

Estudio experimental para establecer la utilidad de la heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) y un antiinflamatorio no esteroideo (Diclofenaco) en la prevención de la formación de adherencias abdominales postoperatorias.

ARELLANO-LOMELÍ S., CARRILLO-MARHX G., GUZMÁN-VALDIVIA G. G

Resumen— Las adherencias son puentes o bandas de tejido conectivo vascularizado e inervado, formadas de manera patológica entre el peritoneo, asas intestinales y pared abdominal y principalmente son secundarias a una intervención quirúrgica en el abdomen. Son causa de oclusión intestinal en el 60 a 70% de los casos y clínicamente producen diversos síntomas como: náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal crónico e infertilidad en las mujeres. Se generan por un desequilibrio entre los procesos de fibrinogénesis y fibrinólisis, más a favor de la primera, y asociado también a la respuesta inflamatoria propia del organismo a través de la remodelación o fibrosis. Si se inhibe la respuesta inflamatoria con un AINE, así como la formación de fibrina mediante una HBPM, ¿es factible disminuir la formación de adherencias abdominales postoperatorias?.

En el presente trabajo, se presenta un modelo experimental con ratas de laboratorio en las que mediante abrasión del ciego y sutura primaria en intestino se provoca la formación de adherencias. Se formaron tres grupos de 10 ratas cada uno: grupo I: grupo control, sin intervención; grupo II: ministración de HBPM intraperitoneal y grupo III: ministración de diclofenaco intraperitoneal. Catorce días después se sacrificaron a las ratas y se compararon macroscópicamente la formación de adherencias mediante la escala de Nair modificada. El promedio de formación de adherencias fue de: 3.8+ 4.2 D.E. para el grupo control, 2.7 + 0.48 D.E. para el grupo II y 1.6 + 0.7 D.E. para el grupo III. Con la prueba de Kruskal-Wallis se demostró menor formación de adherencias entre el grupo control y grupo II con $p < 0.5$ y entre el grupo control y grupo III con $p < 0.0001$. Conclusiones: ambos fármacos utilizados tuvieron significancia estadística para la disminución de las adherencias, por lo que este estudio puede proyectarse como una base inicial en otros modelos experimentales más complejos y dar paso así a su uso en humanos y posteriormente como profilaxis farmacológica aprobada.

Palabras clave: Adherencias, Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) (Enoxaparina), Antiinflamatorio No Esteroideo (AINE) (Diclofenaco).

ARELLANO-LOMELÍ SHANTALLE, CARRILLO-MARHX GABRIEL 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.mx)

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

I. INTRODUCCIÓN

Las adherencias abdominales postoperatorias (AAP) son una condición en la cual, al formarse bandas de fibrina densa entre las asas intestinales y/o la pared abdominal, pueden provocar dolor y oclusión intestinal entre otras entidades y ser la causa de nuevas intervenciones quirúrgicas. La génesis de la formación de adherencias está dada por un desequilibrio a favor de la formación de fibrina (fibrinogénesis), ya que los fibroblastos son células de la respuesta inicial a la lesión secretando colágeno y participando en la fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación de la herida [1]. Han existido muchos intentos en encontrar algún mecanismo eficaz para prevenir la formación de adherencias

II. CONCEPTOS BÁSICOS

Las adherencias abdominales son puentes de tejido conectivo vascularizado e inervado, que se forman de manera patológica entre el peritoneo, asas intestinales y pared abdominal [1, 2].

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

Las adherencias se pueden clasificar en dos grandes grupos: congénitas y adquiridas; las primeras se presentan desde el nacimiento debido a una malformación en el desarrollo de la cavidad peritoneal; las adquiridas son inflamatorias o postoperatorias; respecto a éstas, son las más frecuentes, se distinguen 3 procesos de formación:

- 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 intraabdominales 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]. El 15-20% de la infertilidad

femenina se debe a las adherencias postquirúrgicas. En el ovario, las adherencias se presentan en 90% de los casos, posterior a una cirugía en los anexos. También son causa de obstrucción del intestino delgado en 60-70%, complicación más frecuente. Existen ciertos factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de adherencias como: cualquier grado de inflamación con afección peritoneal; íleo paralítico postoperatorio, laparotomías repetidas y la técnica y el manejo quirúrgico en las anastomosis de intestino.

Los síntomas que generalmente refieren los pacientes son: meteorismo, dolor abdominal crónico, movimientos irregulares intestinales, desórdenes digestivos y obstrucción intestinal.

Fisiopatología

La formación de adherencias intra-abdominales es un proceso aberrante de reparación peritoneal que como resultado final, origina un desbalance entre los procesos de fibrinogénesis y fibrinólisis. [6,7]

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. [7]

En cuanto a la reparación normal del peritoneo, la primera reacción morfológica de la serosa es la aparición de una densa capa de fibrina, infiltrada de polimorfonucleares dentro de las primeras 12hrs, entre las 24-36hrs, el mayor componente celular está dado por macrófagos que se encuentran sobre una base de fibrina, además, se pueden observar las primeras células mesoteliales en regiones profundas de la lesión. Al 5to día cuando el proceso de reparación se observa parcialmente completo, se muestra una capa simple de células mesoteliales. Es hasta el 8vo día, cuando toda el área agredida se encuentra cubierta por la característica monocapa de células mesoteliales anclada a una membrana basal [7,8].

Las lesiones peritoneales extensas remesotelizan tan rápido como las lesiones pequeñas; se describe que tardan de 5-6 días para el peritoneo parietal y de 5-8 días para el visceral. Se requiere de una degradación completa de la fibrina, de lo contrario, puede llegar a servir para que los fibroblastos formen adherencias.

Después de la lesión de las células mesoteliales, existe una liberación de sustancias vasoactivas y cininas por los mastocitos, principalmente, aumentando la permeabilidad vascular y la formación de exudado rico en fibrina [6, 8,9].

La fibrina es el resultado final de la cascada de coagulación y va formando depósitos, mientras existe 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.

Se ha demostrado que los fibroblastos expresados en las adherencias tisulares tienen diferente fenotipo comparados con, los fibroblastos normales, se ha visto que esta inducido por presencia de hipoxia celular. Estos fibroblastos de

adherencia tienen aumento en el mRNA basal de colágeno tipo 1, fibronectina, metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1), TGF-beta1, ciclooxigenasa-2 (COX-2) e IL-10.

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, ésta última es 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, 6,8-10], 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 la fibrina [1,6], mientras que uPA juega un rol más importante en la remodelación tisular pues actúa degradando la matriz pericelular. La activación del plasminógeno 1 y 2 PAI-1 y PAI-2 son producidos en células endoteliales, mesoteliales, monocitos, fibroblastos y macrófagos. PAI-1 es considerado un factor importante en la fisiopatología de las adherencias, encontrando altas concentraciones de PAI-1 en pacientes con adherencias peritoneales (AP). [1]

Por otro lado, en los fibroblastos normales el radio común de tPA/PAI-1 es 80% mayor que en los fibroblastos de adherencia, favoreciendo así la fibrinólisis. Bajo condiciones de hipoxia, el radio tPA/PAI-1 disminuye en los fibroblastos normales hasta 90%, y se ve un decremento más exagerado ante la presencia de fibroblastos de adherencia (98%). [8]

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.

De lo descrito podemos resumir que las AAP, se deben a un desequilibrio entre la fibrinogénesis y fibrinólisis a favor de la primera, asociado a hipoxia tisular.

Prevención

Han sido numerosas las estrategias en búsqueda de disminuir la formación de AAP, basadas en algunos puntos específicos en el origen fisiopatológico de las adherencias, todas encaminadas principalmente a disminuir la inflamación, entre las que se encuentran [3]:

Técnica quirúrgica

El manejo atraumático de los tejidos durante la cirugía es esencial para evitar el daño de la serosa y disminuir la actividad fibrinolítica [2].

Hay dos principios básicos para evitar la formación de adherencias: evitar las incisiones sobre los tejidos altamente vascularizados (p.ej. músculo) y otra, es minimizar la extensión del trauma quirúrgico [11]. Cirujanos especialistas en microcirugía han descrito que la manipulación de tejidos con guantes quirúrgicos es menos traumática que el contacto con el instrumental. Sin embargo, estudios con microscopía electrónica señalan que ambos producen un daño significativo en la serosa. [2]

En modelos animales se ha visto que la duración de la cirugía y el sangrado perioperatorio, aumentan la

predisposición de formar adherencias, por lo que concluyen que hay un efecto directo entre la experiencia y la duración de la cirugía [12].

Numerosos estudios coinciden en que la laparoscopia disminuye la formación de adherencias postquirúrgicas en contraste con laparotomía [3]; además de procedimientos con una herida quirúrgica de menor extensión y que disminuye el contacto intraabdominal con cuerpos extraños como: gasas, instrumental y suturas, también disminuye la formación de las mismas [13].

Farmacología profiláctica

Los glucocorticoides se han estudiado solos o en conjunto con antihistamínicos, los primeros disminuyen la respuesta inflamatoria y los segundos inhiben la proliferación de fibroblastos [2,9]. No se han encontrado beneficios significativos con el uso de estos (intravenoso, entérico e intraperitoneal) para evitar la formación de AP [9] aunado a la presentación de efectos adversos como inmunosupresión y retardo de la reparación de la herida [2].

El Dextrán, polímero de glucosa hidrosoluble ha sido recomendado, sin tener un mecanismo de acción bien entendido, con resultados contradictorios y con efectos secundarios importantes, principalmente edema. [14]

El uso de antibióticos como profilaxis contra infecciones y adherencias postoperatorias se ha utilizado con la premisa de que al disminuir la infección intraperitoneal, disminuye a inflamación y así hay menos adherencias. Empero estudios señalan que la aplicación intraperitoneal de antibióticos promueven la formación de estas.

Se han probado otras alternativas para evitar las adherencias como las barreras mecánicas para prevenir las adherencias; debería ser no reactiva, bioabsorbible, fácil de usar y que perdure durante las fases de recuperación.

Dentro de las barreras mecánicas líquidas, la más comúnmente usada es el dextrán 70 solución hipertónica, pero se ha abandonado su uso por no mostrar suficiente eficacia clínica [1]. En cuanto a las barreras mecánicas sólidas, las más representativas son el polietilenglicol (SparyGel) y la carboximetilcelulosa asociada a hialuronato de sodio (Seprafilm). La carboximetilcelulosa no ha disminuido las adherencias en todos los casos [2], además se ha visto que puede causar daño importante en las anastomosis, por lo que no se recomienda su uso en dichas situaciones [1].

El tPA recombinante, ha formado parte de los intentos para prevenir las adherencias en conejos. Sin embargo la concentración de fibrinolíticos requerida para prevenir las adherencias incrementa el riesgo de hemorragia postquirúrgica y retardo en la reparación de la herida, por lo que su uso se considera inseguro e inefectivo [2,9].

El azul de metileno como un inhibidor de radicales libres de oxígeno, en estudios recientes se ha sugerido su uso para disminuir la formación de adherencias. Por otra parte, también se ha descrito que causa daño en el sitio de presión de una anastomosis durante la fase temprana de reparación [2].

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) actúan inhibiendo la COX-1 y COX-2 evitando la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos [2]. La mayoría de los estudios con modelos animales concuerdan en que el uso de AINE disminuye la formación de adherencias. En ratas se observó que el uso de un inhibidor selectivo de COX-2 administrado intraperitoneal, disminuyó las AP [15].

También se ha comparado el uso de inhibidores selectivos COX-2 (Nimesulide) y su ministración vía intraperitoneal contra la vía intramuscular, mostrando reducción en la formación de adherencias con el uso del AINE, empero, sin ver alguna diferencia significativa en las vías de administración. Los AINE han sido agentes farmacológicos que han mostrado prevenir la aparición de adherencias postquirúrgicas en diversos modelos animales, sin embargo no existe como tal, evidencia significativa o estudio publicado que recomiende el uso de éstos en humanos [11, 16].

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 [17].

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. Lo anterior con base en la realización de protocolos en modelos murinos, con manipulación quirúrgica y posterior lavado peritoneal con heparina, y se concluyó que el lavado peritoneal disminuye la reacción inflamatoria peritoneal y la formación de adherencias. En otro estudio con ratas, se observó que es efectiva y segura la ministración de heparina a diferentes dosis (62.5UI, 125 UI, 250 UI) en combinación con carboximetilcelulosa, teniendo mejores resultados con la dosis más alta de heparina [17].

Ya en 1995 Türccapar y cols. en un modelo experimental en ratas observaron la utilidad de una HBPM aplicado intraperitonealmente, incluso más efectivo que su aplicación subcutánea. [18].

III. JUSTIFICACIÓN

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.

Son pocos los estudios en los que se ha utilizado HBPM y ninguno con dosis correspondiente a la dosis profiláctica en el humano y no hay estudios con Diclofenaco, AINE utilizado con mayor frecuencia en la clínica.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Mediante un estudio experimental, longitudinal, prolectivo, analítico y aleatorizado, en el que intenta probar que la

asociación de Enoxaparina como limitador en la fibrinogénesis así como el Diclofenaco inhibidor de la respuesta inflamatoria son útiles en la prevención de la formación de AP.

Se utilizaron 30 ratas de laboratorio de la cepa Sprague Dawley de ambos sexos, pesando 400-450 g. se dividieron en 3 grupos de 10 cada uno:

- Grupo I: Control – No tratado
- Grupo II: HBPM (Enoxaparina) IP* 0.5mg/kg
- Grupo III: Diclofenaco IP a dosis de 4mg/kg

*I.P. Intraperitoneal: 0.5mg/kg peso de Enoxaparina y 4mg/kg peso de Diclofenaco en 10 ml de solución salina al 0.9% instilada directamente en la cavidad abdominal.

Se sacrificaron el día 14 del experimento y se graduó las adherencias mediante escala visual y se compararon los grupos.

V. PROCEDIMIENTO

Los grupos experimentales fueron alojados en condiciones de tipo convencionales bajo control ambiental (temperatura 21 ± 2 ° C; humedad relativa 55 ± 10 %; ciclos de luz /oscuridad de 12:12 horas) y fueron alimentadas ad libitum con la dieta Lab Diet 5008® y agua.

Cada grupo estuvo conformado de manera aleatoria y mantenidos en lotes de 5 animales de cada sexo e identificados individualmente.

Preparación Quirúrgica y Anestesia

Los animales estuvieron sujetos a ayuno de 12 horas previas a la cirugía y sedados para su rasurado y asepsia prequirúrgica, ministrando 6 mg/kg de peso de Sural® (Azaperona). El anestésico utilizado fue Zoletil® (Zolazeoam/Tiletamina) ministrando 0.3 ml intramuscular.

La analgesia preventiva se llevó a cabo con Tradol® (Tramadol) 6 mg, en el postoperatorio inmediato. Los procedimientos quirúrgicos se efectuaron en condiciones estériles previa desinfección de la región abdominal con yodopovidona al 1%.

Inducción de Adherencias

La capa músculo-peritoneal se incidió 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 se sometió a abrasión continua de hasta 10 ocasiones bajo presión moderada sin lesionar órganos adyacentes. Para ello se utilizó una gasa húmeda estéril en el mismo sitio para generar hemorragia subserosa. Adicionalmente se realizó a 10 cms de la unión íleo-cecal una incisión del 50% de la circunferencia intestinal y reparando con prolene 4/0, surgete continuo verificando que no hubiera fuga. Posterior a introducir el ciego a la cavidad, se ministró de acuerdo al grupo HBPM o Diclofenaco por irrigación. Se suturó la pared músculo-aponeurótica en un plano con Vicril de 1/0 surgete continuo y piel con puntos separados de prolene 3/0.

El cuidado postoperatorio incluyó el control de la hipotermia que puede ser fatal en roedores mediante el empleo de lámparas de rayos infrarrojos. La analgesia se manejó inyectando 0.05 mg/kg de Brospina® (Buprenorfina HCL) vía subcutánea cada 12 hrs y por dos días, así como se aplicará antibiótico una dosis preoperatorio.

La valoración postquirúrgica se basó en la observación diaria de bienestar (actitud, estado de alerta), así como la ausencia de dolor, usando criterios implementados de conformidad con Flecknell, PA. y la normatividad de la NOM 062-ZOO1999.

Valoración clínica del grado de adherencia

CUADRO I
ESCALA DE NAIR MODIFICADA POR GUZMÁN-VALDIVIA

Grado de adherencia
0 = sin adherencia
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 bandas de adherencia entre: víscera-víscera o víscera-pared abdominal, laxa o densa
4 = más de dos bandas entre: víscera-víscera o víscera-pared abdominal o intestino formando una masa sin adherirse a la pared abdominal.

La clasificación 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 Modificada por Guzmán-Valdivia (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.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se agruparon en promedio, media y mediana como medidas de tendencia central. Los promedios se compararon mediante análisis de varianza (ANOVA).

Se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y la U de Mann-Whitney como pruebas no paramétricas de comparación de tres o más grupos independientes y se tomó a p menor o igual a 0.05 como estadísticamente significativa.

VII. RESULTADOS

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

Las adherencias observadas fueron del ciego a la pared abdominal y/o asas intestinales adyacentes. En el cuadro II se muestran la media y desviación estándar del grado de adherencias de acuerdo a la escala de Nair modificada.

Las adherencias observadas fueron del ciego a la pared abdominal y/o asas intestinales adyacentes. En el cuadro II se

muestran la media y desviación estándar del grado de adherencias de acuerdo a la escala de Nair modificada.



Figura 1. Se puede observar en el modelo roedor (Rata Sprague Dawley) que pertenece al grupo control, el puente de tejido que parte de la anastomosis entérica hacia el peritoneo parietal. Grado 3.



Figura 2. Podemos observar una abundante cantidad de adherencias interasa en una rata del grupo control. Grado 4.



Figura 3. Podemos observar y diferenciar cómo bajo la terapia con Enoxaparina, las adherencias son laxas y poco densas, Grado 1. (Comparar con Imagen 1.)

Evaluación de adherencias peritoneales

Estudiando las diferencias entre los tres grupos, se determinó, de acuerdo con la prueba de Kruskal-Wallis (Cuadro III), que hubo diferencia estadísticamente

significativa a favor del grupo al que se le ministró Diclofenaco intraperitoneal.

CUADRO II

Grado de adherencias de acuerdo a la escala de Nair

GRUPO	PROMEDIO \pm DE
Control	3.8 \pm 0.42
HPBM	2.7 \pm 0.48
Diclofenaco	1.6 \pm 0.7

CUADRO III

Prueba de Kruskal-Wallis (Detalles para el cálculo)

Grupo	No. De puntos	Suma de rangos	Promedio de rangos	Valor de <i>p</i>
Control	10	237.0	23.7	
HPBM	10	139.5	13.9	
Diclofenaco	10	58.5	6.5	P<0.0001

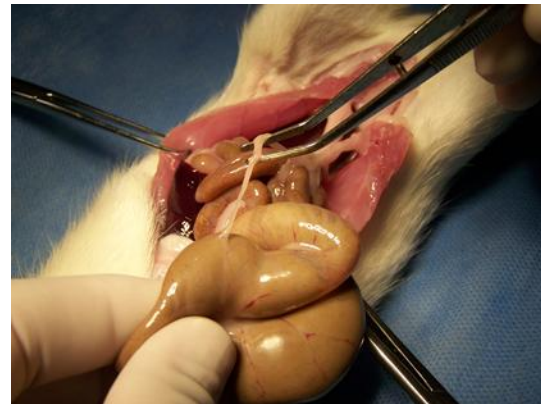


Figura 4. Podemos observar una única banda laxa de Ciego a Peritoneo Visceral Grado 1. Rata perteneciente a la terapia con Diclofenaco.

VIII. DISCUSIÓN

Las AAP son consideradas como una de las complicaciones más comunes de la cirugía abdomino-pélvica, en las que estadísticamente tienen una morbi-mortalidad de importancia, ya que la respuesta al trauma genera una respuesta inflamatoria promoviendo reacciones de anti fibrinólisis y pro-coagulación causando un aumento en la formación de fibrina que no será lisada, sino más bien organizada en polímeros densos, conformando adherencias firmes.

Todo esto ha llevado a realizar protocolos de investigación que establezcan un tratamiento preventivo no solo en animales sino en humanos.

De acuerdo con la fisiopatología y con base a las investigaciones realizadas en los últimos años para determinar la misma se ha demostrado que en efecto el mecanismo de fibrinogénesis-fibrinólisis iniciado por el daño o lesión inflamatoria del peritoneo parietal y visceral terminará en la formación de AAP, por lo que su prevención debe estar dirigida hacia la limitación o bloqueo de estos procesos a través de la anticoagulación y anti inflamación.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente experimento, tanto la Enoxaparina como el Diclofenaco son

efectivos en la prevención de la formación de AAP por su acción local al ser ministrados por vía intraperitoneal. Estos resultados fortalecen los ya encontrados por otros investigadores como W. Arung et al aunque utilizó Parecoxib. No hay trabajos con Diclofenaco. Con relación a la Enoxaparina ha habido trabajos que demuestran su utilidad, como el trabajo de Türccapar y cols. en ratas, pero no refieren dosis y la propuesta nuestra fue administrar la dosis profiláctica correspondiente al peso del animal de experimentación.

- [16] R. Rubin, D. Strayer, E. Rubin, and J. McDonald, "Patología de Rubin," Reparacion, regeneración y fibrosis. 6ta edición, pp. 94-98, 2008.
- [17] Y. Sahin, A. Saglam. "Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model," *Acta Obstet Gynecol Scand.*, vol. 73, pp. 70-3, 1994.
- [18] A.G. Türccapar, C. Ozarslan , E. Erdem, C. Bumin, N. Erverdin, J. Kutlay. "The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model," *Int Surg.*, vol. 80, pp. 91-94, 1995.

IX. CONCLUSIONES

Posterior a la realización del estudio se puede concluir que en el modelo seleccionado, la rata de laboratorio Sprague Dawley, ambos fármacos utilizados fueron útiles para la prevención de la formación de adherencias abdominales postoperatorias, sin embargo el Diclofenaco intraperitoneal es más efectivo. Este trabajo puede proyectarse como una base para iniciar el estudio en modelos experimentales más complejos y dar paso así a su uso en humanos como profilaxis farmacológica aprobada.

REFERENCIAS

- [1] W. Arung, M. Meurisse, and O. Detry, "Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions World," *J Gastroenterol.*; vol. 17, pp. 4545-4553, 2011.
- [2] E. Ergul, and B. Korukluoglu, "Peritoneal adhesions: facing the enemy," *International Journal of Surgery.*, vol. 6, pp. 253-260, 2008
- [3] D. Brüggmann, G. Tchartchian, M. Wallwiener, et al, "Intra-abdominal Adhesions," *Dtsch Arztebl Int.*, vol.107, no. 44, pp.769-775, 2010.
- [4] T. Liakakos, N. Thomakos N, P. Fine, et al, "Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology and clinical significance," *Dig Surg.*, vol. 18, pp. 260-263, 2001.
- [5] D. Menzies, H. Ellies, "Intestinal obstruction from adhesion: how big is the problem?," *Ann R Coll Surg Engl.*, vol. 72 pp. 60-63, 1990.
- [6] A. Maciver, M. McCall, and J. Shaphiro J. "Intra-abdominal adhesion: cellular mechanisms and strategies for prevention," *International Journal of Surgery.*, vol. 9, pp.589-594, 2011.
- [7] M. Werner, J. Galecio, and H. Bustamante, "Adherencias abdominales postquirúrgicas en equinos: patofisiología, prevención y tratamiento," *Arce Med Vet.*, vol. 41, pp. 1-15, 2009.
- [8] S.A. Buturean and T.A.S. Buturean, "Pathophysiology of adhesions," *Chirurgia.*, vol. 109, pp. 293-298, 2014.
- [9] G. Pados, CA. Venetis, et al, "Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence," *Reproductive BioMedicine Online.*, vol. 21, pp. 290-303, 2010.
- [10] H. Sulaiman, L. Dawson, G. Laurent, G. Belligan and S. Herrick, "Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation," *Biochemical Society Transactions.*, vol. 30, no. 2, pp. 126-131, 2002.
- [11] C. Nappi, A. Spiezio Sardo, E. DiGreco, M. Guida, et al, "Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy," *Human Reproduction.*, vol.13 no. 4, pp. 379-394, 2007.
- [12] JL. Ordoñez, J. Domínguez, V. Evrard, and PR. Koninckx, "The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model," *Hum Reprod.*, vol. 12, pp. 2654-2657, 1997.
- [13] BW Hellebrekers, T Kooistra, "Pathogenesis of postoperative adhesion formation," *Br J Surg.*, vol. 98, no. 11, pp.1503-16, 2011.
- [14] diZerega GS. "Contemporary Adhesion Prevention," *Fertil Steril.*; vol 61, no. 2, pp. 219-235, 1994.
- [15] W. Arung, F. Jehaes, J:P: Cheramy, J:P: Defraigne, M. Meurisse, P. Honoré, et al. "Effects of Parecoxib on The Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions in Rats," *J Invest Surg.*, vol. 6, pp. 340-346, 2013.