

Adherencias peritoneales posquirúrgicas: fisiopatología y prevención

José Luis Elizondo-Hinojosa,* Javier López-Gutiérrez,*
Manuel Poblano-Morales,** Juan Yañez-López,*** Roberto Pérez-García****

RESUMEN

Las adherencias abdominales posquirúrgicas son la causa más frecuente de obstrucción intestinal con complicaciones mayores, además de producir infertilidad y dolor pélvico crónico. Su formación y desarrollo están ligados a la fisiología peritoneal en la reparación de los defectos de su superficie, infecciones, isquemia, inflamación, hemorragia e irritación química. La reparación peritoneal es toda una cascada de eventos en la que participan la respuesta inflamatoria, la formación de exudado serofibrinoso y de una matriz gelatinosa de fibrina. En todos estos procesos participan diversas sustancias y mediadores químicos, destacándose el activador tisular del plasminógeno. Los dos eventos más importantes en la formación de adherencias son: 1. La coaptación de las dos superficies mesoteliales dañadas y 2. El desbalance entre los depósitos de fibrina y su disolución. Los diversos métodos de prevención en la formación de adherencias posquirúrgicas se pueden dividir en: 1. Limitar o prevenir el daño a la serosa peritoneal, 2. Disminuir la respuesta inflamatoria, 3. Remover, disolver o separar la matriz gelatinosa de fibrina de las superficies peritoneales, y 4. Inhibir la proliferación fibroblástica. En cada uno de estos diferentes puntos se han utilizado procedimientos, barreras y medicamentos, los cuales presentan diversos grados de efectividad, efectos colaterales y limitaciones. Existen varias líneas de investigación en la búsqueda de inhibir la formación de adherencias posquirúrgicas.

Palabras clave: Adherencias, peritoneo, cirugía, fisiopatología.

ABSTRACT

The postoperative abdominal adhesions are the more frequent cause of intestinal occlusion with major complications, besides to produce infertility and chronic pelvic pain. Their formation and develop are linked to the peritoneal physiology in the repair of surface defects, infections, ischaemia, inflammation, hemorrhage and chemical irritation. The peritoneal repair is an entire series of events with the participation of inflammatory response, the formation of serofibrinous exudates and the fibrin gel matrix. In all of these processes participate several substances and chemical mediators, principally the plasminogen tissular activator. The two more important events in the formation of adhesions are: 1) The coaptation of the two damaged mesothelial surfaces and 2) the imbalance between fibrin deposits and its dissolution. Several methods of prevention in the posoperative adhesions formation are divided in: 1. Limit or prevent the damage to the serous peritoneum, 2. Diminish the inflammatory response, 3. Remove, dissolve or separate the fibrin gel matrix from the peritoneal surfaces, and 4. Inhibit the fibroblastic proliferation. In each of these different points have been used procedures, barriers and drugs which show several effectiveness degrees, side effects and limitations. There are some research lines to inhibit the formation of postoperative adhesions.

Key words: Adhesions, peritoneum, surgery, physiopathology.

Las adherencias son definidas como uniones patológicas entre superficies peritoneales formadas durante defectos en su superficie. Se pueden dividir en congénitas y adquiridas; según su composición existen tres tipos:

1. Delgada capa de tejido conectivo.
2. Gruesa y fibrosa banda con vasos sanguíneos.

3. Una conexión directa entre las superficies de dos órganos (Figura 1); o según sus manifestaciones en silenciosas o causa de complicaciones patológicas.^{1,2}

Se inicia su formación en tan corto tiempo como tres horas después de la cirugía, la mayoría de las adheren-

* Residentes de Cirugía General. Hospital Juárez de México (SSA).

** Jefe del Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Juárez de México (SSA).

*** Médico Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Juárez de México (SSA).

**** Jefe de la División de Cirugía. Hospital Juárez de México (SSA).

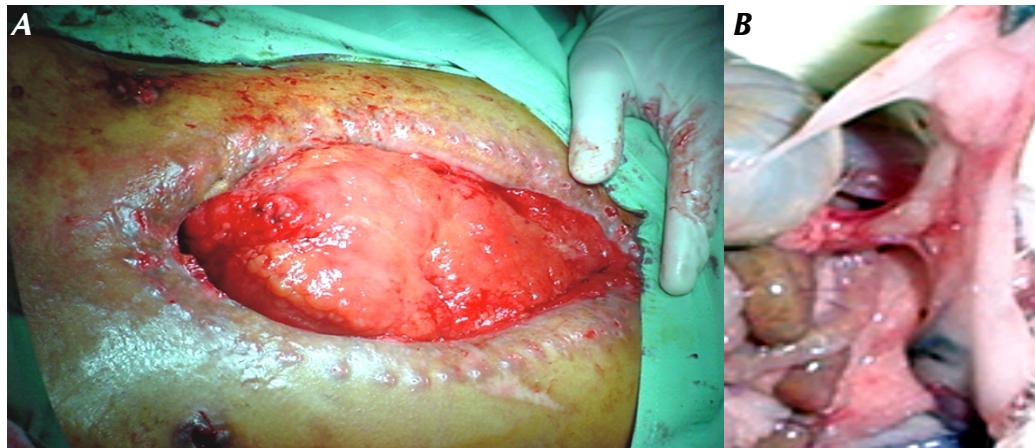


Figura 1. A) Abdomen completamente adherido. B) Adherencia laxa.

cias persisten o se destruyen espontáneamente en las primeras 72 horas.

En procedimientos a pacientes con cirugía previa se encontró que 83% presentaban adherencias, incrementando el tiempo de exposición abdominal significativamente (6 vs. 21 min.).³ Aunque la mayoría de las adherencias posquirúrgicas son silenciosas, son la causa más frecuente de obstrucción intestinal en el mundo occidental correspondiendo al 40-60%, de los pacientes postoperatorios y 60-85% comprometen al intestino delgado. La obstrucción intestinal adherencial es responsable de 3-3.5% de las laparotomías en Suiza y EUA, y de 0.9-1% de todas las admisiones hospitalarias. Se estima que anualmente hay 12,000 a 14,400 casos de obstrucción intestinal adherencial en Inglaterra que tiene una población de 50 millones. Se requirió cirugía en 45% de estos pacientes, presentándose complicaciones mayores en 60% con una mortalidad de 10%. Las adherencias posquirúrgicas con la causa de 20% de los casos de infertilidad, y producen dolor pélvico crónico en 40%.^{1,15}

FISIOPATOLOGÍA

El peritoneo y la formación de adherencias (Cuadro 1)

El peritoneo disminuye la fricción entre las vísceras abdominales, además de delimitar las infecciones y actúa como reservorio de grasa, en especial el epiplón. La superficie del peritoneo es de 10,000 cm² en el adulto, del mismo tamaño que la piel, es considerada la membrana más grande en el organismo humano. Existen dos características del peritoneo que son clave en el proceso de la formación de las adherencias:

1. Fácilmente dañado, ya que las células mesoteliales que lo forman están pobresmente conectadas, con pocos desmosomas o puentes intercelulares.
2. Su uniformidad y rapidez en el proceso de re-epitelización, el cual es independientemente del tamaño del daño, completándose, en un adulto, en cinco o siete días.⁴

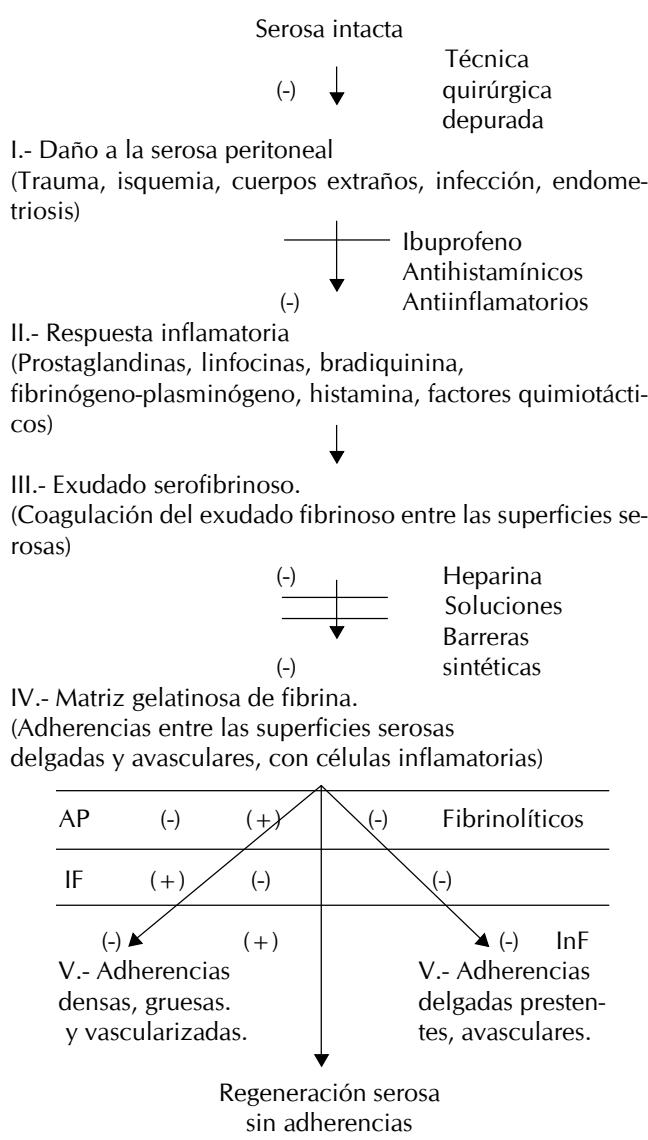
La formación de adherencias es un evento de superficies que requiere generalmente la oposición de dos áreas dañadas de la membrana.

Estos defectos en la superficie peritoneal son desarrollados por trauma o isquemia que llevan a un proceso inflamatorio secundario. Las causas son:

- Cirugía.
- Abrasiones y despullamientos por la disección.
- Infecciones.
- Hemorragia.
- Patologías inflamatorias locales.
- Irritación química por diferentes materiales como sutura, partículas de grasa y polvo de los guantes.
- Calentamiento por las lámparas.
- En la diálisis peritoneal.
- Endometriosis y otras.^{1,2,5}

Las adherencias postoperatorias ocurren después de la respuesta inflamatoria secundaria que produce un exudado fibrinoso, el cual sólo puede ser absorbido por el peritoneo intacto y no por las zonas con defectos en su superficie, resultando así predisposición a la formación de adherencias en los sitios de defectos peritoneales.

Cuadro 1. Mecanismo de formación de adherencias.



AP = Activador del plasminógeno; IF = Infiltración fibroblástica; InF = Inhibidores fibroblásticos.

Modificado de Corson SL, MD, et al. Formation and prevention of posoperative abdominal adhesions. J Reproductive Med 1984; 29(3): 143-156.

La reparación peritoneal y la formación de adherencias

La reparación peritoneal posquirúrgica es toda una cascada de eventos en donde participan leucocitos, células mesoteliales y fibrina. En la cavidad peritoneal se encuentra una escasa cantidad de líquido y leucocitos, prin-

cipalmente macrófagos, los cuales en estudios *in vitro* no expresan actividad biológica; proteínas plasmáticas, en especial la fibrina, que también se encuentra en el líquido peritoneal. Posterior a la cirugía las proteínas plasmáticas se incrementan desarrollando exudado inflamatorio; un gran número de polimorfonucleares ingresan rápidamente observando actividad fagocítica y producción de linfocinas quimiotácticas; éstos van disminuyendo progresivamente, persistiendo los macrófagos, los cuales secretan abundantes sustancias, como: metabolitos de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, activador del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, colagenasa, elastasa, interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral.^{6,7} Estas citosinas producidas por los macrófagos reclutan células mesoteliales, creando pequeñas islas alrededor de las áreas dañadas. Este fenómeno de implantación y proliferación de islas en láminas celulares permite una rápida y uniforme reepitelización, independientemente del tamaño del área lesionada.

La matriz gelatinosa de fibrina

El fibrinógeno es una proteína soluble entre los productos sanguíneos y los tejidos, reacciona con la trombina para crear un monómero, el cual se polimeriza y se une a las superficies dañadas. La fibrina polimerizada inicialmente es soluble, y cuando, durante la cirugía peritoneal, enjuagamos o irrigamos soluciones removemos la fibrina polimerizada de las superficies dañadas. En cambio, cuando está en contacto con ciertos factores de la coagulación, en especial factor XIIIa, se vuelve insoluble interactuando con proteínas grandes incluyendo fibronectinas para producir matriz gelatinosa de fibrina.

La matriz gelatinosa de fibrina es un material pegajoso, blanco, encontrado en las superficies peritoneales dañadas. Incorpora leucocitos, eritrocitos, plaquetas, endotelio, epitelio, mastocitos, restos celulares y quirúrgicos. Cuando las dos superficies peritoneales están en contacto con la matriz gelatinosa, en los próximos tres a cinco días posquirúrgicos, se forma una banda o puente que es el inicio de las adherencias. Posteriormente la proliferación fibroblástica completa el proceso.

Desde 1958 se demostró que el tiempo necesario para saber si una adherencia va a ser permanente o destruida es de 72 horas⁸ relacionando este efecto a la deficiente actividad fibrinolítica. La más importante defensa natural contra la formación de adherencias es el activador tisular del plasminógeno (tAP); la plasmina degrada la matriz gelatinosa de fibrina en productos separados, los cuales no tienen efectos en la formación de adherencias. Durante el primer día postoperatorio, la actividad de tAP en el líquido

de lavado peritoneal no disminuye. Esto es interesante, ya que el gran incremento en la formación de fibrina que es observado, indica que es insuficiente el rango que minimiza la actividad fibrinolítica, siendo ésta la principal causa de acumulo de fibrina posterior al trauma peritoneal.⁹

Existe una reducción posquirúrgica de la actividad fibrinolítica, por tres caminos:^{1,4,7,10}

1. En el sitio de lesión, quirúrgico o inflamatorio se incrementan los niveles de inhibidores de la activación del plasminógeno (PAI 1 y PAI 2).
2. Se disminuyen los niveles de activador del plasminógeno (tPA).
3. En el posquirúrgico se produce una marcada reducción de la oxigenación tisular.

Los dos eventos clave en la formación de adherencias son:^{1,2,4,7,9,11}

1. La coaptación de las dos superficies mesoteliales dañadas.
2. El desbalance entre los depósitos de fibrina y su disolución.

Otras sustancias que participan en la formación de adherencias son las prostaglandina implicadas indirectamente en la proliferación fibroblástica, en la infiltración capilar y en la proliferación mesotelial después de la lesión o isquemia tisular.¹² La histamina incrementa la permeabilidad vascular induciendo el incremento del exudado fibrinoso en el sitio de lesión. La agregación plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación por la tromoplastina tisular activan la conversión de fibrinógeno en fibrina iniciando así la formación de la matriz gelatinosa de fibrina. La sangre libre en el área de los defectos peritoneales potencia la formación de esta matriz gelatinosa de fibrina.¹³

PREVENCIÓN

Un gran número de artículos han descrito los agentes usados en la prevención en la formación y la recurrencia de las adherencias peritoneales. Primero debemos estar conscientes de las potenciales complicaciones por adherencias de un procedimiento y favorecer el tratamiento no quirúrgico, sobre el quirúrgico.

1. Limitar o prevenir el daño a la serosa peritoneal.
 - a) Los tejidos deben ser manejados lo menos que sea posible, manteniendo cuidado sobre los separadores, pinzado o compresión sobre los mismos.

- b) Aseo de los guantes para remover el polvo o talco.
- c) Utilizar suturas de finas y no reactivas; el ácido poliglicólico (Dexon) y poliglactina (Vicryl) producen una reacción de cuerpo extraño, pequeña en comparación con la reacción antigénica del Catcut o la traumática reacción de la Seda.
- d) Meticulosa hemostasia con electrocautero en forma fina.
- e) Disección precisa, mas no extensa.
- f) Preferir la irrigación que el secado, ya que éste daña la superficie serosa.
- g) Evitar la isquemia, que es un gran estimulante para la formación de adherencias por lo que no hay que dejar tejido desvascularizado.
- h) Prevenir la infección de la cavidad peritoneal.

2. Disminuir la respuesta inflamatoria.

- a) Dentro de los agentes que se han estudiado están los corticoesteroides, antihistamínicos y antiplaquetarios.

Desde 1950 se han estudiado los corticoesteroides encontrando una significativa reducción de la incidencia y extensión de las adherencias demostrando que, administrados en forma intraperitoneal o sistémica, producen supresión de la respuesta inflamatoria e inhibición de la migración, proliferación y organización de los fibroblastos. Pero se detectaron diversas complicaciones como peritonitis, neumonía, infecciones y dehiscencia de herida quirúrgica, las cuales limitaban su uso con este fin.⁵

Se encontró la presencia de eosinófilos a los tres días postoperatorios en las adherencias fibrosas delgadas y persistentes, pero nunca en las fibrosas gruesas. Por lo que se especuló sobre que los eosinófilos mantienen una actividad antihistamínica que produce un efecto inhibitorio en la infiltración fibroblástica de las adherencias. Se ha demostrado que este efecto antihistamínico, con la prometazina, que disminuye la proliferación de mastocitos, estabiliza la membrana y limita la inflamación tisular en las áreas traumatizadas.¹⁴

Otros medicamentos usados son las antiprostaglandinas, en un inicio se comprobó la disminución de adherencias con oxifenbutazona, pero se observaron muchos efectos colaterales. Al descubrirse la segunda generación de medicamentos se hicieron pruebas con ibuprofeno, fundamentado en su acción de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la agregación plaquetaria, la migración de leucocitos y estabilizar la membrana lisosomal disminuyendo así la respuesta inflamatoria. Existen disparidades en los resultados de estudios experimentales, algunos reportan disminución significativa como otros ausencia de

la misma.⁵ En los reportes en humanos con resultados satisfactorios se recomienda una dosis de 400 mg de ibuprofeno c/12 horas en los primeros cinco días postoperatorios.

3. Remover, disolver o separar la matriz gelatinosa de fibrina de las superficies peritoneales.

a) Dentro de los primeros agentes probados para la prevención de adherencias están los anticoagulantes aplicados intraperitonealmente y en forma sistémica encontrando resultados favorables. Pero las complicaciones derivadas de la anticoagulación hicieron que se abandonara esta línea de investigación.

Con la intención de diluir la fibrina y los exudados fibrosos se estudian la irrigación de soluciones, además de que con el fin de separar las superficies peritoneales al dejar la cavidad llena de solución. Estas dos prácticas son erróneamente muy utilizadas hoy en día por los cirujanos como método de prevención de adherencias. La superficie peritoneal absorbe con rapidez agua y electrólitos, en menos de 24 horas hay captación de incluso 500 mL de solución fisiológica, si se necesitan de cinco a ocho días para que se recubran las superficies peritoneales de mesotelio, tiempo en el cual los cristaloides han sido absorbidos sin realizar efecto sobre los depósitos de fibrina y la formación de adherencias. Varios estudios han demostrado la ineeficacia de la prevención de cristaloides, reportando formación de adherencias hasta en 80%.¹⁵ El mantener volúmenes dentro de la cavidad peritoneal en el postoperatorio interfiere con dos mecanismos de defensa contra las bacterias diluyendo las proteínas opsonicas y

separando los fagocitos de las bacterias no opsonizadas; disminuyendo así las capacidades de defensa, no beneficiando la evolución postoperatoria, con la posibilidad de peritonitis.

Las barreras sintéticas antiadherencia son otro método del cual se ha comprobado su eficacia en la prevención de adherencias, aprobado por la FDA. Su mecanismo de acción es evitar el contacto de las superficies peritoneales, aunque se han encontrado incrementos en los niveles del activador tisular del plasminógeno en algunos reportes.¹⁶

Se componen de ácido hialurónico y carboximetilcelulosa (Seprafilm[®]), de celulosa oxidada regenerada (Interceed[®]) y óxido de polietileno con carboximetilcelulosa (Oxiplex[®]). Se reporta que no modifican la incidencia de formación de adherencias, pero la severidad es disminuida significativamente, recomendándolas en pacientes en los que se planea una segunda laparotomía o 2nd-look.¹⁷ Las barreras sintéticas antiadherencia son membranas inócuas, las cuales se colocan sobre las áreas traumatizadas limitándose a superficies localizadas, como la herida quirúrgica y región pélvica. Su uso y beneficio se han difundido, pero han sido poco aceptados por la limitación en la extensión, dificultades técnicas en la manipulación, el incremento de los costos, además de que se ha reportado un incremento de cuatro veces más de formación de abscesos infecciones.¹⁵ Los beneficios a corto plazo no han sido evidentes, pero tampoco concluyentes sobre los efectos a largo plazo, por lo que se continúan en estudio.¹⁸ Las recomendaciones de uso de estos materiales son:

1. Limitar la solución de lavado peritoneal, obligando a aspiración de todo líquido residual.

Cuadro 2. Agentes fibrinolíticos.

Mecanismo de acción	Agentes	Años
Disolución	Fibrosita	1909
Química de la fibrina	Glucosa hipertónica	1911
	Pepsina	1930
	Tripsina	1930
	Papaína	1922
Estimulación de leucocitos	Líquido amniótico	1928
Activadores del plasminógeno	Estreptoquinasa	1950
	Uroquinasa	1983
	ATP	1987

ATP = Activador tisular del plasminógeno.

Modificado de Hellebrekers BWJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertility and Sterility 2000; 74(2): 203-2.



2. Hemostasia rigurosa.
3. Utilizar una pieza de material que cubra todo los defectos peritoneales con un margen como mínimo de 5 mm.¹⁵ Actualmente se estudia gel con base de ácido hialurónico o polietilenglicol (SprayGel[®])^{19,20} con los mismos efectos, siendo posible su aplicación en forma laparoscópica y sin modificaciones de su efecto en presencia de sangrado.²¹

Al comprender la patogénesis de las adherencias se ha difundido y procurado el efecto fibrinolítico intraperitoneal. Desde 1909 se han utilizado varios agentes con diferentes mecanismos de acción todos encaminados a procurar la fibrinólisis (Cuadro 2). Inicialmente se hicieron pruebas con la fibrinolisinina (tiosinamina con salicilato de sodio), pero se observó que no sólo destruía la fibrina, sino que producía una marcada lesión tisular. Posteriormente se utilizó la glucosa hipertónica, los estudios experimentales no eran concluyentes dentro de su efecto en la prevención de adherencias, hasta 1999 cuando se demostró que estimula la síntesis de activador tisular del plasminógeno en cultivos de células mesoteliales.²²

El uso de pepsina, tripsina y papina fue desecharado, ya que producían peritonitis como efecto colateral; los concentrados de líquido amniótico producían leucocitosis como mecanismo de acción removiendo la fibrina, los reportes experimentales mostraban resultados contradictorios restando interés a su uso.

Los agentes farmacológicos como la estreptoquinasa han demostrado disminución en la producción de adherencias administrada intraperitoneal en el postoperatorio en forma experimental; existen dos estudios en humanos en los que se ha reportado hasta 40% de disminución en la producción de adherencias, con la presencia de escasos efectos colaterales.^{23,24} La uroquinasa, aunque se ha demostrado su efecto, no se ha estudiado extensamente.

Los activadores titulares del plasminógeno humano recombinantes (Alteplase[®] y Reteplase[®]) además de no producir reacciones inmunológicas, de ser pequeños facilitando la absorción en los coágulos de fibrina, presenta una inhibición en la formación de las adherencias comprobada.^{1,25,26}

Sus limitantes son la corta vida media que requiere dosis intermitentes intraperitoneales, así como el alto costo, disminuyendo las posibilidades de utilizarse actualmente con este fin.

4. Inhibir la proliferación fibroblástica.

Se ha comprobado que medicamentos como la colchicina inhiben la proliferación fibroblástica, disminuyendo así la consistencia de las adherencias posquirúrgicas en

modelos experimentales.²⁷ Se continúan las investigaciones sobre los efectos de la colchicina. Hasta este momento no se han realizado estudios en humanos.

ESTADO Y DIRECCIONES DE LAS INVESTIGACIONES^{1,2}

1. Adherenciogénesis, su desarrollo y componentes moleculares.
2. Importancia de la fibrina, fibrinólisis y proliferación fibroblástica.
3. Métodos de estandarización de cuantificar y definir las adherencias posquirúrgicas.
4. Complicaciones por adherencias.
5. Desarrollo de barreras, drogas fibrinolíticas o agentes seleccionados como fosfolípidos.
6. Inhibición peritoneal de la actividad del factor I de crecimiento insulínico.²⁸

REFERENCIAS

1. Holmdahl L, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and sumary. Eur J Surg 1997; (Suppl.) 577: 56-62.
2. Hellebrekers BWJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertility and Sterility 2000; 74(2): 203-2.
3. Beck DE, et al. Effect of previous surgery on abdominal opening time. 2000; 43(12): 1749-53.
4. diZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg 1997; 577(Suppl.): 10-16.
5. Stephen LC, et al. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. J Reproduc Med 1984; 29(3): 143-6.
6. diZerega GS. The peritoneum: postsurgical repair and adhesion formation. In: Rock JA, Murphy AA, Jones HW (eds). Female reproductive surgery. Boston: Williams and Wilkins; 1992, p. 2-18.
7. Holmdahl L, Eriksson E, Al-Jabreen M, et al. Fibrinolysis in human peritoneum during surgery. Surgery 1996; 119: 701-5.
8. Jackson BB. Observations on intraperitoneal adhesions: an experimental study. Surgery 1958; 44: 507.
9. Bakkum EA, et al. Long-term analysis of peritoneal plasminogen activator activity and adhesions formation after surgical trauma on the rat model. Fertility and Sterility 1996; 66: 1018-22.
10. Scott-Coombes DM, et al. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. Br J Surg 1995; 82: 414-7.
11. Thompson JN, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism formation. B J Surg 1989; 76: 382-4.
12. O'Brien WF, et al. The use of ibuprofen and dexamethasone in the prevention of postoperative adhesion formation. Obstet Gynecol 1982; 60: 373.

13. Buckman RF, et al. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976; 20: 1.
14. Gazzanica AB, James JM, Shobe JB, et al. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. *Arch Surg* 1975; 110: 429.
15. DeCherney AH, diZerega GS. El problema clínico de la formación de adherencias intraperitoneales después de cirugía general. Empleo de barreras antiadherencias. *Clin Quir North Am* 1997; 671-87.
16. Eroglu A, et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by using Seprafilm® in rats undergoing bowel resection and radiation therapy. 2001; 3(1): 33-7.
17. Vrijland WW, et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboximethylcellulose membrane: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235(2): 193-9.
18. Salum MR, et al. Does limited placement of bioresorbable membrane of modified sodium hyaluronate and carboximethylcellulose (Seprefilm®) have possible short-term beneficial impact? 2001; 44(5): 706-12.
19. Panay N. New directions in the prevention of adhesion in laparoscopic surgery. 1999; 11(4): 379-85.
20. Dunn R, et al. Evaluation of the SprayGel® adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertility and Sterility* 2001; 75(2): 411-16.
21. De Iaco PA, et al. Efficacy of a hyaluronan derivative gel in postsurgical adhesion prevention in the presence of inadequate hemostasis. 2001; 130(1): 60-4.
22. Setter T, et al. D-glucose increases the synthesis of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in human peritoneal mesotelial cells. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1171-6.
23. Meier H, et al. Initial clinical results of the prevention of intraoperative adhesions in children. *Langenbecks Arch Chir* 1985; 366: 191-3.
24. Tuchman A, et al. Prevention of adhesion in abdominal surgery. A dose findings study whit streptokinase/streptodornase. *Langenbercks Arch Chir* 1990; 2 (Suppl.): 1041-5.
25. Dunn RC, et al. Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of postsurgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res* 1993; 54: 242-5.
26. Dunn RC, et al. Tissue plaminogen activator, infertility and reproductive medicine. *Clin North Am* 1994; 5: 529-38.
27. Gonzalez L, et al. Efecto de la colchicina en las adherencias postoperatorias. Estudio experimental en ratas. *Arch Inv Med* 1985; 16: 49.
28. Gimbel ML, et al. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesions through the inhibition of insulin like growth factor I activity. *Arch Surg* 2001; 136(3): 311-17.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Luis Elizondo Hinojosa
Calle Z, Edificio 40, Departamento 4
Unidad Alianza Popular Revolucionaria
Delegación Coyoacán, C. P. 04800 México, D.F.
Tel.: 5684-3914
Correo electrónico: elizondo_jl@hotmail.com