Prevención de adherencias intestinales, a mallas intraperitoneales, mediante la adición de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa en gel. Modelo experimental en ratas

Juan Carlos Mayagoitia-González,* Luis Manuel Gudiño-Amezcua,** Virgilio Rivera-Barragán,***

Arturo Vázquez Mellado-Díaz,*** Emilio Prieto Díaz-Chávez****

Resumen Abstract

Introducción: las mallas colocadas intraperitonealmente originan adherencias y fístulas intestinales. Los materiales compuestos con barrera antiadherente evitan este problema. No existen estudios utilizando productos antiadherentes en gel aplicado a mallas intraperitoneales para evaluar su eficacia en segmentos pequeños de malla en contacto con las vísceras.

Material y métodos: utilizamos dos grupos de 20 ratas cada uno. A las del grupo control se les colocó un segmento de malla de polipropileno intraperitonealmente y a las del grupo en estudio idéntica malla pero cubierta de gel de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa. Los animales fueron sacrificados a los 28 días y se evaluaron las adherencias según la escala de Diamond. Resultados: se evaluaron 20 ratas del grupo en estudio y 19 del grupo control (una muerte posoperatoria). Extensión: en el grupo control todas las ratas presentaron adherencias a la malla, 6 de ellas (32%) más de 50% de la superficie de la malla. De los animales del grupo en estudio 1 (5%) sin adherencias, 14 (70%) menos de 25% de la superficie de la malla (p = 0.02). Severidad: adherencias firmes y cohesivas en 11 (58%) del grupo control y en 0 del grupo en estudio (p = 0.001). Adherencias delgadas, avasculares en 11 (55%) del grupo en estudio. Densidad: del grupo en estudio 2 (10%) se liberaron espontáneamente al separar el colgajo; con tracción de suave a moderada en 16 (80%) del grupo en estudio y en 6 (32%) del grupo control. Liberación de las adherencias con tijeras en 1 individuo del grupo en estudio (5%) y en 13 (68%) del grupo control (p < 0.05).

Conclusiones: el gel de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa parece ser efectivo para reducir el porcentaje de adherencias y su firmeza a segmentos de malla intraperitoneal.

Palabras clave: adherencias intestinales, material antiadherente, hernias ventrales, mallas compuestas, hernia.

Background: Intraperitoneal meshes produce adhesions and intestinal fistula. Composite materials with an antiadherent barrier prevent that complication. There are no studies using gel products in intraperitoneal meshes to keep in contact with viscera.

Methods: Two groups of 20 rats each were used. Polypropylene mesh was placed intraperitoneally in both groups adding hyaluronic acid/carboxymethylcellulose gel to the mesh in the study group. At 28 days, rats were sacrificed and evaluated using the Diamond adhesions scale.

Results: There were 20 rats in the study group and 19 rats in the control group (one postoperative death). Control group all had adhesions: six (32%) >50% of the mesh surface. In the study group one rat (5%) showed no adhesions, and in 14 (70%) <25% of the mesh surface. Severity showed strong and cohesive adhesions in 11 (58%) control group rats and thin, avascular adhesions in 11 (55%) study group rats. For density, in the study group there were two rats (10%) where adhesions were released spontaneously by separating the flap. There was mild to moderate traction in 16 (80%) study group rats and six (32%) control group rats. Adhesiolysis with scissors was used in the study group (5%) and in 13 (68%) control group rats (p <0.05).

Conclusions: Hyaluronic acid/carboxymethylcellulose gel appears to be effective in reducing the percentage of adhesions to segments of intraperitoneal mesh implants.

Keywords: intestinal adhesions, anti-adherent material, ventral hernias, composite mesh, hernia.

- * Centro Especializado en el Tratamiento de Hernias. Hospital Médica Campestre. León, Guanajuato.
- ** Departamento de Cirugía Hospital General 3er nivel Secretaría de Salud, Aguascalientes, Ags.
- *** Jefatura de Cirugía Universidad Autónoma de Aguascalientes, Ags.
- **** Cirugía General. Hospital Ángeles Querétaro, Qro.
- ***** Cirugía, Hospital General de zona No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Colima, Col.

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Mayagoitia González

Centro Especializado en el Tratamiento de Hernias

Apolo XI No. 101, consultorio 10, Colonia Futurama Monterrey, 37180 León, Gto., México

Tel.: (52) 477 779 0550

Correo electrónico: drmayagoitia@hotmail.com

Recibido para publicación: 12-08-2010 Aceptado para publicación: 20-09-2011

Introducción

Se calcula que 93% de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica intraabdominal desarrollara algún tipo de adherencia (víscera con víscera o víscera con pared abdominal).^{1,2}

La mayoría de los materiales protésicos utilizados para reparación de defectos de la pared abdominal, colocados intraperitonealmente originan la formación de considerables adherencias en diferentes grados y, en ocasiones, de fistulizaciones intestinales. El polipropileno es la base de la mayor parte del material con el que están elaboradas las mallas utilizadas para la reparación de defectos de la pared abdominal y el que mayor reacción inflamatoria temprana y tardía ocasiona, por lo que su uso intraperitoneal en contacto directo con las vísceras debe ser evitado. 1-3

Se han utilizado múltiples compuestos para cubrir al material protésico con la finalidad de que sirvan de barrera antiadherente contra las asas intestinales y las vísceras abdominales, aunque con resultados contradictorios.³ Los materiales utilizados hasta el momento son: el ácido hialurónico, la celulosa oxigenada y regenerada, ácidos omega 3, colágena hidrofílica, carboximetilcelulosa e incluso sellador de fibrina.^{4,5} La mayor parte de estos compuestos se incluyen, desde la fabricación, a las mallas (por lo general de polipropileno pesado o ligero) en forma de capa o lámina integrada a una de las caras de la malla (la que estará en contacto con las vísceras) para evitar su contacto directo con las vísceras y la reacción inflamatoria propia del material; de esta manera se pretende evitar las adherencias. El sellador de fibrina es el único de estos compuestos que se aplica por separado a la malla después de su colocación, por medio de gotas o aerosol. Todos estos compuestos se absorben entre 14 y 28 días, permitiendo la migración de células mesoteliales intraperitoneales entre su superficie y las vísceras formando un nuevo peritoneo o "neoperitoneo" que quedará para siempre entre el material protésico y las asas intestinales, una vez que se ha reabsorbido por completo.

A pesar de que en teoría este material evitaría cualquier adherencia, en la práctica se siguen presentando adherencias al material protésico aunque en menor porcentaje (<15%) y tienen menor firmeza y son de fácil disección. Uno de los principales inconvenientes para el uso de estos materiales protésicos con capa antiadherente es su alto costo (entre 500 y 700% mayor que el material normal).

Hay reportes bibliográficos, desde hace 8 años, del uso de un gel elaborado con base en ácido hialurónico + carboximetilcelulosa como preventivo de adherencias entre asas intestinales y órganos macizos del abdomen (en especial en cirugías ginecológicas) y en otorrinolaringología (ORL). Se aplica en las superficies denudadas, cortadas o suturadas que habitualmente presentan adherencias, con

lo que se logra una disminución de entre 13 y 15% en el porcentaje adherencias. Estos dos elementos: el ácido hialurónico (polímero hidrofílico) y la carboximetilcelulosa (polisacárido hidrofílico), en forma de gel, se adhieren a las superficies aplicadas como película lubricante que se reabsorbe totalmente entre los 7 y 20 días permitiendo, en este lapso, la aparición de neoperitoneo entre su superficie; con ello se evita el contacto directo entre dos superficies denudadas o inflamadas y se busca, así, que no se adhieran, pues el período de aparición de adherencias posoperatorias es precisamente entre los 7 y 10 días después de la operación.

No existe en la actualidad ningún estudio en el que se utilice este producto en gel sobre una malla colocada intraperitonealmente para observar si previene la formación de adherencias en forma efectiva. La idea es verificar su utilidad en situaciones donde sólo un segmento pequeño de la malla quedará en contacto con las vísceras.

Material y métodos

Para este estudio experimental se utilizaron 40 ratas hembra, tipo Wistar de entre 300 y 400 g de peso para integrar, en forma aleatoria, un grupo control y otro de estudio con 20 ratas cada uno en el bioterio de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, México. Todos los animales del protocolo fueron aprobados por el Comité de Investigación local observando la reglamentación de la Investigación Biomédica descrita en el Código Sanitario Mexicano y la NOM correspondiente en su reglamento de uso de animales de laboratorio, así como la *Guide for the care and use of laboratory animals of the National Institutes of Health*.

Grupo control: cada rata de este grupo fue anestesiada con Zoletil® (Tiletamina, Zolazepam) por vía intramuscular. Se realizó laparotomía paramediana derecha y posteriormente omentectomía total. Se implantó un segmento de malla de polipropileno pesado de 2 × 2 cm, fijo a la pared lateral izquierda del abdomen a nivel de flanco con 4 puntos simples de poligluconato 2/0. Se cerró la laparotomía en 2 planos (peritoneo y planos músculo-aponeuróticos) con poligluconato 2/0 y piel con nailon 3/0. Las ratas fueron transferidas a contenedores individuales donde se les alimentó y vigiló para detectar cualquier complicación cada 24 horas.

Grupo de estudio: mismo procedimiento que el grupo control pero agregando, antes del cierre de la pared, gel de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa hasta cubrir la totalidad de la malla y las suturas de fijación.

Al cumplirse 28 días posoperatorios todas las ratas fueron sacrificadas. Cada animal fue sedado con éter y después se le aplicó una dosis letal de pentobarbital intracardiaco.

Se realizó una incisión en "C" abdominal levantando el colgajo y valorando las adherencias de asas intestinales y otras vísceras a la malla de acuerdo con la clasificación modificada de Diamond⁶ (cuadro I) que contempla tanto la extensión, la severidad y la facilidad de disección.

Como método estadístico se utilizó un muestreo simple al azar, basándose en la fórmula para ensayos clínicos aleatorios con diseño, para encontrar una diferencia entre dos proporciones⁷ y para lograr un máximo de precisión con el tamaño de muestra. Basados en un poder de 80% para detectar diferencias estadísticamente significativas y con un intervalo de confianza, para las pruebas estadísticas, de 95%. Los datos se expresaron como medias, desviación estándar y porcentajes. Para el análisis de la diferencia entre los grupos se usó la t de Student (varianzas iguales) o la prueba U de Mann-Whitney para análisis con varianzas diferentes. Se consideró estadísticamente significativa una p < 0.05.

Resultados

Una de las ratas del grupo control falleció 4 días después de la operación por lo que el grupo finalizó con 19 ratas (figura 1).

Al sacrificar a los animales 28 días después de la implantación de la malla encontramos que 100% de los animales del grupo control presentaron algún tipo de adherencia mientras que en el grupo de estudio sólo la presentó 95% de los animales. De acuerdo con la clasificación modificada de Diamond para valoración de adherencias, en las que las variables son extensión de las adherencias, severidad de las mismas y densidad (facilidad para su disección) encontramos los siguientes resultados:

Extensión: en el grupo control todos los animales presentaron al menos un grado de adherencia. La mayor parte 8 (42%) involucraron entre 26 y 50% de la superficie de la malla, 6 (32%) más de 50% de la superficie y solo 5 (26%) en una superficie menor a 25%. En el grupo de estudio sólo una rata (5%) no presentó ninguna adherencia, la mayoría (14 [70%]) formó adherencias menores a 25% de la superficie de la malla, una rata (5%) con adherencias de 26 a 50% y sólo 4 (20%) presentaron adherencias de más de 50%

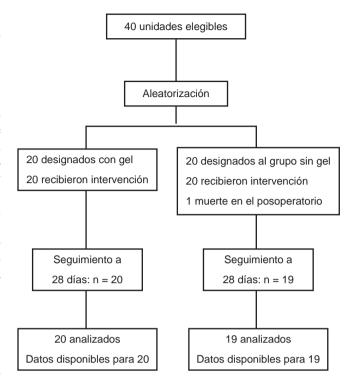


Figura 1. Diagrama de flujo de los dos grupos: con gel (grupo estudio) y sin gel (grupo control).

de superficie. El promedio de extensión de malla cubierta con adherencias fue de 1.4 ± 0.888 para el grupo de estudio en tanto que para el grupo control fue de 2.05 ± 0.780 , p = 0.02. Quince animales del grupo de estudio se mostraron sin adherencias o con adherencias que involucraban a menos de 25% de la malla en tanto que, para el grupo control, sólo cinco individuos cumplieron con estas características arrojando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: p = 0.022 (cuadro II).

Severidad: sólo una rata, en el grupo de estudio, no presentó adherencias. Se encontraron adherencias delgadas y avasculares en 11 (55%) del grupo de estudio y sólo en 2 (10%) del grupo control. Las adherencias fueron vascularizadas y densas en 8 (40%) del grupo de estudio y en 6 (32%) del grupo control (Figuras 2 [a y b] y 3). No se presentaron adherencias firmes y cohesivas en las ratas del

Cuadro I. Escala de adherencias de Diamond

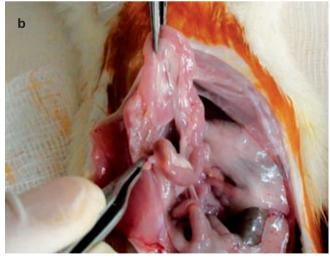
	0	1	2	3
Extensión	Sin adherencias	Cubre < 25%	Cubre < 50%	Cubre > 50%
Severidad	Sin adherencias	Delgada avascular	Vascularizado denso	Firme y cohesivo
Disección	Sin adherencias	Se separa sin tracción	Se separa con tracción	Se separa sólo con corte

Cuadro II. Extensión de las adhesiones y comparación de porcentajes entre los grupos de tratamiento (escala de Diamond)

Puntuación	Grupo con gel (n = 20)	Grupo sin gel (n = 19)	р
× (cm²)	1.4 ± 0.888	2.05 ± 0.780	0.02*
Percentil (%)			
0	1 (5%)	0	
< 25%	14 (70%)	5 (26%)	
26 - 50%	1 (5%)	8 (42%)	
> 50%	4 (20%)	6 (32%)	0.022**

^{*}t de Student; **U de Mann Whitney.





Figuras 2 a y b. Adherencias del intestino delgado a la malla (en rata del grupo control con malla sin gel) que involucran más de 50% de la superficie total de la malla con grado de severidad moderado e imposibilidad de liberación sólo mediante tracción.



Figuras 3. Rata del grupo de estudio (malla con aplicación de gel) en la que no se aprecia ninguna adherencia visceral a la superficie de la prótesis.

grupo de estudio pero sí en 11 (58%) del grupo control. Lo anterior representa una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.001) a favor del grupo de estudio con aplicación del gel (cuadro III).

Densidad: la densidad se mide de acuerdo con la facilidad con la que las adherencias formadas se pueden liberar. Dentro del grupo de estudio una rata no hizo adherencias (5%) y en 2 (10%) éstas se liberaron espontáneamente al separar el colgajo. Ameritaron tracción de suave a moderada para separar las adherencias 16 ratas (80%) del grupo de estudio (figuras 4 a y b) contra 6 (32%) del grupo control. Ameritaron adhesiólisis con tijeras una rata del grupo de estudio (5%) y 13 (68%) del grupo control. Al comparar los porcentajes en la densidad de las adherencias entre los grupos estudiados también se encontró una diferencia estadísticamente significativa: p < 0.05 (cuadro IV).

Analizando todas las características la mayoría de las ratas del grupo de estudio presentaron sólo adherencias grado 2 y hubo tres ratas que no las presentaron o que fueron grado 1. Por su parte, en el grupo control todos los individuos tenían adherencias y la gran mayoría (68%) requirieron corte con tijeras para poder lisarlas (grado 3); esto implica una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo en el que la malla se protegió con gel de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa.

Las estructuras que con mayor frecuencia se adhirieron a la malla fueron, en el grupo de malla sin gel, en primer lugar intestino delgado, en segundo lugar grasa del mesenterio intestinal, en tercer lugar cuerno uterino, cuarto lugar el hígado y quinto el ciego. En las ratas con malla cubierta de gel las estructuras que más presentaron adherencias fueron en primer lugar el intestino delgado, en segundo la grasa del mesenterio, tercero cuerno uterino y, por último, hígado.

Cuadro III. Escala de severidad de adherencias (escala de Diamond)

Puntuación	Severidad	Grupo con gel (n = 20)	Grupo sin gel (n = 19)	р
0	Sin adherencias	1 (5%)	0	
1	Delgadas, avascular	11 (55%)	2 (10%)	
2	Vascularizado, denso	8 (40%)	6 (32%)	
3	Firme y cohesivo	0	11 (58%)	0.001*

^{*}U de Mann-Whitney.





Figuras 4 a y b. Fotos de ratas del grupo de estudio (malla con gel) que muestran adherencias mínimas y laxas que pudieron ser liberadas, en su mayoría, exclusivamente con tracción.

Cuadro IV. Grado de densidad de las adherencias (escala de Diamond)

Puntuación	Densidad	Grupo con gel (n = 20)	Grupo sin gel (n = 19)	р
0	Sin Adherencias	1 (5%)	0	_
1	Sin tracción	2 (10%)	0	
2	Con tracción	16 (80%)	6 (32%)	
3	Con corte	1 (5%)	13 (68%)	< 0.05*

^{*}U de Mann-Whitney.

Discusión

Se conocen perfectamente las complicaciones de colocar materiales protésicos para hernioplastias de pared abdominal incisional o ventral (ya sean de polipropileno o poliéster) en contacto directo con vísceras abdominales; especialmente con las asas intestinales con las que producen adherencias severas con riesgo de oclusión intestinal o fistulizaciones abdominales catastróficas.

Desde hace dos décadas aparecieron materiales protésicos para la reparación de defectos abdominales conocidos como separadores de tejidos o antiadherentes. El más antiguo de ellos, el polímero de politetrafluoroetileno expandido (PTFEe), si bien fue efectivo en la prevención de

adherencias, presentó el problema de que no se adhería a la pared abdominal con la firmeza que se requiere para la contención adecuada de un defecto herniario. La evolución de los materiales protésicos y la necesidad de que, por un lado, no se adhieran a las vísceras y, por el otro, se adhieran e integren adecuadamente a las estructuras músculo-aponeuróticas ha sido fantástica. En la actualidad contamos con mallas compuestas o mixtas que unen diferentes capas de material protésico con características mejoradas como polipropileno ligero y ultraligero, el poliéster bi o tridimensional e incluso monofilamento que inducen menor respuesta inflamatoria en el tejido implantado y que favorecen una adecuada integración con materiales químicos separadores de tejido o antiadherentes. Entre estos últimos se encuentra el propio PTFEe, la carboximetilcelulosa, la celulosa oxidada y regenerada, el ácido hialurónico, la colágena, los ácidos grasos omega 3 y el titanio. La forma usual de presentación de estas mallas es en dos capas que se implantan colocando la superficie de poliéster o polipropileno (reticulares) en contacto con la pared abdominal y la superficie química antiadherente, en forma de capa laminar, en contacto con las asas intestinales. El inconveniente del PTFEe como material antiadherente es su permanencia y las desventajas de un material microporo. El resto de los compuestos químicos mencionados son de permanencia transitoria, se reabsorben en entre 45 y 90 días, lo que permite que una vez que han proliferado las células mesenquimatosas intraabdominales sobre dicha superficie (a los 5-8 días de implantadas)³ formen paulatinamente un neoperitoneo que aislará completamente a las vísceras, del poliéster o del polipropileno, cuando la barrera antiadherente haya sido reabsorbida por completo. Es importante mencionar que la capa antiadherente debe ser laminar (sin poros y cubriendo en su totalidad la malla permanente) y no reticular (con cubierta sólo de los filamentos de malla permanente) pues si existen poros o intersticios no cubiertos por el material antiadherente se producirá reepitelización del mesotelio incompleto entre los poros; diversos estudios han reportado la formación de adherencias viscerales severas en dichos sitios.4

Estos materiales son efectivos para prevenir adherencias de vísceras por un mecanismo no bien comprendido. Los compuestos de la capa antiadherente atraen fluido en su superficie y reducen el contacto directo de las estructuras viscerales con la malla por un efecto que ha sido denominado siliconización.² Si bien en teoría estos materiales son antiadherentes efectivos, en la práctica (en estudios con animales y observaciones en humanos relaparotomizados después de una implantación de este tipo de material) se sigue presentando un porcentaje importante de adherencias a la malla y al material de fijación (suturas o grapas) aunque en menor cantidad y firmeza que cuando no se utilizaba material antiadherente. Dichas adherencias

son en su mayoría laxas y con el paso del tiempo pudieran sufrir una adhesiólisis espontánea. La mayor parte de estas adherencias están compuestas de epiplón, el cual protege a los intestinos de su contacto con el material antiadherente y de fijación^{8,9} cuando el paciente lo conserva. Leber et al. 10 comprobaron, en animales de experimentación, que si eliminamos totalmente el epiplón antes de la implantación de cualquier tipo de malla, con o sin antiadherente, las adherencias intestinales a la prótesis aumentaran porcentualmente; esto revela el efecto protector de este elemento, tanto en humanos como en animales, y la necesidad de conservarlo para disminuir la cantidad de asas intestinales adheridas a la malla. Es por eso que en nuestro estudio también decidimos efectuar omentectomía total a las ratas. para valorar las características de las adherencias cuando falta la barrera del epiplón. Este es el motivo por el cual el grupo de estudio presentó 95% de adherencias a la malla a pesar del uso del gel de carboximetilcelulosa + ácido hialurónico; pero dichas adherencias involucraron un menor porcentaje de la malla, tuvieron menor firmeza o severidad y mostraron mayor facilidad para su lisis (exclusivamente tracción en la mayor parte de ellas).

El gel elaborado con base de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa, como preventivo de adherencias entre asas intestinales y órganos macizos o a pared abdominal, ha sido probado exitosamente por ginecólogos en cirugías donde es importante preservar los ovarios y anexos libres de cualquier adherencia que ponga en riesgo la fertilidad de la paciente¹¹ y por otorrinolaringólogos sobre la superficie de cuerdas bucales o en las cavidades de senos para nasales; en ambos casos para prevenir adherencias o sinequias a estructuras que necesitan estar libres de cualquier fijación para su funcionamiento adecuado. 12 En el campo de la cirugía general abdominal su uso, de algunos años a la fecha, se ha centrado en evitar cuadros recurrentes de oclusión intestinal por adherencias después de la liberación de las mismas, 13 como protección de anastomosis intestinales (para evitar que se adhieran otras estructuras y produzcan fistulizaciones)¹⁴ o simplemente como preventivo de formación de bloques de adherencias en estructuras que posteriormente pudiesen requerir de nuevas intervenciones quirúrgicas como vías biliares, hiato o estómago en el transcurso de cirugías para la obesidad mórbida. Su mecanismo de acción, además del ya mencionado efecto protector como barrera física de superficies denudadas por su efecto hidrofilico, se basa en los hallazgos encontrados en animales de experimentación: disminución de la cantidad de material de depósito de fibrina en los tejidos lesionados disminuyendo así la respuesta inflamatoria y permitiendo que actúen con más efectividad las sustancias fibrinolíticas que tienden a lisar espontáneamente estas adherencias iniciales durante los primeros 10 a 15 días posteriores a la cirugía. 15

Existen en el mercado desde hace una década, mallas compuestas en las que se combina material reticular de buena integración a la pared abdominal con capas laminares antiadherentes, con base en ácido hialurónico + carboximetilcelulosa, utilizadas intraperitonealmente y con mínimos porcentajes de adherencias viscerales. Su inconveniente relativo es su elevado costo: 500% más cara que una malla simple de polipropileno. Existe en la literatura un solo intento de aplicación de gel de hialuronidasa para cubrir mallas intraperitoneales de polipropileno en animales de experimentación, sus resultados fueron favorables y los costos más bajos que las mallas de patente e, incluso, que la aplicación de sellador de fibrina en aerosol en dichas prótesis.

Conclusiones

Aunque se requieren de estudios observacionales en humanos, nuestros resultados hacen promisoria la utilización de gel de ácido hialurónico y carboximetilcelulosa en mallas de polpropileno o dacrón, colocadas intraperitonealmente, al obtener menor porcentaje de adherencias con menor severidad y densidad, incluso a los materiales de fijación. De igual forma se podrá aplicar el gel cuando se utilice una técnica preperitoneal quedando áreas desprotegidas de peritoneo o exista contacto visceral a la malla reticular y en los casos en los que se lastime o se desprendan accidentalmente segmentos pequeños de capas laminares antiadherentes de mallas compuestas (situación frecuente al momento de introducir grandes segmentos de malla compuesta a través de trocares laparoscópicos). Se podrá aplicar de manera preventiva en las grapas o suturas de fijación de la malla para evitar adherencias a las mismas.

Referencias

- Vázquez-Mellado DA. Adherencias intestinales a los materiales protésicos en las reparaciones herniarias. En Mayagoitia GJC. Hernias de la pared abdominal. Tratamiento actual. Segunda ed. México: Editorial Alfil, 2009. p. 69-76.
- Yelimlies B, Alponat A, Kubukc A, Kuru M, Öz S, Ercin C, et al. Carboxymethylcellulose coated on visceral face of polypropylene

- mesh prevents adhesion without impairing wound healing in incisional hernia model in rats. Hernia 2003;7(3):130-133.
- Malazgirt Z, Ulusoy AN, Gok Y, Karagoz F, Tac K. Bioabsorbable membrane prevents adhesions to polypropylene mesh in rats. Hernia 2000;4(3):129-133.
- Bellón JM, García-Honduvilla N, Serrano MN, Rodríguez M, Pascual G, Buján J. Composite prostheses for the repair of abdominal wall defects: effect of the structure of the adhesion barrier component. Hernia 2005;9(4):338-343.
- Prieto Díaz-Chávez E, Medina-Chávez JL, Ramírez-Barba EJ, Trujillo-Hernández B, Millán-Guerrero RO, Vásquez C. Reduction of Peritoneal Adhesion to Polypropylene Mesh with the Application of Fibrin Glue. Acta Chir Belg, 2008;108(4):433-437.
- Diamond MP, Daniell JF, Feste J, Surrey MW, McLaughlin DS, Friedman S, et al. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. Fertil Steril, 1987;47(5):864-866.
- Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutíerrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Uriostegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinoza J, et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. Bol Med Hosp Infant Méx 1995;52(6):381-391.
- Borrazo EC, Belmont MF, Boffa D, Fowler DL. Effect of prosthetic material on adhesion formation after laparoscopic ventral hernia repair in a porcine model. Hernia 2004;8(2):108-112.
- Martín-Cartes JA, Morales-Conde S, Suárez-Grau JM, Bustos-Jiménez M, Cadet-Dussort H, Socas-Maciás M, et al. Prevención de adherencias peritoneales a las prótesis intraperitoneales. Estudio experimental en cerdos. Cir Esp 2006;80(4):214-219.
- Leber GE, Garb JL, Alexander AI, William PR. Long-term Complications Associated With Prosthetic Repair of Incisional Hernias. Arch Surg 1998;133:378-382.
- Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, diZerega GS. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. Fertil Steril 2001;76(3):595-604.
- Jeong Hong Kim, Joo-Hwan Lee, Joo-Heon Yoon, Jung Hyun Chang, Jung Ho Bae, Kyung-Su Kim. Antiadhesive effect of the mixed solution of sodium hyaluronate and sodium carboxymethylcellulose after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol 2007;21(1):95-99.
- Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. J Am Coll Surg 1996;183(4):297-306.
- Erturk S, Yuceyar S, Termiz M, Ekci B, Sakoglu N, Balci H, et al. Effects of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose Antiadhesion Barrier on Ischemic Colonic Anastomosis: An experimental study. Dis Colon Rectum 2003;46(4):529-534.
- Sang ML, Hwan SJ, Jae SB, Jung EK, Kwang HJ. The Effect of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose Membrane (GUARDIX-MB®) Barriers on Prevention of Post-operation Peritoneal Adhesions in Dogs. J Vet Clin 2008;25(6):494-500.