

Efectos de la Metilprednisolona en la formación de Adherencias Peritoneales postoperatorias en ratas

Methylprednisolone effects on postoperative Peritoneal Adhesions formation in rats

Luis Alfredo Hernández Villarroel¹, Luisa Cesín², Henry Fernández³

¹Estudiante de Último Año de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud, Dr. "Francisco Battistini Casalta", Universidad De Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela.

²Cirujano General. Departamento de Cirugía. Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela.

³Médico Patólogo. Departamento de Anatomía Patológica. Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela.

Correspondencia a:

Luis Alfredo Hernández Villarroel
luisvango@hotmail.com

Palabras clave: Adherencias tisulares, metilprednisolona, cirugía.

Keywords: Methylprednisolone, surgery, tissue adhesions.

RESUMEN

Las adherencias peritoneales son bandas fibróticas patológicas que se forman entre órganos y tejidos de la cavidad abdominal que normalmente se encuentran separados. Se presentan en el 93% de los pacientes luego de una cirugía abdominal o pélvica, y son causa de dolor abdominal y obstrucción intestinal. Algunos autores han propuesto que el uso de esteroides puede disminuir la cantidad y severidad de las adherencias. Los objetivos fueron: Evaluar los efectos de la metilprednisolona, en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias en un modelo animal. El método utilizado fue un estudio experimental, ensayo de laboratorio en modelo animal. A 10 ratas hembras Sprague-Dawley se les practicó cirugía formadora de adherencias peritoneales y fueron distribuidas de forma aleatoria en 2 grupos, un grupo que recibió dosis única de metilprednisolona intraperitoneal, y el otro como grupo control. A los 15 días los animales fueron sacrificados y evaluados. Se evidenció una disminución significativa de la inflamación ($p=0,027$) en el grupo con administración de metilprednisolona. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al número ($p=0,482$), severidad ($p=0,489$), grado de proliferación vascular ($p=0,207$) y fibrosis ($p=0,095$) de las adherencias peritoneales. Este estudio demostró que la administración de metilprednisolona no afecta de forma significativa la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, y por tanto, no tiene un efecto preventivo de las mismas.

ABSTRACT

Peritoneal adhesions are pathological fibrotic bands formed between organs and tissues of the abdominal cavity that are normally separated. They present in 93% of patients after abdominal or pelvic surgery and, they are cause of abdominal pain and intestinal obstruction. Some authors have suggested that the use of steroids may decrease the number and severity of adhesions. The goal was to experimentally evaluate the effects of methylprednisolone, in postoperative peritoneal adhesions in an animal model. So an experimentally study was done, a laboratory assay in an animal model. In 10 female Sprague-Dawley rats, peritoneal adhesions were induced, and then randomly assigned to 2 groups: a group treated with methylprednisolone, and a control group. The animal were killed and evaluated at the 15th day after surgery. A significant decrease in inflammation ($p=0.027$) in the group with administration of methylprednisolone was evident. However, there were no significant differences between the groups in relation to the number ($p=0.482$), severity ($p=0.489$), vascular proliferation ($p=0.207$) and fibrosis score ($p=0.095$) of peritoneal adhesions. This study demonstrated that the administration of methylprednisolone doesn't affect the postoperative peritoneal adhesions formation, and therefore, is not have a preventive effect of them.

INTRODUCCIÓN

Las adherencias peritoneales, se definen como **L**bandas fibróticas patológicas que se desarrollan entre órganos y/o tejidos de la cavidad peritoneal, que normalmente se encuentran separados¹. Se presentan en el 93% de los pacientes luego de una cirugía abdominal o pélvica, y su presencia es reducida con el uso de procedimientos quirúrgicos laparoscópicos en comparación con la cirugía abierta^{2,3,4}.

Pueden ser ocasionadas por la excesiva manipulación quirúrgica, la presencia de materiales extraños, incluso de suturas^{1,5}. Igualmente se ha descrito su asociación con complicaciones quirúrgicas, tales como, abscesos abdominales, hematomas y fuga intestinal⁶.

Entre sus consecuencias se encuentran la infertilidad femenina secundaria, la obstrucción ureteral, do-

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:
10 de marzo de 2014

Aceptado para publicación:
12 de junio de 2014

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2014;17(1): 6 - 10

lor pélvico y abdominal crónico, e interferencia en la distribución del líquido peritoneal^{7,8}. Son además, la mayor causa de obstrucción intestinal, ocasionando el 40% de todos los casos⁹.

Son numerosos los métodos empleados para evitar la formación de adherencias peritoneales, incluidos, una técnica quirúrgica meticulosa, agentes antiinflamatorios, antibióticos, barreras mecánicas líquidas o sólidas^{10, 11, 12}. Sin embargo, ningún método hasta ahora ha demostrado ser totalmente efectivo en todas las condiciones quirúrgicas¹³.

Las adherencias peritoneales, se forman a partir de una lesión en la superficie peritoneal, sea en su capa parietal o visceral. En el sitio de la lesión ocurre un aumento de la permeabilidad vascular y es depositado un exudado fibrinoso, con la consecuente formación de una matriz de fibrina, que normalmente es degradada por el sistema fibrinolítico peritoneal, ocurriendo la restauración de la superficie peritoneal. Sin embargo, en condiciones de isquemia presentes luego del trauma peritoneal, la actividad fibrinolítica disminuye, lo cual conlleva a la persistencia de bandas de fibrina, las cuales, son invadidas por fibroblastos, y subsecuente, al depósito de colágeno se forman estructuras fibrosas permanentes^{14, 15}.

Los mediadores de la inflamación tienen un rol muy importante en el proceso de formación de las adherencias peritoneales, por lo que a la par de los mecanismos de barrera líquida se han realizado nuevos estudios utilizando terapia farmacológica con esteroides^{16, 17, 18, 19}. Así mismo, algunos autores han propuesto que el uso de corticoides puede reducir la cantidad y severidad de las adherencias postoperatorias¹⁶.

Por esta razón, se decidió llevar a cabo este estudio para evaluar experimentalmente los efectos de la metilprednisolona, un antiinflamatorio esteroideo, en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias en un modelo animal; determinando, el número de adherencias formadas por grupo de experimentación, su severidad, así como la fibrosis, angiogénesis e inflamación en los tejidos afectados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, ensayo de laboratorio en modelo animal con diseño aleatorio de un grupo tratamiento y un grupo control. Se utilizaron como unidad experimental 10 ratas *Sprague-Dawley*® hembras, con un peso comprendido entre 250 y 300 gr, distribuidas en 2 grupos de estudio de 5 animales cada uno. Todos los animales se mantuvieron bajo condiciones de humedad y temperatura adecuadas, ciclos de 12 horas luz y oscuridad, y provistos de ali-

mento y agua ad libitum, considerando en todo momento los criterios de bioética para la experimentación con animales de laboratorio²⁰.

Para la inducción de adherencias peritoneales, aplicación de tratamiento intraperitoneal y evaluación: Los animales fueron anestesiados mediante la administración de Clorhidrato de Ketamina a dosis de 80 mg/kg; y Xylacina a dosis de 5 mg/kg, ambos por vía intramuscular.

Se realizó una cirugía con efectividad comprobada en la formación de adherencias peritoneales^{1, 21, 22}, mediante abrasión de la serosa, por frotamiento energético con gasa hasta la aparición de puntos hemorrágicos, en 8 segmentos de 1 cm de longitud en el intestino grueso (Figura 1).

Luego se procedió a la administración del tratamiento correspondiente:

Grupo 1. Grupo control, al cual no se aplicó ninguna terapéutica.

Grupo 2. Grupo al cual se administró Metilprednisolona, vía intraperitoneal a dosis de 20 mg/kg.

Durante el postoperatorio los animales se mantuvieron en jaulas individuales y recibieron tratamiento antibiótico con Ampicilina/Sulbactam y Metronidazol, a dosis de 80 mg/kg/12 horas y 40 mg/kg/día, respectivamente; y analgesia con ketoprofeno a dosis 5 mg/kg/día por vía intramuscular; durante tres días.

A los 15 días, se procedió a realizar eutanasia a los animales de experimentación de la siguiente forma: cada animal fue anestesiado con Clorhidrato de Ketamina y Xylacina, a dosis ya descritas; y posteriormente se realizó toracotomía y exposición del corazón, para administrar 1 ml de Cloruro de Potasio al 7,5%, vía intracardiaca.

Se realizó una incisión en "U" extendida desde ambos flancos hasta hipogastrio, profundizando por planos hasta penetrar cavidad peritoneal.

Se realizó la evaluación macroscópica de las adhe-



Figura 1: Abrasamiento con gasa de la serosa de intestino grueso de rata de experimentación.

rencias formadas de acuerdo con el método de graduación desarrollado por Granat¹⁶, considerando: grado 0, sin adherencia; grado 1, adherencias únicas, delgadas y fáciles de separar; grado 2, adherencias débiles y poco numerosas; grado 3, adherencias numerosas que incluyen extensiones parietales; grado 4, adherencias numerosas que incluyen intestino, mesenterio, omento y pared abdominal.

Muestras de tejido de adherencias fueron cortadas en bloque y fijadas en solución de formaldehído al 10%. Las muestras fueron rutinariamente procesadas por rehidratación e incluidas en parafina, y se realizaron cortes de 5 μ m de espesor mediante micrótomo. Las muestras fueron examinadas bajo microscopía de luz, luego de ser teñidas con hematoxilina-eosina y Tricrómico de Gomorra.

Las muestras fueron evaluadas por un patólogo para determinar la estructura general, actividad fibroblástica y fibrosis presente, así como lo fue la presencia de inflamación y de proliferación vascular.

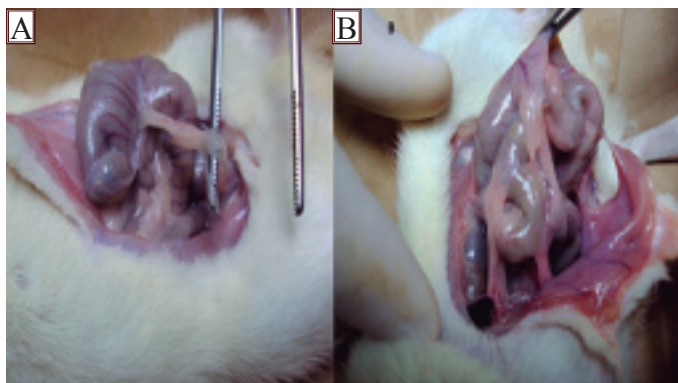


Figura 2: A) Adherencias débiles y poco numerosas (Grado 2) que involucran intestino y mesenterio. B) Imagen de cavidad peritoneal en rata de experimentación, que muestra adherencias numerosas que incluyen intestino, mesenterio, omento y pared abdominal (Grado 4), que pudieron ser liberadas, en su mayoría, exclusivamente con disección.

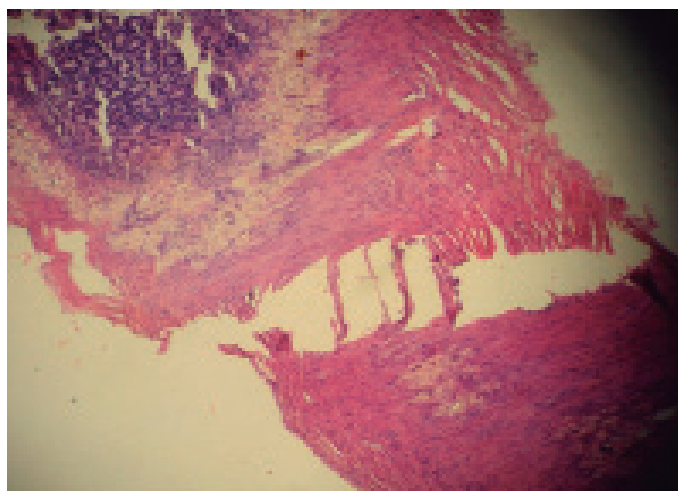


Figura 3: Fibrosis grado 3 en rata perteneciente al grupo control. Se observa moderada neoformación vascular ocupada por eritrocitos, acompañada de un infiltrado inflamatorio mononuclear de moderado a severo, con engrosamiento fibroso de la serosa (Tinción H/E; 40X).

La fibrosis fue valorada de la siguiente forma: grado 0, sin fibrosis; grado 1, grupos delgados de fibrosis celular; grado 2, amplias zonas de fibrosis con reducidas zonas de vascularización; grado 3, áreas de fibrosis constituidas por fibras gruesas de colágeno²³.

Para la inflamación se utilizó la siguiente escala: Grado 0, no hay inflamación; grado 1, la presencia de células gigantes, linfocitos y células plasmáticas ocasionales; grado 2, la presencia de células gigantes, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos; y grado 3, presencia de muchas células inflamatorias y microabscesos. Y la proliferación vascular se graduó como: grado 0, sin proliferación vascular; grado 1, proliferación vascular leve; grado 2, proliferación vascular moderada; y grado 3, w proliferación vascular intensa²⁴.

Aspectos éticos. Todos los pasos, tanto en la inducción como en el proceso de sacrificio, fueron realizados considerando en todo momento los criterios de bioética para la experimentación de la Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio²⁰, manteniendo a los animales en condiciones óptimas y sin someterlos a dolor o estrés innecesarios.

Las variables cuantitativas fueron expresadas con medidas de tendencia central y dispersión, y las cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y/o porcentuales. La comparación entre los grupos se realizó mediante Test de Fisher o Prueba t-Student, según sea el caso, y se consideró que había significancia estadística entre las mismas, cuando el valor de p fue menor de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa *Microsoft Office Excel*® 2010.

RESULTADOS

Al sacrificar a los animales 15 días después de realizada la inducción de adherencias, encontramos que el 100% de los animales del grupo control presentaron algún tipo de adherencia, mientras que en el grupo de estudio sólo el 80% de los animales presentó adherencias. El total de adherencias por grupo fue de: 80 y 50 adherencias para el grupo control y el grupo tratado con Metilprednisolona, respectivamente. El promedio de adherencias por grupo fue: 16 para el grupo 1 y 10 para el grupo 2. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (grupo 1 versus grupo 2, $p = 0,482$).

De acuerdo con la clasificación de Granat¹⁶, para valoración del grado de severidad de las adherencias, encontramos los siguientes resultados: una rata (20%), en el grupo de estudio, no presentó adherencias (Grado 0). Se encontraron adherencias débiles y poco numerosas (Grado 2) en 3 animales (60%) del

grupo control y en 2 del grupo en estudio (Figura 2, A). Se presentaron adherencias numerosas que incluyan extensiones parietales (Grado 3), en un animal del grupo en estudio (20%). Se evidenciaron adherencias numerosas que incluían intestino, mesenterio, omento y pared abdominal (Grado 4), en 2 animales (40%) del grupo control y en 1 del grupo en estudio (Figura 2, B). Denotando, una $p=0,489$.

Estudios Histológicos: En la exanimación histológica del tejido adherencial de ratas del grupo control se evidenciaron linfocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares y áreas de fibrosis que contenían fibroblastos (Figura 3). En ratas del grupo al cual se administró *Metilprednisolona*, se observó una disminución notable de la infiltración de células inflamatorias.

De acuerdo a la clasificación utilizada por Enre et al.²³, para la valoración del grado de fibrosis de las adherencias, se evidenció el desarrollo de diferentes grados de fibrosis, dependiendo del grupo de tratamiento. Uno (20%) de los animales pertenecientes al grupo con administración de metilprednisolona no desarrolló fibrosis; uno de los animales del grupo control (20%) y dos (40%) del grupo en estudio desarrollaron fibrosis grado 1; dos (40%) de los animales del grupo control y uno (20%) del grupo en estudio desarrollaron fibrosis grado 2; y desarrollaron fibrosis grado 3, dos animales pertenecientes al grupo control. Denotando, una $p=0,095$.

Del mismo modo, fue valorada la inflamación y la proliferación vascular en ambos grupos de experimentación, mediante la escala utilizada por Oktay et al.²⁴. Con respecto a la inflamación: en uno (20%) de los animales pertenecientes al grupo con administración de metilprednisolona no se evidenció inflamación; uno de los animales del grupo control (20%) y tres (60%) del grupo en estudio, desarrollaron inflamación grado 1; dos animales de experimentación, uno perteneciente al grupo control y otro al grupo en estudio, desarrollaron inflamación grado 2; y tres (60%) animales del grupo control desarrollaron inflamación grado 3. Denotando, una $p=0,026$.

En cuanto a la proliferación vascular, se evidenció que: uno (20%) de los animales pertenecientes al grupo con administración de metilprednisolona no se evidenció proliferación vascular; uno de los animales del grupo control (20%) y cuatro (80%) del grupo en estudio desarrollaron inflamación grado 1; y cuatro (80%) de los animales del grupo control desarrollaron inflamación grado 2. Denotando, una $p=0,206$.

DISCUSIÓN

Los Antiinflamatorios no esteroideos tales como

el *Ibuprofeno*, *Tenoxicam*, *Nimesulide*, *Parecoxib* y *Anticuerpos Neutralizantes del TNF- α* , han demostrado no afectar la formación de adherencias, pero se ha confirmado que esteroides como la dexametasona, disminuyen su formación mientras atenúa la reacción inflamatoria aguda^{18,19,25,26}.

Los glucocorticoides, tienen además una amplia gama de efectos tales como la inhibición de la proliferación de fibroblastos y de la expresión génica de procolágeno, a través de la disminución de la secreción del factor de crecimiento transformante β y pueden tener efectos inmunosupresores sobre la producción y liberación de citocinas^{19,26}.

Algunos estudios previos concluyeron que metilprednisolona, un antiinflamatorio esteroideo, es efectivo en la disminución de adherencias postoperatorias en modelos experimentales de anastomosis intestinal y de inducción de adherencias^{17,27}. Además, resaltan su capacidad para aumentar la resistencia en anastomosis yeyunal en ratas¹⁷. Igualmente, administrado en conjunto con prometazina, fue efectivo para prevenir la formación de adherencias²⁷.

En contraste en este estudio, a pesar de observar disminución del número de adherencias peritoneales formadas en los animales tratados con metilprednisolona, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando fueron comparados con el grupo control. Estos resultados se corresponden con los observados por *Kirdack et al.*²⁸, quienes experimentaron con bajas y altas dosis de este fármaco administradas por vía intraperitoneal, sin evidenciar resultados significativos.

Igualmente, en este estudio se evaluó el desarrollo de fibrosis y proliferación vascular, evidenciándose diferencias estadísticamente no significativas cuando se compararon ambos grupos de experimentación. Evidenciándose, que a pesar de ser un glucocorticoide, a la dosis utilizada la metilprednisolona no inhibió la proliferación fibroblástica y por tanto el desarrollo de fibrosis en el modelo experimental utilizado.

Sin embargo, si se evidenció una disminución significativa de la reacción inflamatoria en muestras de tejido de la cavidad peritoneal de animales a los cuales les fue administrado metilprednisolona. A pesar de disminuir la inflamación, no se afectó la formación de adherencias, probablemente, debido a que su desarrollo constituye la interacción de otros eventos bioquímicos complejos además de la inflamación, tales como, la reparación tisular, angiogénesis e inervación²⁹.

Así mismo, en otros estudios donde se evaluaron los efectos de la metilprednisolona administrada en conjunto con difenhidramina, en un modelo experimental de inducción de adherencias mediante

abrasamiento de la serosa del colon, no se evidenció disminución significativa de la formación de adherencias^{16,30}.

En conclusión, hasta que no exista un método preventivo de adherencias peritoneales totalmente efectivo, es fundamental la realización de estudios que

permitan entender a cabalidad los eventos fisiopatológicos involucrados en su formación, que sin duda conducirán al desarrollo de métodos preventivos eficaces. A este respecto, el presente estudio determinó que la administración intraperitoneal de metilprednisolona a dosis única, no tiene eficacia previendo la formación de adherencias.

REFERENCIAS

1. González C, Uzcátegui E, Milano M, Plata J, Noboa F, Shiozawa N. **Prevención de adherencias peritoneales postoperatorias mediante uso de antagonista de receptores de neurokinina tipo 1.** *Rev Chil Cir* 2010; 62: 369-376.
2. Kreisler E, Martí M. **Obstrucción Intestinal.** In: Parrilla, P, Jaurrieta, E., García, J., Azcoitia, M. *Cirugía General.* 2da edición. Madrid: Panamericana. 2010: 417-422.
3. Kavic S, Kavic S. **Adhesions and Adhesiolysis: The Role of Laparoscopy.** *J SLS* 2002; 6: 99-109.
4. Lauder C, Garcea G, Strickland A, Guy M. 2010. **Abdominal adhesion prevention: Still a sticky subject?** *Dig Surg* 2010; 27: 347-358.
5. O'Leary D, P, Coakley J. B. **The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions.** *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74(2): 134-137.
6. Luijendijk R W, de Lange D C, Wauters CC, Hop W C, Duron JJ, Paillet J L, et al. **Foreign material in postoperative adhesions.** *Ann Surg* 1996; 223(3): 242-248.
7. Br Üggmann D, Tchertchian G, Wallwiener M, MÜnstedt K, Tinneberg H, Hackethal A. **Intra-abdominal adhesions.** *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 769-75.
8. Kennedy R, Costain D, McAlister V, Lee T. **Prevention of experimental postoperative adhesions by N,O-carboxymethyl chitosan.** *Surgery* 1996; 120: 866-870.
9. Cahill R, Redmond H. **Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation.** *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4861-4866.
10. Ignjatovic D, Aasland K, Pettersen M. **Intra-abdominal administration of bevacizumab diminishes intra-peritoneal adhesions.** *Am J Surg* 2010; 200: 270-275.
11. Kamel R. **Prevention of postoperative peritoneal adhesions.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 111-118
12. Lalountas M, Ballas K, Skouras C. **Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats.** *Am J Surg* 2010; 200:118-123.
13. Aarons C, Cohen P, Gower A, Redd K, Leeman S, Stucchi A, et al. **Statins (HMG-CoA Reductase inhibitors) Decrease Postoperative Adhesions by Increasing Peritoneal Fibrinolytic Activity.** *Ann Surg* 2007; 245: 176-183
14. diZerega G, Campeau J. **Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation.** *Hum Reprod* 2001; 7: 547-555.
15. Sulaiman H, Dawson L, Laurent G, Bellingan G, Herrick S. **Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation.** *Biochem Soc Trans* 2002; 30(2): 126-131.
16. Saray W, Loera M. **Eficacia del polietilenglicol intraperitoneal y clorhidrato de difenhidramina más metilprednisolona intravenoso para la prevención de adherencias en un modelo experimental en rata.** *Rev Sanid Milit Mex.* 2007; 61: 157-161.
17. Sousa A, Petroianu A, Neto V, Rios V, Barbosa A. **Effect of sodium carboxymethylcellulose and methylprednisolone on the healing of jejunal anastomoses in rats.** *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 519-523.
18. Shahzamani P, Ashrafzadeh M, Jahanshahi A, Sotoudeh A. **Effects of dexamethasone, piroxicam and sterile aloe vera extract on the prevention of postoperative peritoneal adhesions formation in rat.** *Advances in Environmental Biology* 2012; 6 (11): 2851-2865.
19. Binda M, Koninckx P. **Prevention of adhesion formation in laparoscopic mouse model should combine local treatment with peritoneal cavity conditioning.** *Hum Reprod* 2009; 24 (6): 1473-1479.
20. AVECAL (Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio). **Manual para la producción y uso ético de los animales de laboratorio.** Ministerio del Poder Popular para la Ciencia y la Tecnología. Caracas. 2008: 93.
21. Tarhan O, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. **Pentoxifylline, a Methyl Xanthine Derivative, Reduces Peritoneal Adhesions and Increases Peritoneal Fibrinolysis in Rats.** *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 249-255.
22. Sagliyan A, Gunay C, Cengiz M, Sakin F, Hayat A. **An experimental study on the efficacy of sodium hyaluronate in prevention of postoperative intraperitoneal adhesions.** *J Anim Vet Adv.* 2009; 8: 664-668.
23. Emre A, Akin M, Isikgonul I, Yuksel O, Anadol Z, Cifter. **Comparison of intraperitoneal honey and sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (Septrafilm) for the prevention of postoperative intra-abdominal adhesions.** *Clinics* 2009; 64 (4): 363-368.
24. Oktay I, Zafer F, Leyla M, Özgür E, Murat A. **Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study.** *Clinics* 2009; 64:1423-1428.
25. Repogle R, Johnson R, Gross R. **Prevention of Intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies.** *Ann Surg* 1966; 163 (4): 580-588.
26. Corona R, Verguts J, Schonman R, Binda M, Maillova K, Koninshc P. **Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model.** *Fertil Steril* 2011; 95: 1224-1228.
27. Gazzaniga A, James J, Shobe J, Oppenheim E. **Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin.** *Arch Surg* 1975; 110(4): 429-432.
28. Kirdak T, Uysal E, Korun N. **Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention.** *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008; 14: 188-191.
29. Attard J, MacLean A. **Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention.** *Can J Surg.* 2007; 50: 291-300.
30. Loera M, García A, Belmonte C. **Prevención de adherencias abdominales postoperatorias usando dextrán-70 intraperitoneal en combinación con clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosos en un modelo experimental en rata.** *Rev Sanid Milit Mex.* 2005; 59: 299-303.