

Utilidad de la Enoxaparina en la prevención de adherencias abdominales postoperatorias en los modelos murino y porcino

LINARES-RIVERA EDUARDO, REIPEN LUKAS, GUZMÁN-VALDIVIA G.G, DOMÍNGUEZ-GONZÁLEZ ALEJANDRO, TENA-BETANCOURT EDUARDO

Resumen— Las adherencias abdominales postoperatorias (APP) son complicaciones que ocurren en más del 90% de los pacientes que se someten a cirugías abdominales y son causa mayor de morbilidad por obstrucción intestinal, dolor crónico abdominal e infertilidad secundaria. El propósito de este estudio fue determinar la utilidad de enoxaparina como agente antifibrinolítico en la formación de adherencias abdominales. Se utilizaron 20 ratas de laboratorio cepa *Sprague Dawley*, divididas en dos grupos de diez animales cada uno. También fueron incluidos 16 puercos de laboratorio divididos en dos grupos de ocho cada uno. Los animales fueron intervenidos quirúrgicamente para inducir la formación de adherencias y posteriormente se ministró 0.5mg/kg de enoxaparina vía subcutánea por siete días. Todos los animales fueron reintervenidos al cumplir 14 días de postoperatorio para valorar el grado de adherencias macroscópicas y microscópicas. Los resultados obtenidos mostraron que la profilaxis con enoxaparina previene de manera significativa la presencia de adherencias macroscópicas en ratas de laboratorio ($p=0.01$). En los puercos de laboratorio se encontró una diferencia aún más significativa en el grado de adherencias macroscópicas en el grupo enoxaparina ($p<0.001$). También se encontró que el nivel de adherencias microscópicas en los puercos de laboratorio fue menor en el grupo enoxaparina ($p=0.003$). Los resultados demuestran que el uso de enoxaparina es útil como prevención para la formación de APP de manera significativa.

I. INTRODUCCIÓN

Las adherencias abdominales son puentes de tejido conectivo vascularizado e inervado, que se forman de manera patológica entre el peritoneo, asas intestinales y la pared abdominal. ^[1]

La primera descripción de adherencias abdominales fue en un examen *postmortem* de un paciente con tuberculosis peritoneal en 1836. ^[2] Bembrowsky describió por primera vez las adherencias abdominales inducidas en modelos animales. ^[3]

Las adherencias abdominales pueden clasificarse en dos grandes grupos: congénitas y adquiridas. Las adherencias congénitas se presentan desde el nacimiento, debido a una

LINARES-RIVERA EDUARDO, REIPEN LUKAS pertenecen a la carrera de MÉDICO CIRUJANO de la FACULTAD MEXICANA DE MEDICINA y realizaron el proyecto como parte del SERVICIO SOCIAL (Email: gilberto.guzmanvaldivia@ulsa.org.mx).

El proyecto fue asesorado por el Dr. GILBERTO GUZMÁN-VALDIVIA

malformación en el desarrollo de la cavidad peritoneal. Las adherencias adquiridas son de origen inflamatorio o secundario a una intervención quirúrgica (postoperatorias). ^[3,4] Existen ciertos factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de adherencias; cualquier grado de inflamación con afección peritoneal; íleo paralítico postoperatorio, laparotomías repetidas, la técnica y el manejo quirúrgico en las anastomosis de intestino. ^[5]

Respecto a las adherencias postoperatorias, las cuales son las más frecuentes, se distinguen tres procesos esenciales en su formación. ^[1]

- Formación de adherencia: formadas en el sitio quirúrgico.
- Formación de adherencia *de novo*: formadas en sitios donde no hubo manipulación quirúrgica.
- Adherencia recurrente: formadas posterior a una destrucción quirúrgica previa.

Está definido que las adherencias intrabdominales después de una cirugía provocan reintervenciones quirúrgicas, dolor crónico abdominal, obstrucción intestinal e infertilidad en mujeres. ^[4] Se ha descrito que hasta 93% de pacientes que han tenido una o más cirugías previas desarrollaron adherencias abdominales. ^[5] En el ovario, las adherencias se presentan en un 90% posterior a una cirugía de anexos ginecológicos. ^[3] Las adherencias es causa de obstrucción del intestino delgado en 60-70%, ocupando la complicación más frecuente. ^[1,2]

Los síntomas que generalmente refieren los pacientes cuando se trata de adherencias post-quirúrgicas son: meteorismo, dolor abdominal crónico, movimientos irregulares intestinales, desórdenes digestivos y obstrucción intestinal.

Fisiopatología

Las adherencias postoperatorias resultan de un daño tisular ya sea por incisiones, cauterización, sutura u objetos extraños que agreden la serosa, y ésta reacciona formando tejido cicatricial. ^[6] Después de la lesión de las células mesoteliales, existe una liberación de sustancias vasoactivas y cininas por los mastocitos, aumentando la permeabilidad vascular y la formación de exudado rico en fibrina. ^[7-9] La formación de fibrina es el resultado final de la cascada de la coagulación, la cual forma depósitos mientras exista una proliferación de

fibroblastos, con el objetivo de formar una matriz extracelular (MEC) y colágeno, lo que favorece la formación de adherencias. Subsecuentemente, hay un aumento en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que conlleva a la proliferación de células endoteliales y formar una estructura vascular dentro de las adherencias. [8] Se ha demostrado que los fibroblastos expresados en las adherencias tisulares tienen diferente fenotipo comparados con los fibroblastos normales del tejido peritoneal, dicha conversión del fenotipo que se da en los fibroblastos, se ha visto que el cambio en el fenotipo está inducido por la presencia de hipoxia tisular. Estos fibroblastos de adherencia tienen aumento en el mRNA basal de colágena I, fibronectina, metaloproteína-1, inhibidor tisular de metaloproteína-1 (TIMP-1), TGF-beta1, ciclooxigenasa-2 (COX-2) e IL-10.

La COX-2 es una enzima que regula los procesos inflamatorios y de angiogénesis en el desarrollo de adherencias postquirúrgicas. Ante la presencia de hipoxia tisular y/o de fibroblastos de adherencia, la COX-2 aumenta su expresión. [7] Dentro de la formación de adherencias postoperatorias el sistema de fibrinólisis tiene el papel de degradar la fibrina que se ha formado por la conversión de plasminógeno en plasmina, siendo la última la encargada de degradar la fibrina. La conversión del plasminógeno en plasmina está dada por el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el activador tipo urocinasa (uPA), [1,8-10] ambos son expresados por células endoteliales, mesoteliales, macrófagos y fibroblastos.

Dentro de la cavidad peritoneal, se ha visto que el tPA es responsable del 95% de la activación del plasminógeno y la degradación de fibrina [1,10], mientras que el uPA juega un rol más importante en la remodelación tisular pues actúa degradando la matriz pericelular. La activación del plasminógeno se ve frenada por el factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y 2), siendo la glicoproteína PAI-1 la que tiene más actividad de inhibición. Tanto el PAI-1 y PAI-2 son producidos en células endoteliales, mesoteliales, monocitos, fibroblastos y macrófagos. El PAI-1 es considerado un factor importante en la fisiopatología de las adherencias, encontrando altas concentraciones de PAI-1 en pacientes con adherencias peritoneales. [1] Por otro lado, en los fibroblastos normales la relación tPA/PAI-1 es 80% mayor que en los fibroblastos de adherencia, favoreciendo así la fibrinólisis. Bajo condiciones de hipoxia, la relación tPA/PAI-1 disminuye en los fibroblastos normales hasta 90%, y se ve un decremento más exagerado en la presencia de fibroblastos de adherencia (98%). [7] La hipoxia tisular favorece la conversión de fibroblastos de adherencia, induciendo el incremento de marcadores de inflamación, lo que culmina en el desarrollo de adherencias postoperatorias.

Prevención

Han sido numerosas las estrategias en búsqueda de disminuir la formación de adherencias peritoneales, basadas en algunos puntos específicos en el origen fisiopatológico de las adherencias, todas encaminadas principalmente a disminuir la inflamación, la activación de la cascada de la coagulación o a posicionar barreras físicas biocompatibles.

La heparina es un glucosaminglicano sulfatado ácido-aniónico que se une a la antitrombina-III (AT-III), formando el complejo heparina-AT-III inhibiendo la activación de los factores IX, X, XI y XII de la coagulación, por lo que detiene la formación de fibrina. [11]

La dosis óptima para frenar la formación de adherencias aún se desconoce, por lo que es necesario identificar la dosis eficaz para la prevención en la formación de adherencias sin aumentar el riesgo de sangrado. Con base en los resultados de investigaciones en modelos murinos con manipulación quirúrgica y posterior lavado peritoneal con heparina, se concluyó que el lavado peritoneal disminuye la reacción inflamatoria peritoneal y la formación de adherencias. [12]

En otro estudio con ratas, se vio que es efectiva y segura la ministración de heparina a diferentes dosis (62.5 UI, 125 UI y 250 UI) en combinación con carboximetilcelulosa, teniendo mejores resultados con la dosis más alta de heparina. [11]

También en modelos animales se ha visto que la enoxaparina, un derivado de bajo peso molecular de la heparina, la cual inhibe el factor Xa de la cascada de coagulación, utilizada originalmente para profilaxis y tratamiento de eventos trombóticos disminuye la formación de adherencias, al inhibir la formación de la fibrina, cuando es ministrada intraperitoneal o subcutánea. [2]

II. JUSTIFICACIÓN

Las adherencias abdominales postoperatorias son causa de dolor abdominal crónico, de oclusión intestinal parcial o total que requieren incluso la necesidad de una intervención quirúrgica para liberar al intestino de éstas, también ocasiona infertilidad en mujeres, lo que conlleva a gastos, morbilidad o riesgos en la salud e incluso la muerte.

La prevención en la formación de las adherencias repercutirá en la disminución de los riesgos en los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente en el abdomen, disminuir dolor abdominal crónico, las causas de infertilidad en mujeres y la necesidad de nuevas intervenciones quirúrgicas, lo que conllevará a la disminución de gastos elevados y riesgos en el paciente.

Por lo anterior se realizó un modelo experimental, inicialmente en modelo murino tratando de corroborar la utilidad de la enoxaparina subcutánea y de haber resultados positivos, escalar el experimento a un modelo porcino, que

tiene similitud en la respuesta inflamatoria e inmunológica con el ser humano.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante un estudio de tipo experimental, longitudinal, prolectivo, analítico y aleatorizado se intentó probar la eficacia de enoxaparina como limitador de la fibrogénesis y su utilidad en la prevención de la formación de AP.

Se utilizaron 20 ratas de laboratorio de la cepa *Sprague Dawley* adultas de ambos sexos, pesando 400-450 g, separadas en 2 grupos de 10 animales cada uno:

1. Grupo I: Control – No tratado
2. Grupo II: HBPM (enoxaparina) subcutánea, dosis de 0.5mg/kg cada 24 h por 7 días.

También se utilizaron 16 puercos de laboratorio de la raza *Yorkshire/Landrace*, con edad promedio de 3.5 meses y un peso de 16 a 20 kg, separados en 2 grupos de 8 modelos cada uno:

1. Grupo I: Control – No tratado
2. Grupo II: HBPM (enoxaparina), subcutánea 0.5mg/kg cada 24 h por 7 días.

IV. PROCEDIMIENTO

Modelo murino

Los animales fueron sujetos a ayuno de 12 horas previas a la cirugía y sedados para su rasurado y asepsia pre-quirúrgica, La anestesia fue inducida con Zoletil 50, (Tiletamina-zolazepam) en dosis de 8-10 mg/kg de peso.

Para la inducción de adherencias fue incidida la capa músculo-peritoneal a lo largo de la línea alba en 5 cm de longitud para permitir exponer la cavidad abdominal; una vez expuesto el colon del animal fue sometido a abrasión continua de hasta 10 ocasiones bajo presión moderada sin lesionar órganos adyacentes. Para ello fue utilizada una gaza estéril en el mismo sitio para generar hemorragia subserosa. Adicionalmente se realizó a 10 cm de la unión íleo-cecal una incisión de 1 cm de longitud y a 5 cm de ésta otra incisión similar para realizar una anastomosis latera-lateral en un plano con puntos separados de Vicril® (poliglactina 910).

Modelo Porcino

Los animales fueron sujetos a ayuno de 12 horas previas a la cirugía y sedados para su rasurado y asepsia pre-quirúrgica, ministrando de 1-3 mg/kg de peso de Rompún® (Xilazina HCL). La anestesia fue con Vetalar® Ketalar HCL en dosis de 65-75 mg/kg de peso.

Para inducir adherencias, bajo anestesia general, asepsia y antisepsia del abdomen y colocación de campos estériles, se realizó una incisión en línea media de 15 cm. de longitud a partir del apéndice xifoides del animal. Se incidió piel, tejido celular subcutáneo, línea alba y peritoneo parietal hasta abordar la cavidad abdominal. Se localizó el bazo y siendo expuesto, pinzado, cortado y ligando vasos cortos con seda

2/0. Se pinzó, cortó y ligó hilio esplénico con seda 2/0. Fue cuantificado sangrado transoperatorio. Por último, fue suturada línea alba y peritoneo en un plano con Vicryl del 1 surgete continuo. Se suturó piel con Dermalón 2/0 puntos de simples.

Todos los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999 y la NIH Guide para el cuidado y uso de animales experimentales, siendo aprobado el protocolo por el SICUAL de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, A.C

Valoración de Adherencias

CUADRO I
ESCALA DE MACROSCÓPICA DE NAIR, MODIFICADA POR GUZMÁN-VALDIVIA

Grado	Características
0	Sin adherencias
1	Única banda de adherencia víscera-víscera o víscera-pared abdominal, laxa.
2	Única banda de adherencia: víscera-víscera o víscera-pared abdominal, laxa o densa.
3	Dos o más bandas de adherencia entre: víscera-víscera o víscera-pared abdominal, laxa o densa.
4	Aglomeración o masa de entre vísceras por las adherencias, incluyendo o no pared abdominal.

La clasificación macroscópica del grado de adherencia se efectuó por un cirujano en forma cegada, 14 días después de la cirugía y de acuerdo a la escala de Nair, ^[14] modificada por Guzmán-Valdivia ^[15] (Cuadro I). La modificación se debe a que Nair clasifica de acuerdo al grosor, firmeza y facilidad de disección del sitio de adherencia y la modificación mira hacia el número de bandas y firmeza en el mismo grado de afectación.

CUADRO II
ESCALA MICROSCÓPICA DE GRADO DE ADHERENCIAS

Grado	Características
0	Sin fibrosis
1	Fibrosis con puente delgado de colágena
2	Tejido con fibrosis de colágeno
3	Fibrosis con puente grueso de colágeno

Para determinar el grado microscópico de las adherencias en los modelos porcinos se obtuvieron muestras de la base de la adherencia, las cuales fueron fijadas en formol al 40% para posteriormente ser llevadas con patólogo para su tinción y evaluación microscópica, para así determinar el grado microscópico de las adherencias conforme al grado de fibrosis que presenta el tejido (Cuadro II).

V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se agruparon en medias como medidas de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Para la estadística inferencial se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar los grupos control y tratados con enoxaparina, debido a que el valor

obtenido por la prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov no demostró una distribución de normalidad. Para el análisis se utilizó el programa SPSS® versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para Windows®. Se tomaron como diferencias estadísticamente significativas aquellas cuyo valor de $p < 0.05$. Todos los resultados son expresados con un intervalo de confianza de 95%.

VI. RESULTADOS

No hubo complicaciones transoperatorias ni postoperatorias en los animales de experimentación.

Todos los modelos animales fueron sacrificados al día 14 postoperatorio para la valoración de adherencias.

El tiempo de intervención quirúrgica en los modelos porcinos fue de 28.1 ± 7.0 minutos para el grupo control y 28.7 ± 9.1 minutos para el grupo enoxaparina. Siendo utilizadas 4.1 ± 0.3 ligaduras y 4.3 ± 0.7 para los grupos previamente descritos.

La Figura 1 muestra los diferentes grados de adherencias macroscópicas obtenidos en el estudio en el modelo porcino, encontrando una mayor incidencia de los grados I y II en el grupo enoxaparina y los grados III y IV en el grupo control.

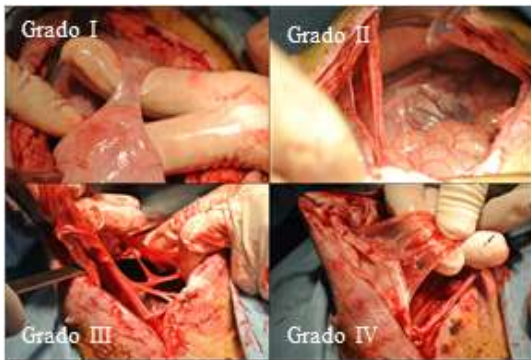


Fig. 1 Grado de adherencias macroscópicas en el modelo porcino

La Figura 2 muestra los diferentes grados de adherencias macroscópicas observados en el modelo murino, en este modelo también se encontró una mayor incidencia de grado I y II en el grupo enoxaparina y grados III y IV en el grupo control.



Fig. 2 Grado de adherencias macroscópicas en el modelo murino

El cuadro III muestra la media y desviación estándar del grado de adherencias macroscópicas de ambos modelos animales, así como el valor p obtenido por U de Mann-Whitney para muestras independientes. Ambos modelos animales mostraron diferencias estadísticas entre sus respectivos grupos control y enoxaparina, siendo el modelo porcino el que obtuvo una mayor diferencia estadística respecto al grupo control ($p < 0.001$). El modelo murino también obtuvo diferencia estadística significativa ($p = 0.01$), menor a comparación del modelo porcino.

Cuadro III

Grado de adherencias macroscópicas de acuerdo a escala Nair

	Control Media \pm DE	Enoxaparina Media \pm DE	Sig.
Modelo Porcino	3.6 ± 0.5	1.4 ± 0.9	<0.001
Modelo Murino	3.8 ± 0.4	2.7 ± 0.5	0.01

En el cuadro IV se muestra la media y desviación estándar del grado de adherencias microscópicas en las muestras tomadas de adherencias de los modelos porcinos y su valor p obtenido por U de Mann-Whitney para muestras independientes. Ambos modelos animales presentaron diferencias estadísticas similares respecto a sus respectivos grupos control ($p = 0.003$ modelo porcino vs $p = 0.002$ modelo murino).

Cuadro IV

Grado de adherencias microscópicas en ambos modelos animales

	Control Media \pm DE	Enoxaparina Media \pm DE	Sig.
Modelo Porcino	2.8 ± 0.5	1.3 ± 0.7	0.003
Modelo Murino	2.7 ± 0.4	1.2 ± 0.7	0.002

VII. DISCUSIÓN

El desarrollo de las adherencias ha sido estudiado de manera extensa, pero a la fecha no se ha desarrollado una estrategia definitiva para prevenir su formación.^[1]

La génesis más común de las APP es por intervención quirúrgica en la cavidad peritoneal. En general, aproximadamente un tercio de los pacientes que se someten a cirugía abierta abdominal o pélvica serán readmitidos a hospitalización aproximadamente dos veces en los siguientes 10 años por condiciones directamente o posiblemente relacionadas a adherencias. De acuerdo a la literatura el 20% de las readmisiones se presentan en el primer año de la cirugía.^[1]

Se han intentado numerosas estrategias para evitar formación de APP, incluidas barreras mecánicas, productos

químicos y varias drogas farmacológicas sin resultados definitivos para los humanos.

La idea que al disminuir la formación de fibrina o limitar su activación durante la cascada de la coagulación se reduce la formación de adherencias ha permitido desarrollar diversos proyectos experimentales, utilizando heparinas de bajo peso molecular, predominantemente Nadroparina por vía intraperitoneal^[16] y enoxaparina, usando una dosis doble con respecto a la dosis profiláctica, como informó Arikan^[17], quien empleó 1 mg / kg, inyectado por vía subcutánea durante 7 días.

En nuestro estudio usamos enoxaparina a dosis de 0.5mg/kg, debido a que se ha demostrado que esta dosis tiene propiedades profilácticas dentro de la formación de puentes de fibrina y tiene un menor riesgo de sangrado intraabdominal como efecto adverso. En este caso se optó por la vía subcutánea debido a que Guzmán-Valdivia reportó que por esta vía se tiene un mejor efecto profiláctico en la formación de adherencias en comparación con la vía intraperitoneal^[15].

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que en modelos murinos la ministración de enoxaparina subcutánea por 7 días disminuye la formación de adherencias a comparación del grupo control, resultados que son similares a los reportados por Sharifi, Kement y Türccapar.^[11-13] Guzmán-Valdivia reportó que la ministración de enoxaparina SC con diclofenaco intra-peritoneal, un antiinflamatorio no esteroideo el cual inhibe la COX-1 y COX-2, evitando la síntesis de tromboxanos y prostaglandinas, inhibiendo así el proceso de angiogénesis en la formación de adherencias, puede ser más efectiva que la ministración de enoxaparina por vía subcutánea sola^[15]. Kement también reportó que altas dosis de heparina previenen de mejor manera la formación de adherencias, pero el riesgo de sangrado como efecto adverso aumenta de forma considerable.^[11]

En modelo porcino se encontró que la enoxaparina también es efectiva en la prevención de APP, incluso existe una mayor significancia estadística a comparación del modelo murino. No se encontraron reportes previos acerca de utilidad de la enoxaparina como método de prevención en la formación de APP en modelos porcinos en la literatura, motivo por el cual este trabajo podría adquirir gran importancia.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio encontramos la imposibilidad de poder medir los niveles de fibrina, molécula la cual juega un papel importante en la formación de APP y es la principal molécula antagonizada por la enoxaparina, debido al alto costo que se generaría.

VIII. CONCLUSIONES

La enoxaparina es efectiva en la prevención de las APP en ambos modelos animales. Estos trabajos pueden ser la base para en un futuro poder usar este tipo de tratamiento como profilaxis farmacológica en seres humanos, y así disminuir los costos generados por una reintervención quirúrgica o las

complicaciones que puedan presentarse por el desarrollo de adherencias.

REFERENCIAS

- [1]. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 7 de noviembre de 2011;17(41):4545-53.
- [2]. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: Facing the enemy. *Int J Surg.* 1 de enero de 2008;6(3):253-60.
- [3]. Brüggmann D, Tchertchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg H-R, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arzteblatt Int.* noviembre de 2010;107(44):769-75.
- [4]. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Derveniz C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001;18(4):260-73.
- [5]. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* enero de 1990;72(1):60-3.
- [6]. Werner M, Galecio JS, Bustamante H. Adherencias abdominales postquirúrgicas en equinos: patofisiología, prevención y tratamiento. *Arch Med Vet.* 2009;41(1):01-15.
- [7]. Buțureanu SA, Buțureanu T a. S. Pathophysiology of adhesions. *Chir Buchar Rom* 1990. junio de 2014;109(3):293-
- [8]. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online.* septiembre de 2010;21(3):290-303.
- [9]. Sulaiman H, Dawson L, Laurent GJ, Bellingan GJ, Herrick SE. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem Soc Trans.* abril de 2002;30(2):126-31.
- [10]. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg Lond Engl.* 2011;9(8):589-94.
- [11]. Kement M, Censur Z, Oncel M, Buyukokuroglu ME, Gezen FC. Heparin for adhesion prevention: comparison of three different dosages with Septrafilm in a murine model. *Int J Surg Lond Engl.* 2011;9(3):225-8.
- [12]. Sharifi S. Effect of heparin in prevention of experimental abdominal adhesions in rat. 2007;2(3):8.
- [13]. Makarchian HR, Kasraianfard A, Ghaderzadeh P, Javadi SMR, Ghorbanpoor M, Hamadan University of Medical Sciences, Iran, et al. The effectiveness of heparin, platelet-rich

plasma (PRP), and silver nanoparticles on prevention of postoperative peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras.* enero de 2017;32(1):22-7.

[14]. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg Chic Ill* 1960. junio de 1974;108(6):849-53.

[15]. Gómez GGV, Betancourt ET. Utility of the Enoxaparin and Diclofenac in Prevention of Postoperative Abdominal Adhesions. Experimental Study in Murine Model. *Clin Surg.* 2018; 3: 1890.

[16]. Kutlay J, Ozer Y, Isik B, Kargici H. Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesions. *World J Surg.* julio de 2004;28(7):662-5.

[17]. Arikan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakusak A, Uzun H, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg.* febrero de 2005;189(2):155-60