinasa recombinante, bolo de 750.000 U disueltas en 500 ml de solución salina al 0,9%.
- Grupo III: dextrano en solución al 32%.
- Grupo IV: Interceed® (TC7). Segmentos de 3 × 4 pulgadas.

Método anestésico

Se administró una inyección intramuscular con una mezcla de:

- Ketamina (bolos de 50 mg/1 ml) a dosis de 75 mg/kg.
- Atropina (ampollas de 0,5 mg/2 ml) a dosis de 0,01 mg/kg.
- Diazepam (ampollas de 10 mg/2 ml) a dosis de 0,25 mg/kg.

Método de punción abdominal

Se puncionó la cavidad peritoneal en el cuadrante superior izquierdo inundando la cavidad y dejándola durante 5 min antes de realizar la incisión, buscando el efecto de siliconización descrito para las soluciones de ácido hialurónico, donde los mejores efectos se obtienen aplicando la sustancia antiadherente antes de que se produzca la lesión tisular²³.

- Grupo I (control): 20 ml de solución salina al 0,9%.
- Grupo II: 30.000 U de estreptocinasa recombinante disueltas en 20 ml de solución salina al 0,9%.
- Grupo III: 20 ml de dextrano.
- Grupo IV: antes de proceder al cierre se cubrieron el ciego y los últimos 20 cm de íleon con Interceed®.

Método quirúrgico

Se realizó una laparotomía media de 3 cm exteriorizando el ciego y los últimos 20 cm del íleon terminal durante 5 min, durante los cuales se frotaron con un rollo de gasa seca de 3 × 3 cm.

En todos los casos se cerró la cavidad por planos: el peritoneo con puntos continuos de catgut cromado de 2/0; la aponeurosis con puntos continuos de poliéster de 2/0; la piel con nailon de 2/0.

Método de insuflación de aire en la cavidad abdominal

Para evaluar si el método antiadherente tenía efecto sobre la cicatrización de la pared abdominal se utilizó la insuflación de la cavidad abdominal, al séptimo día postoperatorio *post mortem*, con un trocar de punción venosa de calibre 22 acoplado a una llave de 2 pasos, una vía conectada al equipo medidor de presiones en mmHg y otra al equipo insuflador de aire. La cavidad se mantuvo insuflada durante 5 min o hasta la evisceración.

Método de sacrificio de los animales

Se utilizó una sobredosis anestésica al séptimo día postoperatorio.

Variables medidas

Número, longitud, anchura, grosor, disección requerida (roma o cruenta), localización de las adherencias, formación de bloques de asas e índice de adherencias.

Tomografía computarizada fotográfica

Se utilizó una cámara digital Fuji Finepix y el software Coreldraw 11 para Windows.

Cálculo del índice de adherencias

Se realizó asignando una puntuación de 1 a 3 a los rangos de las variables (tabla 1).

Análisis estadísticos

El análisis estadístico se efectuó empleando los test de la t de Student.

Se consideró que había diferencias significativas entre los grupos si la probabilidad asociada al test fue menor de 0,05 ($p < 0,05$). Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS 10.1 para Windows.

Resultados

El dextrano mostró los mejores resultados con 3 ratas libres de adherencias (30%) y el índice de adherencias más bajo, de 6,3. La celulosa oxidada regenerada mostró igual resultado que el grupo de solución salina, con una rata libre de adherencias (10%). No se encontraron ratas libres de adherencias con el uso de la estreptocinasa, y el índice de adherencias fue significativamente superior en este grupo (10,8; $p = \text{NS}$) al compararlo con el grupo I (tabla 2).

TABLA 2. Índice de adherencias al séptimo día postoperatorio

Barreras	Sin adherencias	%	Índice de adherencias	p
Solución salina	1	10	9,4	0,202
Dextrano	3	30	6,3	0,075
Celulosa oxidada	1	10	10	0,202
Estreptocinasa	0	0	10,8	0,007 ^a

^ap < 0,05.

Se pueden observar las dimensiones de las adherencias en los diferentes grupos de estudio (tabla 3). En el grupo de solución salina se observaron las adherencias más largas, ($31,4 \pm 1,8$) y las más gruesas ($2,5 \pm 0,10$; fig. 1). Las ratas tratadas con dextrano muestran una reducción significativa en la longitud de las adherencias con respecto a las del grupo control ($13,6 \pm 1,6$; $p = \text{NS}$; fig. 2), mientras la anchura de las adherencias fue significativamente superior en el grupo tratado con celulosa oxidada ($13,6 \pm 1,4$; $p = \text{NS}$; fig. 3). El promedio de adherencias fue superior en el grupo tratado con estreptocinasa recombinante respecto al control (5,2; $p = \text{NS}$; fig. 4).



Fig. 1. Rata lavada con solución salina. Adherencia larga interesa.



Fig. 2. Rata tratada con dextrano. No hay adherencias.

TABLA 3. Características de las adherencias

Barreras	Largo (mm)	Ancho (mm)	Grosor (mm)	Promedio de adherencias
Solución salina	31,4 ± 1,8	7,6 ± 0,7	2,5 ± 0,10	1,7
Dextrano	13,6 ± 1,6 ^a	7,0 ± 0,7	0,8 ± 0,06	1,5
Celulosa oxidada	22,1 ± 1,2	13,6 ± 1,4 ^a	2,0 ± 0,09	2,7
Estreptocinasa	22,8 ± 1,3	7,4 ± 1,1	1,9 ± 0,08	5,2 ^a

^ap < 0,05.

TABLA 4. Localización de las adherencias

Barreras	Interosas	Epiplón	Pared	Bloque de asas
Solución salina	8	6	3	4
Dextrano	5	2	1	3
Estreptocinasa	8	8	3	4
Celulosa oxidada	4	7	0	2
Total	25	23	7	13

En raras ocasiones se desarrollaron adherencias únicas; más bien, cada rata que desarrolló adherencias las tuvo múltiples y en diferentes localizaciones. La solución salina y la estreptocinasa recombinante produjeron igual número de adherencias interosas ($n = 8$), a la pared ($n = 3$) y a los bloques de asas ($n = 4$), pero la estreptocinasa tuvo un mayor número de adherencias al epiplón ($n = 8$) que el grupo control ($n = 6$) (tabla 4).

En el grupo tratado con celulosa oxidada no se produjeron adherencias a la pared abdominal, hubo un menor número de adherencias interosas ($n = 4$) y de bloque de asas ($n = 2$) que en ningún grupo, pero tuvieron adherencias al epiplón ($n = 7$).

El dextrano produjo menos adherencias al epiplón ($n = 2$) que ningún otro grupo.

La forma de disección es una medida importante de la calidad de las adherencias ya que, cuanto más compactas sean las adherencias y mayor distorsión de la anatomía causen, más elevado será el riesgo de lesión de una víscera durante su disección. Fue posible realizar una disección roma en todos los grupos, sin que hubiera diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los diferentes grupos de tratamiento respecto al grupo de solución salina, mientras que en 4 (40%) ratas tratadas con estreptocinasa recombinante se requirió una escisión cruenta ($p < 0,05$) (tabla 5).

Sólo 2 ratas (20%), tratadas con estreptocinasa recombinante, tuvieron estallido de la pared abdominal cuando se insufló aire en la cavidad hasta 150 mmHg (tabla 5).

TABLA 5. Disección y estallido

Barreras	Disección			
	Roma	Cruenta	Estallido de la pared	
	N	%	N	%
Solución salina	7	70	2	20
Dextrano	6	60	1	10
Celulosa oxidada	6	60	3	30
Estreptocinasa	6	60	4 ^a	40
			2	

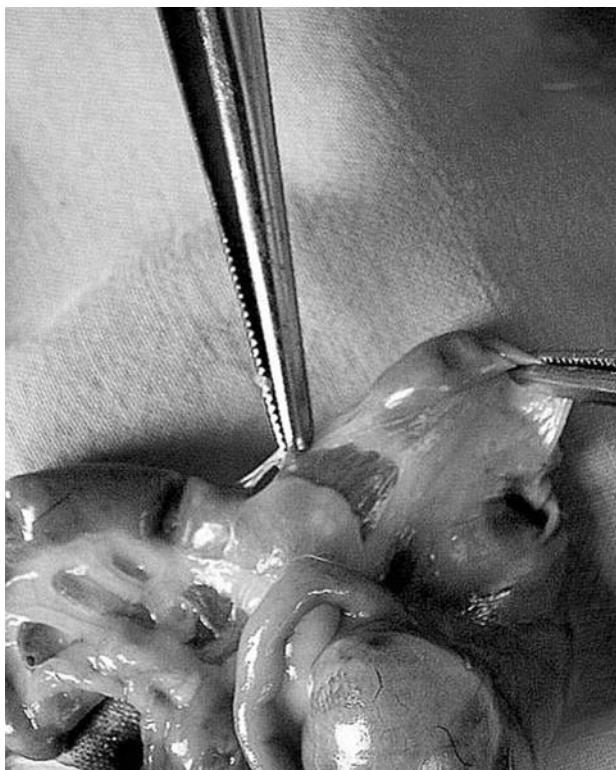
^ap < 0,05.

Fig. 3. Rata tratada con celulosa oxidada. Banda ancha de adherencia.



Fig. 4. Rata tratada con estreptocinasa recombinante. Múltiples adherencias interosas y a epiplón.

TABLA 6. Clasificación de barreras antiadherentes

Barreras no biodegradables	Barreras biodegradables
Tejidos naturales	Soluciones
Epiplón	Dextrano
Aminos	Carboximetilcelulosa
Seda	Ácido hialurónico
Peritoneo: pez o res	Sulfato de condroitina
Tejido sintéticos	Povidona yodada
Polietetrafluoroetileno expandido	Talidomida
Papel metálico	Geles
Malla de polipropileno	Poliglucano en gelatina (ADCORN-L)
	Películas o membranas
	Ácido hialurónico-carboximetilcelulosa
	Celulosa regenerada oxidada (Interceed®)

Discusión

La aparición de nuevas barreras y la combinación de antiguas con nuevas sustancias nos obliga a agrupar las barreras antiadherentes en 2 tipos fundamentales: las que no se reabsorben y las biodegradables en un plazo mayor o menor. El mecanismo de acción es la simple separación mecánica de 2 superficies opuestas para evitar su unión (tabla 6).

La barrera ideal debe reunir ciertas condiciones:

- Efectividad para reducir significativamente las adherencias con relación al control.
- Aplicación fácil y única.
- Inocuidad.
- Bajo coste.
- Utilizable en cualquier condición (peritonitis, hemorragia, líquidos).

Ninguna de las barreras utilizadas hasta el momento ha logrado reunir estas condiciones, por lo que continúan las investigaciones experimentales y los ensayos clínicos.

En este trabajo utilizamos el dextrano 70, un polisacárido de alto peso molecular, que actúa "siliconizando" las superficies y produciendo una dilución local de la fibrina.

El dextrano fue utilizado con muchas esperanzas en la década de 1970⁹, pero en la actualidad se ha abandonado como agente único y se emplea asociado a otras sustancias²³. Nosotros inicialmente lo usamos como un segundo control sin muchas esperanzas de que fuera útil, y fue sorprendente que disminuyera la incidencia de adherencias en un 33,3%, lo que relacionamos con la técnica de revestimiento tisular previo²⁴ que fue descrita para el Sepracoat, una solución de ácido hialurónico y fosfatos. Se trata de proteger los tejidos con la solución antes de que se produzca el traumatismo, procedimiento que no se realiza en la práctica habitual porque las soluciones suelen aplicarse inmediatamente antes de cerrar la cavidad, después que las superficies serosas hayan sido dañadas.

La estreptocinasa recombinante es un agente fibrinolítico que en Cuba se ha utilizado en la lisis debridas de la cavidad torácica y en el abdomen. Pero en nuestro estudio encontramos lo contrario, un número de adherencias

mayor que el del grupo control. Su principal desventaja es el riesgo de hemorragia y alteraciones de la cicatrización. Aunque ninguna rata presentó hemorragias, en dos estalló la sutura abdominal al ser insufladas con aire.

La celulosa oxidada regenerada se ha utilizado sobre todo como barrera antiadherente en el área ginecológica; nosotros la usamos cubriendo el intestino lesionado. La mayor parte de las ratas sacrificadas tenían la celulosa degradada en el momento del sacrificio (día 7) y ninguna adherencia sobre o entre las asas ileocecales que fueron cubiertas, notando dilatación de las asas en relación con las no cubiertas con Interceed® TC 7 y un aumento discreto del líquido peritoneal pero sin crecimiento bacteriano. En otras áreas que no fueron cubiertas con la celulosa había tantas adherencias como las encontradas cuando se usó solución salina.

La membrana de celulosa oxidada regenerada no es más que una tela de rayón sometida a un proceso que permite su degradación total en 4 semanas. Su principal desventaja es que sus fabricantes no recomiendan su uso en presencia de sangre ni líquido peritoneal.

Una de las barreras que más atención ha recibido es la de Seprafilm, que es carboximetilcelulosa con ácido hialurónico, desarrollada por Genzyme Corporation, con múltiples comunicaciones de disminución de las adherencias postoperatorias, aunque no se recomienda su uso en presencia de infección y ha causado reacción inflamatoria peritoneal²⁵⁻²⁷.

Hasta el momento, ninguna barrera ha logrado un 100% de efectividad²⁸⁻³⁰, es decir, ha reducido la incidencia de adherencias a cero; algunas son difíciles de manejar y se vuelven pegajosas cuando se humedecen³¹, otras no se pueden usar en presencia de sangre o líquido³² y su coste no justifica su empleo en todos los casos. A pesar de esto, seguimos recomendando el uso de las membranas en situaciones locales específicas en las sea necesario cubrir superficies cruentas, y las barreras del tipo soluciones para lograr una mayor difusión del producto en el resto de la cavidad abdominal, pues cuando no se utiliza ninguna barrera antiadherente, más del 90% de las ratas laparotomizadas desarrolla adherencias³³. A pesar de las múltiples investigaciones y el tiempo transcurrido en busca de un método antiadherente, la bibliografía médica del siglo XXI continúa publicando los resultados de investigaciones experimentales mediante la utilización de diversas barreras³⁴⁻³⁹, siempre con matices optimistas pero sin que se haya logrado alcanzar un método de barrera efectivo al 100% en cualquier circunstancia y en cualquier paciente. Hasta alcanzar este objetivo, los cirujanos continuaremos esta búsqueda.

Conclusiones

El dextrano alcanzó el índice de adherencias más bajo y logró que un tercio de las ratas estuvieran libres de adherencias. El uso de estreptocinasa recombinante tuvo el índice de adherencias más alto y todas las ratas tratadas desarrollaron adherencias. La celulosa oxidada regenerada obtuvo un índice de adherencias similar al de la solución salina, pero las adherencias se hallaban lejos del área operada y ninguna se encontró en las áreas que

fueron cubiertas por celulosa. Las barreras líquidas pueden difundirse a toda la cavidad, disminuyendo las adherencias en el área lesionada y también en zonas alejadas. Las barreras tipo membrana actúan localmente en el área lesionada y no tienen efecto a distancia.

Bibliografía

1. Sacada T, Hasegawa K, Kawakami S. Adhesion preventive effect of hyaluronic acid after intraperitoneal surgery in mice. *Hum Reprod* 1999;14:1470-2.
2. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeiss JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
3. Sonmez A, Lurie D, Chuong CJ. Effects of pantothenic acid on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263:164-7.
4. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Dig Surg* 1998;15:153-7.
5. Arnold PB, Green CW, Foresman PA, Roadheaver GT. Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertil Steril* 2000;73:157-61.
6. Sawada T, Nishizawa H, Nishio E, Kadokawa M. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. *Reprod Med* 2000;45:387-9.
7. Buckenmaier CC 3rd, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatment using an objective rat model. *Am Surg* 1999;65:274-82.
8. Tran HS, Chrzanowski FA Jr, Puc MM, Patel NG, Geldziler B, Malli D. An in vivo evaluation of a chondroitin sulfate solution to prevent postoperative intraperitoneal adhesion formation. *J Surg Res* 2000; 88:78-87.
9. Neuwirth RS, Khalaf SM. Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:420-2.
10. Wiseman DM, Gottlick-Larkowski L, Kamp L. Effects of different barriers of oxidized regenerated cellulose (ORC) on cecal and sidewall adhesions in the presence and absence of bleeding. *J Invest Surg* 1999;12:141-6.
11. Escrig VJ, Ángel V, Senent V, Villegas C, Senís L, Salvador JL. Oclusión adherencial de intestino delgado: factores predictivos de la indicación quirúrgica. *Cir Esp* 2002;72:72-8.
12. López-Olmosa J. Complicaciones en las histerectomías abdominales. Estudio sobre una serie de 315 casos. *Cir Esp* 2002;61:142-51.
13. Holschneider CH, Nesad F, Montz FJ. Immunomodulation with interleukin-10 and Interleukin-4 compared with ketorolac tromethamine for prevention of postoperative adhesions in a murine model. *Fertil Steril* 1999;71:67-73.
14. Galili Y, Beri-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by Methylene Blue. *Am J Surg* 1999;175:30-2.
15. Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek I. The effect of octreotide on postoperative adhesions formation. *Can J Surg* 2000; 43:43-7.
16. Rodgers KE, Gergis W, St Amand K, Campeau JD, DiZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various antiinflammatory agents. *J Invest Surg* 1998;11:327-39.
17. Risberg B. Estrategias para prevención de adherencias. *Hospital* 1998;54:88-101.
18. Celebioglu B, Eslamboud NR, Olcay E, Atakan S. The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 in mice. *Anesth Analg* 1999;88:1939-42.
19. Tayyar M, Basburg M. The effect of intraperitoneal piroxicam and low molecular weight heparin in prevention of adhesion reformation in rat uterine horn. *Res Exp Med (Berl)* 1999;198:269-75.
20. Lucas PA, Warecka DJ, Youn HE, Lee BY. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor beta 1. *J Sur Res* 1996;65:135-8.
21. Chiang SC, Cheng CH, Moulton KS, Kasznica JM, Moulton SL. TNP-470 inhibits intraabdominal adhesions formation. *J Pediatr Surg* 2000;35:189-96.
22. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, Genina O, Lavelin I, et al. Halofuginone: an inhibitor of collagen type 1 synthesis: prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg* 1998;227:575-82.
23. Ortega Moreno J. Effects of TC 7 associated to 32% dextran 70, heparin and carboxymethylcellulose in adhesion prevention in the rat. *Arch Gynecol Obstet* 1993;253:27-32.
24. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with sepracoat solution: a prospective, randomized, blinded placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril* 1988; 69:1067-74.
25. Tzianabos AO, Cisneros RL, GershKovich J, Johnson J, Miller RJ, Burns JW, et al. Effect of surgical adhesions reduction devices on the propagation of experimental intrabdominal infection. *Arch Surg* 1999;134:1254-9.
26. Ghellai AM, Stucchi AF, Lynch DJ, Skinner KC, Coll MJ, Becker JM. Role of a hyaluronate-based membrane in the prevention of peritonitis induced adhesions. *J Gastrointest Surg* 2000;4:310-5.
27. Klingler PJ, Floch NR, Seelig MH, Branton SA, Wolfe JT, Metzger PP. Seprafilm-induced peritoneal inflammation: a previous unknown complication. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1639-43.
28. Falk K, Holmdahl L, Halvarsson M, Larsson K, Lindman B, Bergmark S. Polymers that reduce intraperitoneal adhesions formation. *Br J Surg* 1998;85:1153-6.
29. Treutner KH, Schumpelick V. Prevention of adhesions. *Wish and reality*. *Chirurg* 2000;71:5-10.
30. DeCerney AH, DiZerega GS. Clinical problems of intraperitoneal postsurgical adhesions formation following general surgery and the use of adhesions prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88.
31. Jack D. Sticky situations: surgical adhesions and adhesives. *Lancet* 1998;351:1015-7.
32. West JL, Chowdhury SM, Sawhney AS, Pathak CP, Dun RE, Hubell JA. Efficacy of adhesions barrier, resorbable hydrogel, oxidized regenerated cellulose and hyaluronic acid. *J Reprod Med* 1996;41: 149-54.
33. Yee Seuret S, Villaseñor Medina E, Justo Roll I, Cabrera Menéndez B. Efecto de la sutura peritoneal en la formación de adherencias postoperatorias. Estudio experimental en ratas. *Cirujano General* 2002;24:22-7.
34. Ozmen MM, Aslar AK, Terzi MC, Albayrak L, Berberoglu M. Prevention of adhesions by bioresorbable tissue barrier following laparoscopic intraabdominal mesh insertion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:342-6.
35. Noguera Aguilera M, Zurita Romeroa C, Tortajada Collado I, Amengual Anticha JA, Soro Gosálvez R. Adherencias intraabdominales postoperatorias tras inclusión de titanio y Lactomer® en la anastomosis colocolónica. Estudio experimental en ratas. *Cir Esp* 1998;64:317-21.
36. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, Topaloglu S, Vatansev H, Belviranli M. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:50-4.
37. Van't Riet M, De Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, et al. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 2003;237:123-8.
38. Mall JW, Schwenk W, Philipp AW, Muller JM, Pollmann C. Thalidomide given intraperitoneally reduces the number of postoperative adhesions after large bowel resection in rabbits. *Eur J Surg* 2002; 168:641-5.
39. Duran HE, Kuscu E, Zeyneloglu HB, Saygili E, Batioglu S. Lipiodol versus methylene blue for prevention of postsurgical adhesion formation in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102:80-2.