




USO DE ANTICOAGULANTES PARA PREVENIR EL SINDROME ADHERENCIAL EN RATONES DE LA CEPA NMRI. ESTUDIO EXPERIMENTAL PRECLÍNICO

GÉNESIS MARIEL MAHFOUD MORA¹ 
SORYDDALIA RODRÍGUEZ² 
JOSÉ L. TAPIA-GONZÁLEZ³ 
THAYIRA ALEJANDRA CASTILLO RODRÍGUEZ⁴
LILIAN JOSEFINA ACOSTA MORENO⁵

USE OF ANTICOAGULANTS TO PREVENT ADHESION SYNDROME IN NMRI STRAIN MICE: AN EXPERIMENTAL STUDY

RESUMEN

Las adherencias abdominales implican la activación del proceso de coagulación y una serie de reacciones de activación de sustratos enzimáticos que generan la formación de fibrina a partir de la activación del fibrinógeno, por lo que implica complicaciones como obstrucciones intestinales. **Objetivo:** Determinar si el uso de anticoagulantes como la Enoxaparina y Rivaroxabán contribuyen a evitar el síndrome adherencial en ratones de la cepa NMRI sometidos a cirugía. **Metodología:** Estudio experimental concurrente preclínico con diseño controlado, aleatorizado y doble ciego, realizado en un modelo animal, con análisis estadístico para determinar la eficacia de intervenciones farmacológicas. Muestra de 40 ratones cepa NMRI, divididos en 4 grupos intervenidos quirúrgicamente, a tres grupos se les aplicó protocolo con anticoagulantes y un grupo control no lo recibió, un mes después fueron reintervenidos para evaluar el impacto en la generación de adherencias. **Resultados:** expresados con estadísticas descriptivas, porcentuales e inferenciales. Encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$) al comparar los grupos casos (adherencias en 22, 20 y 20% respectivamente) con el grupo control con 100% de adherencias postoperatorias. **Conclusiones:** el Rivaroxabán y la Enoxaparina inhiben el proceso adherencial peritoneal post injuria en ratones de las cepas NMRI, destacando la efectividad de ambos anticoagulantes.

Palabras clave: Adherencias abdominales, Enoxaparina, Rivaroxabán, cirugía, injuria, obstrucción intestinal

ABSTRACT

Abdominal adhesions involve the activation of the coagulation process and a series of enzymatic substrate activation reactions that generate the formation of fibrin from the activation of fibrinogen, leading to complications such as intestinal obstructions. **Objective:** To determine whether the use of anticoagulants such as Enoxaparin and Rivaroxaban contributes to the prevention of adhesional syndrome in NMRI strain mice undergoing surgery. **Methodology:** A preclinical, concurrent experimental study with a controlled, randomized, double-blind design was conducted in an animal model, with statistical analysis to determine the efficacy of pharmacological interventions. The sample consisted of 40 NMRI strain mice, divided into 4 surgically treated groups; three groups received a protocol with anticoagulants, and one control group did not. One month later, the mice underwent a second surgery to evaluate the impact on the development of adhesions. **Results:** are expressed using descriptive, percentage, and inferential statistics. A statistically significant difference ($p < 0,005$) was found when comparing the case groups (adhesions in 22, 20, and 20%, respectively) with the control group, which showed 100% postoperative adhesions. **Conclusions:** Rivaroxaban and Enoxaparin inhibit the post-injury peritoneal adhesion process in NMRI strain mice, highlighting the effectiveness of both anticoagulants.

Key words: Abdominal adhesions, Enoxaparin, Rivaroxaban, surgery, injury, intestinal obstruction

1. Cirujano General. Adjunto al Servicio de Cirugía Hospital Dr. Luis Razetti. Barinas – Venezuela. Correo-e: genemahfoud24@gmail.com
2. Anestesiólogo. Adjunto al Servicio de Anestesiología del Hospital Dr. Luis Razetti. Coordinadora Académica de la Extensión Geográfica Barinas de la Universidad de los Andes. Profesora asistente de la Cátedra de Anestesiología ULA Barinas. Barinas – Venezuela
3. Cirujano General. Adjunto al Servicio de Cirugía Hospital Dr. Luis Razetti. Coordinador General de la Extensión Geográfica Barinas de la Universidad de los Andes. Profesor asistente de la Cátedra de Cirugía General ULA Barinas. Barinas – Venezuela
4. Especialista en Medicina y Cirugía de pequeños animales. PhD en Ciencias de la Educación. Directora del hospital veterinario Dr. Humberto Ramírez Daza. Docente titular del Decanato de Ciencias Veterinarias. Barquisimeto, Venezuela.
5. Médico Veterinario. Magister en Educación Superior. Coordinadora del Bioterrio Central de la Universidad Central Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela.

Recepción: 5/05/2025
Aprobación: 25/06/2025
DOI: 10.48104/RVC.2025.78.1.12
www.revistavenezolanadecirugia.com

INTRODUCCIÓN

Las adherencias abdominales se definen como la formación de tejido vascularizado o no que ocurre entre asas intestinales, peritoneo o la pared abdominal, se atribuye al desequilibrio entre la fibrinogénesis y la fibrinólisis, relacionada con hipoxia tisular secundaria a manipulación del peritoneo, también a la respuesta inflamatoria propia por focos infecciosos que activan la cascada de la coagulación condicionando la formación de fibrina. ⁽¹⁾

El proceso de coagulación implica reacciones de activación de sustratos enzimáticos que ocurren consecutivamente y van amplificándose en cada paso. La cascada de la coagulación se inicia con la activación del factor tisular VIIa. La hemostasia se consolida con la progresiva generación local de factor X activado (Xa) y de trombina, que genera la formación de fibrina a partir de la activación del fibrinógeno. El resultado es la generación de un coágulo, formado por una red tridimensional de fibrina, que deja atrapada entre sus fibras a proteínas, agua, sales y células sanguíneas. ⁽²⁾ Esta reacción fisiológica puede llevar a la formación de adherencias, que, a su vez, puede desencadenar complicaciones en los pacientes derivando en intervenciones quirúrgicas.

El propósito de este trabajo es revisar los aspectos fisiopatológicos y definir los puntos que intervienen en la formación de las adherencias. Este estudio experimental se basa en inhibir la vía común de la cascada de la coagulación para reducir la formación de fibrina y su organización, influyendo en los pasos del proceso. ⁽³⁾

Las adherencias son responsables aproximadamente del 60 al 70% de los casos de obstrucción de intestino delgado y del 40% de todos los casos de obstrucción intestinal. ⁽⁴⁾ En los Estados Unidos se estiman 300.000 cirugías al año por esta causa. ⁽⁵⁾ Se pueden presentar hasta en el 93% de los pacientes sometidos a intervenciones abdominales o pélvicas abiertas, con una incidencia menor en laparoscopia. ⁽⁶⁻⁹⁾ En nuestro país no hay información concluyente con respecto a su frecuencia, sin embargo, posterior a una revisión de las estadísticas internas de nuestro servicio de cirugía en el Hospital Dr. Luis Razetti de Barinas, Venezuela, se obtuvo que en 6 meses se intervinieron quirúrgicamente 182 pacientes, de los cuales 90 (49,45%) presentaron adherencias y de estos 82 (91%) tenían cirugías previas. Estas cifras respaldan el impacto negativo sobre la salud de nuestros pacientes y la afirmación de que esta condición representa una carga financiera considerable para nuestro sistema de salud pública, por esta razón basándonos en la fisiopatología de las adherencias y la cascada de la coagulación, se realiza estudio experimental con el uso de 2 tipos de anticoagulantes en ratones de la cepa NMRI para prevenir la formación de estas, con la esperanza de que sirva como base para iniciar una línea de investigación que permita justificar el uso de estos medicamentos en humanos con el fin de evitar la formación de adherencias y sus consecuencias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio experimental concurrente preclínico con diseño controlado, aleatorizado y doble ciego, realizado en un modelo animal, con análisis estadístico para determinar la eficacia de intervenciones farmacológicas. La población de estudio estuvo conformada por 40 ratones macho en edad adulta con un peso entre 23 a 43 gr, de la cepa NMRI considerados capaces de generar adherencias. En la fase 1 fueron divididos en 4 grupos de 10 individuos seleccionados de forma aleatoria (sin participación de los autores), de estos, 3 grupos fueron expuestos al protocolo con anticoagulantes y 1 no expuesto (grupo control), quedando conformados de la siguiente manera, Grupo A: sin administración de anticoagulante ni antes ni después de la cirugía. Grupo B: administración de Enoxaparina 24 horas previas a la cirugía y posterior cada 24 horas por 5 días. Grupo C: administración de Rivaroxabán 24 horas previas a la cirugía y posterior cada 24 horas por 5 días. Grupo D: administración de Rivaroxabán posterior a la cirugía cada 24 horas por 5 días. La dosis de Enoxaparina fue de 1,5 mg/kg/día como dosis media, aplicada subcutánea y la dosis de Rivaroxabán fue de 1 mg vía oral para 24 horas. Todos los animales se alojaron en jaulas de acero inoxidable convencionales en un ambiente controlado con temperatura de 25±2 °C, humedad relativa 55% y ciclo de luz/oscuridad de 12:12 horas en el Bioterio Central de la UCLA - Barquisimeto. En la fase 2 se indujo la formación de adherencias practicando laparotomía en todos los roedores con despulmientos de asas intestinales y peritoneo con gasas, así como, lavado de la cavidad con solución fisiológica. Todas las cirugías fueron realizadas por los autores en el área quirúrgica del Hospital Veterinario Dr. Humberto Ramírez Daza, cumpliendo las normas de esterilidad, asepsia y antisepsia, con la asesoría de médicos veterinarios calificados, aplicando anestesia general inhalatoria, profilaxis antibiótica y manejo del dolor. (Fotos 1 y 2) En la fase 3 se evaluó el efecto inhibitorio de la formación de adherencias practicando nueva laparotomía al mes de iniciada la terapia, identificando parámetros simples como la presencia o no de adherencias laxas o firmes. (Fotos 3 y 4) La medición se realizó a través del coeficiente de correlación de Pearson y Chi cuadrado para el procesamiento de los datos con estadísticas descriptivas, porcentuales e inferenciales. Se utilizó el programa SPSS Statistics, versión 20.0 IBM 2010.

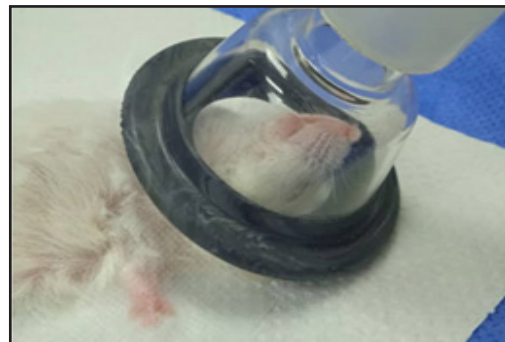


Foto 1. Roedor cepa NMRI anestesiado



Foto 2. Procedimiento en área quirúrgica

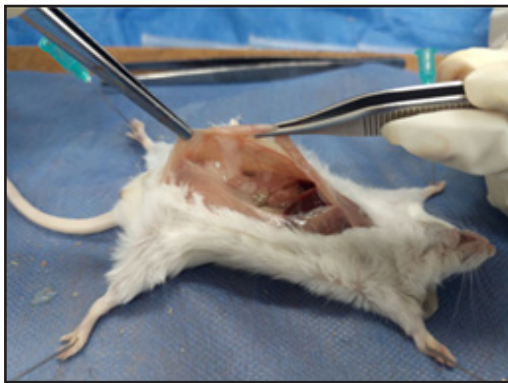


Foto 3. Cavidad con adherencias



Foto 4. Cavidad sin adherencias

El objetivo general de este estudio es determinar la efectividad de los anticoagulantes para evitar el síndrome adherencial en ratones de la cepa NMRI sometidos a cirugía, planteado las siguientes hipótesis: De trabajo (H1) “La efectividad del tratamiento con Rivaroxabán es superior que con la administración de Enoxaparina en el post operatorio tardío de roedores evitando la formación de adherencias” Hipótesis Nula (H0) “La efectividad del tratamiento con Rivaroxabán no es superior que con la administración de enoxaparina en el post operatorio tardío de roedores evitando la formación de adherencias” y “El tratamiento con Rivaroxabán y con enoxaparina en el post operatorio tardío

de roedores no tienen efectividad para evitar la formación de adherencias” Hipótesis alterna (Ha) “La efectividad del tratamiento con Rivaroxabán es igual que con la administración de Enoxaparina en el post operatorio tardío de roedores evitando la formación de adherencias”

RESULTADOS

En relación con la presencia o no de adherencias firmes o laxas como hallazgo quirúrgico en la segunda cirugía, los resultados son los siguientes: en el grupo A o grupo control (sin administración de anticoagulante ni antes ni después de la cirugía) los 10 ratones presentaron adherencias, lo que representa un 100%. En el grupo B (administración de Enoxaparina 24 horas previas a la cirugía y cada 24 horas posterior a la cirugía por 5 días) uno de los especímenes falleció antes del procedimiento, 2 presentaron adherencias (22%) y 7 no las presentaron (77%). En el grupo C (administración de Rivaroxabán 24 horas previas a la cirugía y cada 24 horas posterior a la cirugía por 5 días) 2 presentaron adherencias (20%) y 8 no (80%). En el grupo D (administración de Rivaroxabán cada 24 horas después de la cirugía por 5 días) 2 ratones con adherencias que representa un 20% y 8 sin ellas que sería un 80%. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los resultados. Grupos expresados en frecuencias y porcentajes

Grupos	Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Grupo A	Sin Adherencia	0	0%
	Con Adherencia	10	100%
	Total	10	100%
Grupo B	Sin Adherencia	7	77%
	Con Adherencia	2	22%
	Total	9	100%
Grupo C	Sin Adherencia	8	80%
	Con Adherencia	2	20%
	Total	10	100%
Grupo D	Sin Adherencia	8	80%
	Con Adherencia	2	20%
	Total	10	100%

Se aplicaron pruebas estadísticas inferenciales para evaluar la asociación entre la administración de anticoagulantes y la presencia de adherencias peritoneales en los diferentes grupos experimentales. Se estableció un nivel significancia de $p < 0,05$, la prueba de Chi-cuadrado evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($\chi^2 = 18,687$; $gl = 5$; $p = 0,0015$), lo que indica que el uso de anticoagulantes (Enoxaparina y Rivaroxabán) está significativamente asociado con una menor formación de adherencias, en comparación con el grupo control. Adicionalmente, el coeficiente de correlación de Pearson mostró una relación inversa significativa entre la administración de anticoagulantes y la presencia de adherencias ($p = 0,001$), reforzando los hallazgos obtenidos

mediante la prueba de Chi-cuadrado. Esto sugiere que, a mayor uso de anticoagulantes, menor es la incidencia de adherencias peritoneales postquirúrgicas. Se realizó una comparación estadística entre los grupos que recibieron anticoagulantes (Grupo B: Enoxaparina; Grupo C: Rivaroxabán pre y postoperatorio; Grupo D: Rivaroxabán solo postoperatorio) mediante la prueba de Chi-cuadrado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de adherencias entre los tres grupos ($\chi^2 = 0.019$; $gl = 2$; $p = 0.9907$). Estos resultados indican que tanto la Enoxaparina como el Rivaroxabán, en sus diferentes esquemas de administración, presentan una eficacia comparable en la reducción de adherencias peritoneales postoperatorias en ratones de la cepa NMRI.

DISCUSIÓN

Este estudio experimental se desarrolló en ratones de la cepa NMRI, justificado en las conocidas similitudes entre las cavidades abdominales de estos y las de los seres humanos, ya que todos los vertebrados tienen tractos digestivos musculares, tubulares, revestidos de células epiteliales que utilizan enzimas digestivas y transportadores relacionados, controlando el proceso digestivo mediante hormonas y el sistema nervioso que está organizado de manera similar, sin embargo, pueden diferir, pero la estructura macroscópica y los bloques de construcción para la digestión son semejantes.⁽¹⁰⁾

Las adherencias postoperatorias en pacientes con antecedentes quirúrgicos, son un problema frecuente en la práctica médica actual, que se asocia más a las cirugías convencionales o abiertas que a las laparoscópicas,^(8,9) Su periodicidad general en procedimientos abdominales está cercana al 54% pero puede ser mayor en los gastrointestinales 66%,^(11,12) y no está exenta de mortalidad, 9,6% en general, pero esta cifra puede aumentar si el paciente requiere resecciones quirúrgicas a 15,1% y hasta un 18,4% en edades adultas.⁽¹³⁾ Siendo estas afirmaciones justificaciones válidas para realizar el presente estudio, en pro de buscar alternativas para su futura prevención en humanos.

Nuestros resultados indican que el uso de anticoagulantes (Enoxaparina y Rivaroxabán) se asocian a una menor formación de adherencias, en comparación con la no utilización de estos en ratones de la cepa NMRI. Coincidiendo con otros estudios realizados como el de Guzman-Valdivia y colaboradores,⁽¹¹⁾ trabajo experimental en modelo animal que determinó que las dosis de Enoxaparina de 0,5 a 1,5 mg/kg/día subcutáneo aplicadas a ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley, se consideró como el rango terapéutico óptimo para prevenir las adherencias sin aumentar de forma considerable el riesgo de sangrado. Esto justificó el uso de la dosis seleccionada en presente estudio, coincidiendo plenamente con sus resultados. Hallazgos similares fueron los obtenidos por Linares-Rivera y colaboradores,⁽¹⁴⁾ en ratas de la misma cepa y puercos Yorkshire/Landrace, concluyendo que la Enoxaparina a dosis de 0,5 mg/kg/día reduce significativamente

la formación de adherencias abdominales postoperatorias, tanto macroscópicas como microscópicas, en modelos murino y porcino, con mejor efecto observado en el modelo porcino. En cuanto al mecanismo de acción por el cual ocurre esto, se intuye que los fármacos capaces de modular la fibrinólisis (equilibrando la formación y lisis de fibrina) pueden prevenir la formación de adherencias.⁽¹⁵⁾ Así pues, la Enoxaparina se une a la antitrombina III (AT-III) potenciando el efecto inhibitorio del factor Xa libre de la cascada de coagulación bloqueando la formación de fibrina, componente esencial en el inicio de las adherencias.^(1,2,14,15) Por otra parte, la reducción de fibrina también disminuye la formación de fibroblastos, colágeno y la angiogénesis que perpetúan la formación de tejido adherencial,⁽¹⁴⁾ por lo que asumimos que el ambiente proinflamatorio se ve parcialmente contenido.

Con relación al Rivaroxabán, su mecanismo de acción difiere de la Enoxaparina, ya que este no se une a la AT-III, sino directamente y de forma reversible al sitio activo del factor Xa, tanto en su forma libre como unido al complejo protrombinasa.^(16,17) Por lo que consideramos que ejerce su acción sin mediadores. En la actualidad no hay evidencia científica publicada que respalde su uso en la prevención de adherencias en modelos animales o humanos. Sin embargo, inferimos que ambos fármacos actúan sobre sus respectivas dianas de forma directa, lo que inhibe la vía extrínseca e intrínseca de la cascada de la coagulación y de esta manera no hay conversión de fibrinógeno en fibrina, previniendo la formación de adherencias. Así pues, los resultados del presente estudio se encuentran justificados por la acción farmacológica de ambos medicamentos sobre este mecanismo, cuya activación es la génesis fisiopatológica confirmada de la formación de adherencias intrabdominales, junto a las citocinas y daño a las células mesoteliales.^(18,19)

Al comparar exclusivamente los grupos tratados con anticoagulantes (Grupos B, C y D), los análisis estadísticos no evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la proporción de adherencias entre ellos ($\chi^2 = 0.019$; $gl = 2$; $p = 0.9907$). Por tanto, la hipótesis de trabajo (H1) que sugería una superioridad del Rivaroxabán sobre la Enoxaparina no pudo ser confirmada. En su lugar, los datos respaldan la hipótesis alterna (Ha), que plantea que ambos fármacos presentan eficacia comparable en la inhibición del proceso adherencial postquirúrgico.

Este estudio logra la formación de adherencias intraabdominal post injuria quirúrgica en la población de ratones cepas NMRI, luego de un arduo y prolongado procesamiento que involucra obtener animales sensibles a la formación de estas, ya que tienen un mecanismo de reparación mesotelial impresionante,⁽²⁰⁾ brindando enfoque y respaldo al trabajo. Además, encontramos una respuesta adherencial permanente ante su verificación al mes de la inducción en el grupo control.

En la actualidad no existe suficiente evidencia en seres humanos, que muestre alguna estrategia que realmente funcione, para prevenir esta consecuencia postquirúrgica.^(15,21,22) Sin embargo, a nivel de experimentación animal, hay estudios prometedores al respecto, que ha futuro podrían ser aplicados

en humanos, entre ellos los que utilizan anticoagulantes como el que acá presentamos.

CONCLUSIÓN

El presente estudio demuestra que el uso de anticoagulantes como la Enoxaparina y el Rivaroxabán reduce significativamente la formación de adherencias intrabdominales en ratones de la cepa NMRI sometidos a cirugía. Ambos fármacos actúan sobre la vía común de la cascada de la coagulación, bloqueando la formación de fibrina, sustancia clave en la génesis del tejido adherencial. Estos hallazgos, respaldados por resultados estadísticamente significativos, permiten inferir que la modulación farmacológica del equilibrio coagulación/fibrinólisis podría representar una estrategia eficaz en la prevención del síndrome adherencial. Si bien se requieren más estudios para validar su aplicación en humanos, esta investigación ofrece una base experimental sólida para futuras líneas de desarrollo terapéutico en este campo.

Aspectos éticos. Este estudio se rigió por los principios bioéticos internacionales para la experimentación con animales, así como por la Ley para la Protección de la Fauna Doméstica Libre y en Cautiverio, según lo establecido en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela. Dicha legislación permite el uso de animales con fines de investigación científica cuando este sea necesario para el estudio, diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades, siempre que cuente con la debida autorización de la autoridad competente. Asimismo, se declara que se siguieron todas las normas institucionales y/o nacionales aplicables para el cuidado y uso de animales de laboratorio, garantizando su bienestar durante todo el desarrollo del experimento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno sobre el presente estudio.

REFERENCIAS

- Guzmán-Valdivia Gómez G, Tena-Betancourt E, Angulo Trejo M. Different doses of enoxaparin in the prevention of postoperative abdominal adhesions: Experimental study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;73:103132. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8666521/pdf/main.pdf>
- Moya Rodríguez RM, Montero Balosa MC. Anticoagulantes clásicos. *FAP*. 2012;10(2):50-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacologicos-atencion-primaria-317-pdf-X2172376112656193>
- Grijalva Cifuentes AE, Reinoso Trujillo KA, García Ferrín RM, Ayora Nolívos CR. Síndrome Adherencial: Complicaciones. *RECIMUNDO*. 2020;4(4):362-70. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/913/1481>
- Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl*. 1997;(577):5-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076446/>
- Idrovo Dueñas, D. S. A., & Pérez Escobar, D. K. M. (2022). Obstrucción Intestinal secundaria a adherencia en cirugía abdominal. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4), 5702-5727. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/3044/4463>
- Hernández Villarroel LA, Cesín L, Fernández H. Efectos de la Metilprednisolona en la formación de Adherencias Peritoneales postoperatorias en ratas. *Rev Cien Cienc Med*. 2014;17(1):6-10. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_artext&pid=S1817-74332014000100003
- Kreiser E, Martí M. Obstrucción Intestinal. In: Parrilla, P., Jaurrieta, E., García, J., Azcoitia, M. *Cirugía General*. 2da edición. Madrid: Panamericana. 2010: 417-422.
- Kavic S, Kavic S. Adhesions and Adhesiolysis: The Role of Laparoscopy. *JLS* 2002; 6: 99-109. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3043408/>
- Lauder C, Garcea G, Strickland A, Guy M. 2010. Abdominal adhesion prevention: Still a sticky subject? *Dig Surg* 2010; 27: 347-358. Disponible en: <https://karger.com/dsu/article-abstract/27/5/347/116510/Abdominal-Adhesion-Prevention-Still-a-Sticky?redirectedFrom=fulltext>
- Furness JB, Cottrell JJ, Bravo DM. COMPARATIVE GUT PHYSIOLOGY SYMPOSIUM: Comparative physiology of digestion. *J Anim Sci*. 2015 Feb;93(2):485-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jas/article-abstract/93/2/485/4700307?redirectedFrom=fulltext&login=false>
- Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, Hasegawa H, Kitagawa Y, Athanasiou T, Darzi A. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surg Today*. 2014 Mar;44(3):405-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657643/>
- van Steensel S, van den Hil LCL, Schreinemacher MHF, Ten Broek RPG, van Goor H, Bouvy ND. Adhesion awareness in 2016: An update of the national survey of surgeons. *PLoS One*. 2018 Aug 17;13(8):e0202418. doi: 10.1371/journal.pone.0202418. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30118503/>
- Wysocki A, Poźniczek M, Kulawik J, Krzywoń J. Zrosty otrzewnowe jako przyczyna niedrożności jelit [Peritoneal adhesions as cause of small bowel obstruction]. *Przegl Lek*. 2003;60 Suppl 7:32-5. *Przegląd lekarski*. 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679690/>
- Linares-Rivera E, Reipen L, Guzmán-Valdivia Gg, Domínguez González A, Tena-Betancourt E. Utilidad de la Enoxaparina en la prevención de adherencias abdominales postoperatorias en los modelos murino y porcino. *Memorias del XX concurso lasallista de investigación, desarrollo e innovación CLIDI 2018*. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.lasalle.mx/index.php/mclidi/article/view/1669>
- Flutur IM, Păduraru DN, Bolocan A, Palcău AC, Ion D, Andronic O. Postsurgical adhesions: is there any prophylactic strategy really working? *J Clin Med*. 2023;12(12):3931. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/12/3931>
- Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):815-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20135059/>
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S–e88S. Disponible en: <http://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3278051/pdf/112292.pdf>
18. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Diamond MP. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Semin Reprod Med*. 2008 Jul;26(4):289-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18756406/>
 19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Control and Prevention of Peritoneal Adhesions In Gynecologic Surgery. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(Suppl 4):S1–S5. Doi:10.1016/J.fertnstert.2006.07.1483. Disponible en: <https://www.fertstert.org/Action/Showpdf?Pii=S0015-0282%2806%2903364-4>
 20. Mutsaers Se, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of Mesothelial Cell Proliferation by Exudate Macrophages Enhances Serosal Wound Healing in a Murine Model. *Am J Pathol*. 2002 Feb;160(2):681–92. Disponible en: <https://Pmc.ncbi.nlm.nih.gov/Articles/Pmc1850647/Pdf/3021.Pdf>
 21. Hassanabad, A.F.; Zarzycki, A.N.; Jeon, K.; Dundas, J.A.; Vasanthan, V.; Deniset, J.F.; Fedak, P.W.M. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. *Biomolecules* 2021, 11, 1027. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/1027>
 22. Hirschelmann, A.; Tchartchian, G.; Wallwiener, M.; Hackethal, A.; Leon, R.; Wilde, D. A review of the problematic adhesion prophylaxis in gynaecological surgery. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011, 285, 1089–1097. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3303068/>