

Original

Uso profiláctico de toxina botulínica A aplicada en pared abdominal para optimizar el cierre primario del abdomen abierto contenido en ratas wistar. Modelo experimental



Prophylactic use of botulinum toxin-A applied to the abdominal wall to optimize the primary closure of the open abdomen contained in Wistar rats. Experimental model experience and bibliographic review

Gerardo Sánchez Miranda¹, Efrén Flores Álvarez¹, Ramiro Gómez Arambulo¹, Miguel Magdaleno García², Alejandro Palafox³, Víctor Usamah Caldera Sabag⁴, José Nava Román⁵

¹Servicio de Cirugía General. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes. Aguascalientes (México). ²Servicio de Cirugía General. Instituto Mexicano del Seguro Social. León. Guanajuato (México). ³Servicio de Cirugía Plástica. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes. Aguascalientes (México). ⁴Servicio de Cirugía General. Hospital General Tercer Milenio. Aguascalientes. Aguascalientes (México). ⁵Servicio de Cirugía General. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado N.º 26. Zacatecas. Zacatecas (México)

Resumen

Introducción: El recurso de dejar el abdomen abierto es una estrategia quirúrgica empleada para tratar la hipertensión abdominal, la sepsis abdominal y la cirugía de control de daños.

La toxina botulínica tipo A ha sido utilizada con éxito como terapia adyuvante en la preparación quirúrgica de hernias con pérdida del derecho a domicilio de su contenido visceral. No hay estudios clínicos de su uso como estrategia para favorecer el cierre del abdomen abierto.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la toxina botulínica tipo A en el cierre primario del abdomen en ratas wistar tras un periodo de 15 días de abdomen abierto contenido.

Métodos: Estudio experimental, transversal, descriptivo, comparativo y analítico. Una población de 19 ratas tipo wistar se dividió en 2 grupos: 10 casos para el grupo control y 9 casos para el grupo experimental, sometidas a dos laparotomías cada una, separadas por un periodo de 15 días, dejando el plano músculo-aponeurótico abierto en la primera cirugía y cerrando la cavidad abdominal solo con la piel y TCS para valorar la evisceración y la facilidad del cierre del plano músculo-aponeurótico en la segunda cirugía, 15 días después. Se midió el perímetro abdominal y la distancia entre los bordes de la aponeurosis, antes y después de la aplicación de la toxina botulínica-A y la facilidad del cierre de la pared abdominal.

Resultados: En el grupo control el perímetro abdominal disminuyó en el 80 % y se mantuvo igual en el 20 % ($p < 0.05$). La distancia entre aponeurosis aumentó en el 100% de los casos. En el grupo experimental el perímetro abdominal se incrementó en el 100 % ($p < 0.05$), la distancia entre aponeurosis se mantuvo en 22.2 %, disminuyó en el 66.6 % y aumentó en el 11.1 % ($p < 0.05$). El 100% de los casos del grupo control se eventraron, frente al 22.2% del grupo experimental. Se logró el cierre primario en todos los casos.

Conclusión: El uso de la toxina botulínica favorece el cierre primario del abdomen abierto contenido en ratas wistar.

Recibido: 22-05-2019

Aceptado: 24-06-2019

Palabras clave:

Abdomen abierto, toxina botulínica, cierre primario.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

*Autor para correspondencia: Gerardo Sánchez Miranda. Servicio de Cirugía General. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Benedictinos, 116. Fraccionamiento. 20126 Villateresa, Aguascalientes. Aguascalientes (México)
Correo electrónico: dr.sanchezsurgeon@gmail.com

Sánchez Miranda G, Flores Álvarez E, Gómez Arambulo R, Magdaleno García M, Palafox A, Usamah Caldera Sabag V, Nava Román J. Uso profiláctico de toxina botulínica A aplicada en pared abdominal para optimizar el cierre primario del abdomen abierto contenido en ratas wistar. Modelo experimental. Rev Hispanoam Hernia. 2020;8(1):11-18

Abstract

Introduction: The resource of leaving the abdomen open is a surgical strategy used to treat abdominal hypertension, abdominal sepsis, damage control surgery.

Botulinum toxin type A has been used successfully as adjuvant therapy in the surgical preparation of hernias with loss of the right to domicile of their visceral content. There are no clinical studies of its use as a strategy to favor the closure of the open abdomen.

Objective: To assess the usefulness of botulinum toxin type A in the primary closure of the abdomen in Wistar rats after a period of 15 days of open abdomen content.

Methods: Experimental, transversal, descriptive, comparative and analytical study. A population of 19 Wistar rats was divided into 2 groups, 10 cases for the control group and 9 cases for the experimental group, subjected to two laparotomies each, separated by a period of 15 days, leaving the muscle-aponeurotic plane open in the first surgery and closing the abdominal cavity only with the skin and TCS, to assess the evisceration and ease of closing the muscle-aponeurotic plane in the second surgery, 15 days later. The abdominal perimeter and distance between edges of the aponeurosis were measured before and after the application of Botulinum Toxin-A and the ease of closure of the abdominal wall.

Results: In the control group the abdominal perimeter decreased by 80 % and remained the same in 20 % ($p < 0.05$), the distance between aponeurosis increased in 100 % of cases. In the experimental group, the abdominal perimeter increased by 100 % ($p < 0.05$), the distance between the aponeuroses remained at 22.2 %, decreased by 66.6 % and increased by 11.1 % ($p < 0.05$). 100 % of the cases of the control group were everted, against 22.2 % of the experimental group. The primary closure was achieved in all cases.

Conclusion: The use of botulinum toxin favors the primary closure of the contained open abdomen in Wistar rats.

Keywords:

Open abdomen, botulinum toxin, primary closure.

INTRODUCCIÓN

La estrategia de dejar el abdomen abierto es un recurso quirúrgico para tratar condiciones clínicas en las que el cierre de la pared abdominal influye de forma negativa en la evolución de la enfermedad, como en los casos de un gran aumento de la presión abdominal, la sepsis abdominal y la cirugía de control de daños¹.

Aunque su implementación ha tenido un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes, la morbilidad asociada no es nada despreciable, del mismo modo que la pérdida de espacios de la cavidad abdominal, la eventual aparición de fistulas enteroatmosféricas o el desarrollo de hernias ventrales gigantes, entre otras.

Las técnicas para el cierre temporal del abdomen, disponibles en la actualidad, ponen un énfasis especial en disminuir, controlar y cuantificar la pérdida de líquidos, favorecer el cierre temprano de la fascia para evitar la lateralización del plano músculo-aponeurótico y mantener la cavidad abdominal drenada y de fácil acceso para exploraciones posteriores². A pesar de estas estrategias, la tasa de hernia ventral planeada continúa siendo muy alta.

La inyección intramuscular de la toxina botulínica tipo A en dosis adecuadas causa denervación química temporal reversible y reduce la contractilidad muscular sin originar parálisis completa, al inhibir la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas³. El efecto clínico de la toxina botulínica tipo A se mantiene entre tres y seis meses⁴.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de la toxina botulínica tipo A profiláctica para favorecer el cierre primario de la pared abdominal en ratas wistar tras un periodo de abdomen abierto contenido de 15 días.

MÉTODO

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, transversal, descriptivo, comparativo y analítico en el que se estudiaron 24 ratas del bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, designadas al azar en 2 grupos por aleatorización simple. El cálculo de la muestra se realizó por muestreo no probabilístico por conveniencia. Los criterios de inclusión fueron ratas tipo wistar, machos, sanas,

de 4 a 5 meses de edad, de entre 380 y 420 g. Se excluyeron las ratas que murieron en la inducción anestésica o transoperatoria.

Se consideraron como variables independientes: la edad, el sexo, el peso corporal y la aplicación o no de toxina botulínica. Las variables dependientes fueron: el cierre primario del abdomen, la medida del perímetro abdominal preoperatorio y posoperatorio, la existencia de eventración y la distancia entre aponeurosis.

Las definiciones operacionales fueron las siguientes: se consideró como cierre primario el cierre de la aponeurosis y la piel 2 semanas después de la laparotomía. Se definió como *abdomen abierto* la separación del plano muscular y aponeurótico, que se dejan sin cerrar, con el cierre del plano cutáneo para evitar la exposición de las vísceras abdominales al aire. Se definió *eventración* como la protrusión del contenido abdominal más allá del borde aponeurótico, sin sobrepasar la piel.

Técnica quirúrgica

En la primera cirugía, en el grupo control se aplicó anestesia intraperitoneal a base de ketamina 75 mg/kg/ dosis y midazolam 5 mg/kg/ dosis, hasta observar la pérdida de los reflejos como respuesta a estímulos dolorosos. Se coloca la rata en decúbito supino y se realiza la tricotomía del área quirúrgica con máquina. Se realiza la medición del perímetro abdominal con cinta métrica (fig. 1), la asepsia y antisepsia con yodopovidona y se cubre el campo quirúrgico con gasas estériles. Se lleva a cabo la laparotomía por la línea media del abdomen con bisturí, corte por planos hasta ingresar a cavidad peritoneal y se separa la piel de la aponeurosis. Se mide la distancia que separa los bordes de ambas aponeurosis con una regla (fig. 2). Se afronta la piel con puntos discontinuos tipo sarnoff (colchonero vertical) de prolene 3-0 a 5 mm de distancia entre punto y punto.

La segunda cirugía del grupo control se realiza a los 15 días. Mismo método anestésico. Tricotomía. Asepsia y antisepsia con yodopovidona. Laparotomía por línea media siguiendo la cicatriz anterior. Disección de saco herniario y medición con una regla de la distancia que separa los bordes de ambas aponeurosis (fig. 3). Se cierra la aponeurosis con surgete (sutura continua simple) de vicryl 2-0 (fig. 4). Se une la piel con puntos discontinuos de prolene 3-0. Se realiza la medición del perímetro abdominal final (fig. 5).



Figura 1. Medida del perímetro abdominal en la primera cirugía.

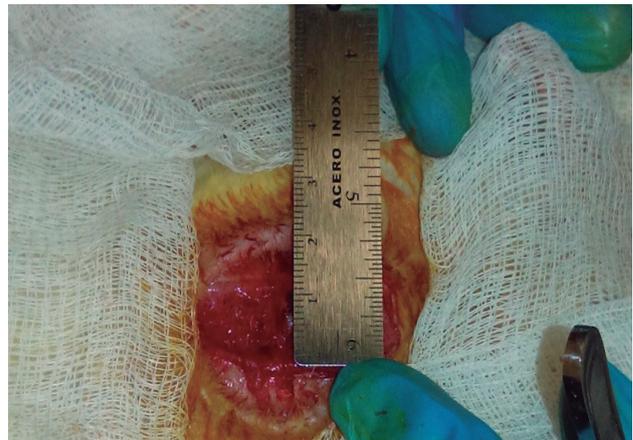


Figura 3. Medida de la distancia entre aponeurosis en la segunda cirugía.



Figura 2. Medida de la distancia entre aponeurosis en la primera cirugía.



Figura 4. Cierre de la aponeurosis.

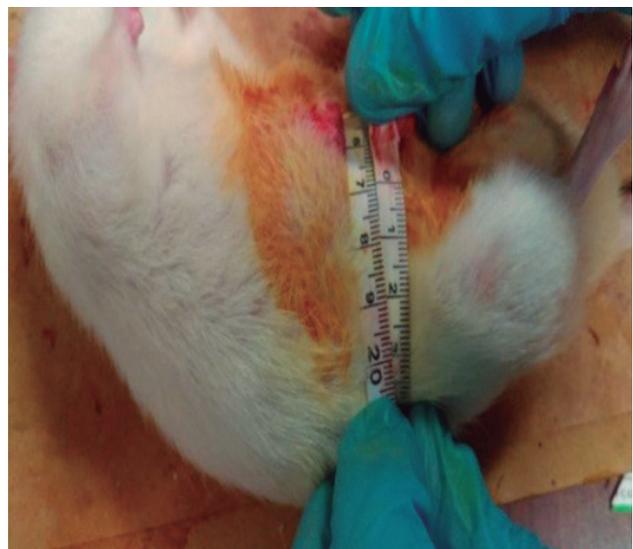


Figura 5. Medida del perímetro abdominal posterior al cierre de la aponeurosis.

En la primera cirugía del grupo experimental se emplea el mismo método anestésico y quirúrgico que en el grupo control. En cada lateral de la pared muscular se aplican 2.5 U de toxina botulínica con una jeringa para insulina en 3 puntos distintos con una distancia de 1 cm entre punto y punto (figs. 6 y 7). El cierre de la piel se realiza con puntos sueltos tipo sarnoff de prolene 3-0, a una distancia de 5 mm entre punto y punto.

La segunda cirugía en el grupo experimental se realiza a los 15 días, con el mismo método anestésico y quirúrgico que en el grupo control (fig. 8).

Tras la cirugía, en ambos grupos se cubrió la herida con una venda autoadhesiva.

Se administró meloxicam de 15 mg disuelto en el agua para ingesta para el manejo del dolor posoperatorio.

Análisis estadístico

Utilizando la base de datos con el *software* estadístico SPSS V22, se realiza el análisis descriptivo y analítico. Se aplicó la prueba de normalidad con el test Shapiro-Wilk. Se utilizaron las pruebas no paramétricas U de Mann Whitney para variables independientes cuantitativas, la prueba de Wilcoxon para variables dependientes cuantitativas y la χ^2 para variables independientes cualitativas, con un valor de $p < 0.05$ con significancia estadística.

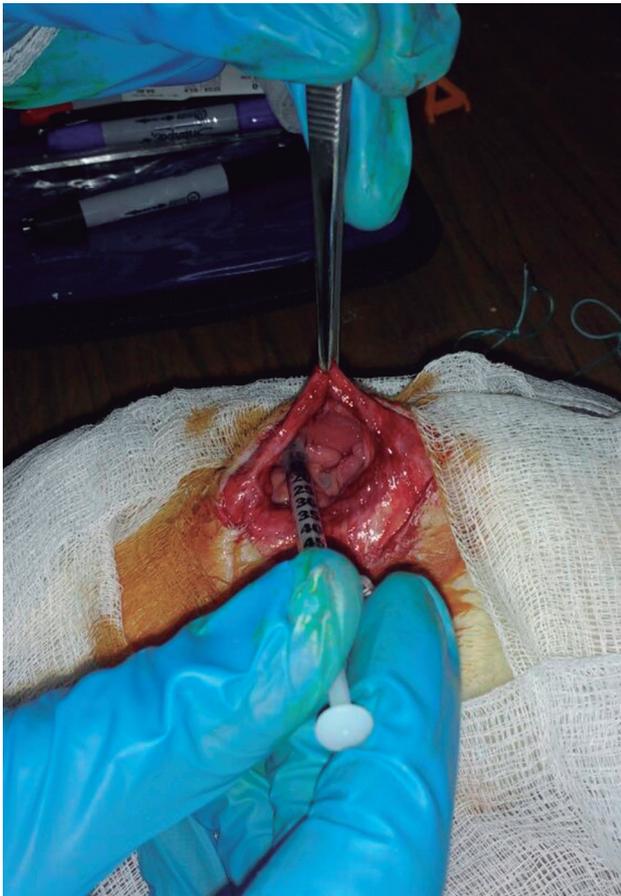


Figura 6. Aplicación de toxina botulínica A en la pared abdominal derecha.

RESULTADOS

Con una población de 24 ratas tipo wistar, se formaron dos grupos de 12 ratas cada uno, de las que 19 cumplieron los criterios de inclusión, 10 casos para el grupo control y 9 casos para el grupo experimental. Fueron eliminadas 5 ratas que murieron en la inducción anestésica, 2 del grupo control y 3 del grupo experimental.

La distribución por edad (en meses) en ambos grupos fue la siguiente: grupo experimental con una mediana de edad de 5 meses y el grupo control con una mediana de 4 meses.

En cuanto a la distribución por peso corporal en gramos, el grupo experimental tuvo una mediana de peso de 400 g y el grupo control, una mediana de peso de 397.5 g, con una $p = 0.053$.

Al comparar el perímetro abdominal inicial (antes de la primera cirugía) y el perímetro abdominal final (posterior al cierre de la pared abdominal) en el grupo control (tabla I), se encontró que presentó una mediana de 18 cm de perímetro abdominal inicial (rango 18-20 cm) y una mediana de 17.9 cm de perímetro abdominal final (rango 17.5-19 cm), con una disminución del perímetro abdominal tras el cierre de la aponeurosis, con un valor de $p = 0.012$.

Al comparar el perímetro abdominal inicial (antes de la primera cirugía) y el perímetro abdominal final (posterior al cierre de la pared abdominal) en el grupo experimental (tabla I), se observó que presentó una mediana de 19 cm de perímetro abdominal ini-



Figura 7. Aplicación de toxina botulínica A en la pared abdominal izquierda.

Tabla I. Comparación del perímetro abdominal inicial y final

	Perímetro abdominal inicial	Perímetro abdominal final	p
Grupo control	18 cm	17.9 cm	0.012
Grupo experimental	19 cm	21 cm	0.007



Figura 8. Medida de la distancia entre aponeurosis antes del cierre en el grupo experimental.

cial (rango de 18-20 cm) y una mediana de 21 cm de perímetro abdominal final (rango 19-22 cm). Hay un perímetro abdominal mayor tras el cierre de la aponeurosis en relación a la inicial, con un valor de $p = 0.007$.

La distancia en centímetros que separa los bordes aponeuróticos en ambos grupos durante la primera cirugía (tabla II) fue la siguiente:

El grupo experimental presentó una mediana de 1 cm (rango 0.6-1.3 cm) y el grupo control una mediana de 1.15 cm (rango 0.5-2 cm), con un valor de $p = 0.315$.

La distancia entre los bordes aponeuróticos antes del cierre del abdomen en ambos grupos durante la segunda cirugía (tabla III) fue la siguiente: una mediana de 0.9 cm (rango de 0.3-1.1 cm) para el grupo experimental y una mediana de 1.65 cm (rango de 1.3-2.6 cm) para el grupo control, con un valor de $p = 0.001$.

Al comparar la distancia entre aponeurosis del grupo control en la primera y la segunda cirugía (tabla IV), se observa un incremento de 1.15 a 1.65 cm en la separación de las aponeurosis, con un valor de $p = 0.005$.

Al comparar la distancia entre los bordes aponeuróticos del grupo experimental en la primera y en la segunda cirugía (tabla IV), se observa un descenso de 1 a 0.9 cm , lo que indica un acortamiento en la distancia de los bordes aponeuróticos respecto a la primera cirugía, con un valor de $p = 0.04$.

La longitud de la laparotomía en centímetros para ambos grupos fue la siguiente: el grupo experimental y el grupo control presentaron una mediana de 5.5 cm, con un valor de $p > 0.05$, lo que indica que no hay diferencia entre los grupos.

Tabla II. Distancia entre aponeurosis en ambos grupos durante la primera cirugía

	Grupo control	Grupo experimental	p
Distancia	1.15 cm	1 cm	0.315

Tabla III. Distancia entre aponeurosis en ambos grupos durante la segunda cirugía

	Grupo control	Grupo experimental	p
Distancia	1.65 cm	0.9 cm	0.001

Tabla IV. Comparación de la distancia entre aponeurosis en la primera y segunda cirugía

	Primera cirugía	Segunda cirugía	p
Grupo control	1.15 cm	1.65 cm	0.005
Grupo experimental	1 cm	0.9 cm	0.04

Tabla V. Índice de eventración

	Grupo control	Grupo experimental	p
Eventración	10 (100 %)	2 (22.2 %)	0.05

El índice de eventración por grupos fue de 2 casos (22.2 %) para el grupo experimental y de 10 casos (100 %) para el grupo control, con un valor de $p < .05$ (tabla V).

El cierre definitivo de la pared abdominal se logró en todos los casos en ambos grupos, con un valor de $p = 1$; sin embargo, en el grupo control se requirieron maniobras adicionales de disección del saco, reducción intestinal y mayor tracción y tensión para lograr el afrontamiento de las aponeurosis.

DISCUSIÓN

Se define abdomen abierto como la separación de los planos cutáneo, muscular y aponeurótico con exposición visceral controlada que ocurre después de una laparotomía⁵.

Los objetivos del manejo de la herida laparostómica son: prevenir la evisceración, evitar la fistula enteroatmosférica, facilitar la remoción activa de todo fluido infectado o tóxico, preservar la integridad y la retracción de la fascia, facilitar y agilizar el acceso a la cavidad abdominal y promover el cierre temprano del abdomen⁶.

Una vez que el paciente ha sido fisiológicamente recuperado y la patología que motivó el abdomen abierto fue resuelta, el siguiente y último objetivo será el cierre definitivo de la pared abdominal, que deberá llevarse a cabo a la mayor brevedad posible. Miller y cols. mostraron claramente la asociación entre la demora en el cierre y el incremento de las complicaciones asociadas al abdomen abierto⁷.

Si bien en este estudio no se indujo un proceso de sepsis a nivel abdominal, se dejaron los bordes de las aponeurosis separados durante 15 días; acción suficiente para generar una retracción músculo-aponeurótica que se evidenció a través del incremento en la distancia entre los bordes aponeuróticos en el grupo control.

Reconstruir una pared abdominal tras la retracción de los bordes músculo-aponeuróticos de la herida continúa siendo un verdadero reto para el cirujano. Estos complejos defectos abdominales pueden repararse con técnicas quirúrgicas y recursos propios de la cirugía plástica, incluyendo la colocación de expansores tisulares⁸.

Ramírez y cols. describieron la técnica de «separación de componentes», que consiste en realizar largas incisiones relajantes sobre las aponeurosis del músculo oblicuo mayor (bilateralmente), separar la fascia del músculo subyacente y abrir la vaina de los músculos rectos abdominales⁹.

La modificación de la técnica por Fabián y cols. (que incluye una división adicional del componente del músculo oblicuo menor, separándolo de los músculos rectos abdominales; como en la segunda incisión de la técnica de Albanese) permite una movilización adicional de los bordes para realizar un cierre¹⁰.

En el estudio, se separó el plano cutáneo del músculo-aponeurótico y se realizó la disección y la reducción del saco herniario, maniobras que permitieron el cierre de las aponeurosis. No fue necesario realizar una separación de componentes propiamente dicha en ninguno de los grupos.

La inyección intramuscular de la toxina botulínica tipo A en dosis adecuadas causa denervación química temporal reversible y reduce la contractilidad muscular sin originar parálisis completa, al inhibir la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas¹¹. La unión proteolítica del complejo SNARE a la cadena ligera de la toxina botulínica tipo A previene el anclaje de las vesícu-

las sinápticas sobre la superficie interna de la membrana celular, bloqueando así la fusión vesicular y la liberación de acetilcolina, que se traduce en una denervación química, con la consecuente afectación de las fibras musculares y el desarrollo de la parálisis muscular flácida.

Ibarra-Hurtado y cols. reportaron en 2009 el uso de toxina botulínica tipo A antes de la reconstrucción de la pared abdominal por hernia ventral. La aplicaron en 12 pacientes con hernia incisional secundaria a abdomen abierto contenido, lo que logró reducir la contractura de los músculos laterales de la pared abdominal, la reducción del defecto herniario y la tensión sobre el cierre¹². Es el referente para el uso de la toxina botulínica en la reconstrucción de la pared abdominal. Posteriormente, hay varias series reportadas con resultados similares y, desde entonces, su uso se generalizó en todo el mundo.

La toxina utilizada en el estudio fue Botox®. La dosis utilizada fue de 12 U por kilo de peso. Dado que la dosis tóxica es de 16 U/kg/ por sesión, la mediana de peso entre los grupos fue de 400 g, lo que equivale a 4.8 U de toxina botulínica. Se redondeó a 5 U y se aplicó la misma dosis a todos los casos del grupo experimental, dividiendo 2.5 U por cada lado de la pared lateral, con inyección intramuscular en 3 puntos separados al menos 1 cm.

La toxina botulínica comienza su acción en las primeras 48 h. Su efecto se nota a las 2 semanas, con un pico máximo a las 3-4 semanas, que se mantiene durante 3-6 meses, para perder su efecto posteriormente. Esto permite que se logre un cierre primario del abdomen, sin importar la cantidad de días que permanezca abierto, por dos mecanismos: 1) Al bloquearse la liberación de acetilcolina disminuye la contractilidad muscular, lo que evita la contractura y la retracción de aponeurosis.

2) Al paso de los días, va acentuándose su efecto, que se refleja en la elongación de las paredes laterales del abdomen secundaria a la flacidez de los músculos.

Lo anterior queda demostrado en el presente estudio al observar y analizar los resultados obtenidos. En el grupo control en el que se manejó abdomen abierto se produjo retracción músculo aponeurótica, evidenciada a través de una disminución del perímetro abdominal tras el cierre fascial en el 80 % ($p < 0.05$) de los especímenes en estudio, mientras que en el 20 % se mantuvo igual. La distancia que separa los bordes aponeuróticos aumentó en el 100 % de los casos del grupo control ($p < 0.05$) (tabla III y figs. 2 y 3).

En cambio, en el grupo experimental, que se sometió a la aplicación de toxina botulínica tipo A, la distancia entre los bordes de la aponeurosis se mantuvo igual en el 22.2 % de los casos, disminuyó en el 66.6 % y aumentó en el 11.1 % de los casos ($p < 0.05$). Esto indica que en el 88.8 % de los casos la toxina botulínica evitó la contractura músculo-aponeurótica y, además, en el 100% de los casos se observó un incremento del perímetro abdominal tras el cierre fascial, secundario a la flacidez de los grupos musculares implicados ($p < 0.05$). Esto permitió un cierre facilitado del plano aponeurótico en el grupo experimental en comparación con el grupo control, en el que fue necesario ejercer más tracción y tensión para conseguir el cierre, además de maniobras para la reducción del intestino y la disección del saco peritoneal.

También se observó que el 100% de los casos del grupo control presentó una eventración, definida como la protrusión del contenido abdominal más allá de los bordes aponeuróticos, sin sobrepasar la piel (fig. 9). En el grupo experimental solo el 22.2 % sufrió



Figura 9. Especimen del grupo control con eventración.



Figura 10. Especimen del grupo experimental sin eventración.



Figura 11. Especimen del grupo experimental manteniendo la continencia a pesar de tener la aponeurosis abierta.

eventración, mientras que en el 77.7 % se mantuvo el contenido abdominal sin sobrepasar los bordes aponeuróticos (figs. 10 y 11).

Los resultados del estudio muestran la utilidad y el beneficio de la toxina botulínica A para optimizar el cierre primario de la pared abdominal en el abdomen abierto. Los resultados, con significación estadística, nos indican que su aplicación en humanos es factible, considerando la experiencia y los buenos resultados que ya se tienen en el tratamiento de las grandes hernias abdominales.

CONCLUSIÓN

El uso de la toxina botulínica tipo A incrementa el perímetro abdominal, evita la retracción muscular y facilita el cierre primario tras crear un abdomen abierto contenido en ratas wistar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tavares de la Paz LA, Andrade de la Garza P, Gone Fernández A, et al. Abdomen abierto. Evolución en su manejo. *Cir Ciruj.* 2008;76:177-86.
2. Mayagoitia-González JC. *Hernias de la pared abdominal, tratamiento actual.* Mexico DF: Editorial Alfil; 2015.
3. Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *J Pain.* 2003;4:159-65.
4. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol.* 2001;248(Suppl.1):3-10.
5. López-Cano M, Pereira Armengol M, et al. Acute postoperative open abdominal wall. *World J Gastrointest Surg.* 2013;27;5(12):314-20.
6. Demetriades D, Salim A. Management of the open abdomen. *Surg Clin N Am.* 2014;94:131-53.

7. Miller S, Morris JA, Diaz JJ, et al. Complications after 344 Damage-Control Open Celiotomies. *Trauma*. 2005;59:1365-74.
8. Schessel E, Ger R, Ambrose G, et al. The management of postoperative disrupted abdominal wall. *Am J Surg*. 2002;184:263-8.
9. Ramírez OM, Ruas E, Dellon AL. Components Separation method for closure of abdominal wall defects. An anatomical and clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86:519-26.
10. Fabian T, Jeringan TW, Croce MA, et al. Staged management of giant abdominal wall defects. *Ann Surg*. 2003;238:349-57.
11. Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *J Pain*. 2003;4:159-65.
12. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán cm, Echeagaray-Herrera JE, et al. Use of botulinum toxin type A before abdominal wall hernia reconstruction. *World J Surg*. 2009;33:2553-6. DOI: 10.1007/s00268-009-0203-3