



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**EFFECTIVIDAD DE LA PIRFENIDONA SISTÉMICA PARA
LA PREVENCIÓN Y DISMINUCIÓN DE ADHERENCIAS
PERITONEALES EN UN MODELO EXPERIMENTAL
TESIS**

PRESENTADA POR

Alma Georgina Méndez Esparza

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

ASESOR (ES)

**M.C. Efrén Flores Álvarez
Dr. Virgilio Rivera Barragán**

Aguascalientes, Ags, 30 de enero del 2017.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ALMA GEORGINA MÉNDEZ ESPARZA
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“EFECTIVIDAD DE LA PIRFENIDONA SISTÉMICA PARA LA PREVENCIÓN Y DISMINUCIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES EN UN MODELO EXPERIMENTAL”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Cirugía General

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 24 de Enero de 2017.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo





CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Dra. María Eugenia Paniagua Medina
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dra. María del Carmen Valle González
Jefa de la división de Cirugía
Médico adscrito al servicio de Cirugía General
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Efrén Flores Álvarez
Profesor titular de la especialidad de Cirugía General
Médico adscrito al servicio de Oncocirugía
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Virgilio Rivera Barragán
Profesor Investigador del Departamento de Cirugía General
Universidad Autónoma de Aguascalientes



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

13 de Enero de 2017

**DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTE

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Alma Georgina Méndez Esparza, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“Efectividad de la Pirfenidona sistémica para la prevención y
disminución de adherencias intestinales en un modelo
experimental”**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**Dr. Efrén Flores Álvarez
Profesor titular de la especialidad de Cirugía General
Médico adscrito al servicio de Oncocirugía**

**Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

13 de Enero de 2017

**DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTE

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Alma Georgina Méndez Esparza, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“Efectividad de la Pirfenidona sistémica para la prevención y
disminución de adherencias intestinales en un modelo
experimental”**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**Dr. Virgilio Rivera Barragán
Profesor Investigador del Departamento de Cirugía General
Asesor de tesis**

Universidad Autónoma de Aguascalientes

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por la vida, por los días buenos y los no tan buenos que me llenaron de fortaleza, para cumplir con este sueño, que se convirtió en reto y hoy finaliza.

A mis maestros:

Dr. José Juan Ramírez Jaime, Dr. José Cruz de la Torre González, Dra. María del Carmen Valle, Dr. David Reynoso Talamantes, Dr. Francisco Franco López, Dr. Gustavo Saucedo, Dr. Jesús Gallegos, Dr. Jorge Mayorga, Dr. Armando Ramírez Loza, Dr. José Luis López Sánchez, Dr. Manuel Gudiño, Dr. Carlos Gaitán, Dr. Carlos Díaz, Dr. Miguel García, Dr. Adrián Díaz, Dr. Alejandro Gómez, Dr. Roberto Reséndiz. Gracias por su confianza, su paciencia y dedicación con la que me transmitieron no solo sus conocimientos; sino también su vocación y espíritu de servicio. Con especial agradecimiento a nuestro profesor Titular y Asesor Dr. Efrén Flores por su ejemplo y disposición de cada día, por su interés único hacia nuestra formación científica y humana; llevándonos siempre a la búsqueda del conocimiento y ser mejores. Gracias Doctor !!!

A mis amigos y compañeros de generación: Ramiro Gómez, José Manuel Nava y José de Jesús Pérez, quienes se convirtieron en mis hermanos a lo largo de 4 años, gracias niños por los buenos y malos momentos que nos hicieron crecer; por las lágrimas, los enojos y las risas que compartimos en esas guardias y pases de visita que parecían no tener un final, les deseo a cada uno éxito, pero sobre todo les deseo que la vida les de las suficientes batallas que les permita mantenerse fuertes, humanos y sensibles ante el dolor de nuestros pacientes y que logren consolidarse como grandes cirujanos.

A mis compañeros: los que fueron: Clau, Usamah, Paco y Aaron; a quienes permanecen y seguirán: Gerry, Tavo, David, Javo, Ponce, Josh, Robert, Chepo, Aurelio, Angelo, Marín, David, Ricardo y Coss; por que nos permitimos aprender y buscar siempre ser mejores juntos y por la convivencia diaria

Al los médicos adjuntos del servicio de Cirugía Esofagogástrica y Hepatobiliar del Hospital Clínico San Carlos, Madrid por su hospitalidad, amabilidad y disposición.

A los pacientes, quienes depositaron su confianza en mi para brindarles un poco de alivio, o una simple palabra de aliento y que son la razón de nuestro existir, ha sido un verdadero privilegio haberles atendido.

DEDICATORIA

A mis padres Don Max y Doña Tey, por su cariño, por ser siempre mi mejor ejemplo, por nunca dejar que me rindiera.

A mi amado hijo Leo, por ser mi mayor inspiración, por tu paciencia forzada en aquellos días que comprendiste que el sueño me venció y por tantas noches de ausencia que soportaste con valor; tu existencia hace que mi vida sea maravillosa, gracias flaquito por la espera...

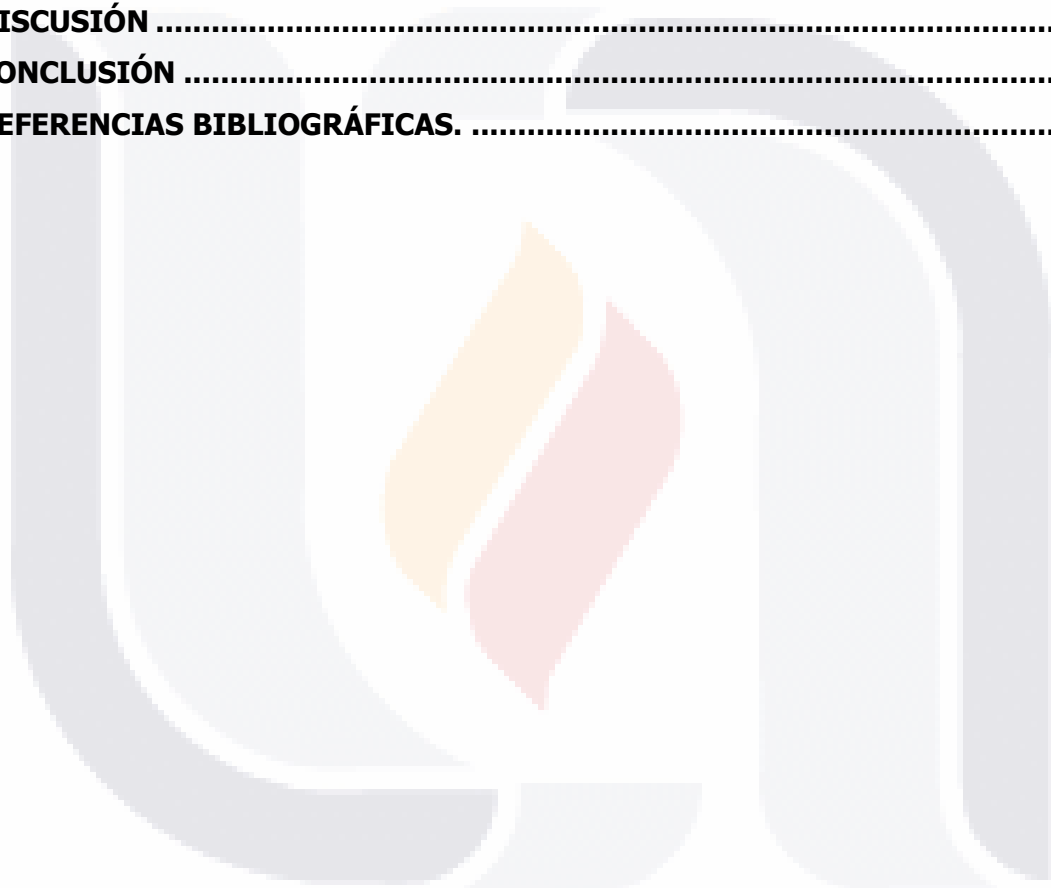
A mi esposo Virgilio, gracias flaco por ser mi complemento en todos los aspectos, por transmitirme cada día tu pasión por esta hermosa profesión, por ser mi soporte desde el primer día que comenzamos esta travesía, por tu frase de cada madrugada: vale la pena..... tú lo hiciste más ligero todo GRACIAS!!!

A mis hermanos: Marsh, Lili, Teté, Saúl y Jors por estar ahí siempre, por cada palabra de aliento, por cada abrazo y por cada lágrima que secaron o derramaron conmigo son lo máximo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS	4
ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA	7
IMPACTO ECONÓMICO	9
DEFINICIÓN DE ADHERENCIAS	9
EPIDEMIOLOGÍA	9
CLASIFICACIÓN	10
<i>Clasificación de Diamond</i>	11
<i>Clasificación de Granat</i>	12
FISIOPATOLOGÍA DE LA ADHESIÓN PERITONEAL	12
RESPUESTA CELULAR	13
MEDIADORES CELULARES	14
MEDIADORES HUMORALES.....	14
<i>TGF beta</i>	14
<i>VEGF</i>	15
<i>Interleucinas</i>	15
<i>Proteasas e inhibidores de las proteasas</i>	15
ROL DE LA FIBRINA	15
PREVENCIÓN	17
PRINCIPIOS GENERALES Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	18
BARRERAS MECÁNICAS	19
AGENTES QUÍMICOS	19
PIRFENIDONA	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVO GENERAL	24
METODOLOGÍA	24
HIPÓTESIS ALTERNA	24
HIPÓTESIS NULA	24
TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	24

UNIVERSO DE ESTUDIO.	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	25
DEFINICIÓN DE VARIABLES.	25
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.	25
MÉTODO ANESTÉSICO.	26
TÉCNICA QUIRÚRGICA.	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	30
RESULTADOS.	31
DISCUSIÓN.	41
CONCLUSIÓN.	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	44



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de Diamond	12
Tabla 2 Clasificación de Granat	12
Tabla 3 Tipo de variables	25
Tabla 4 Tipo de Adherencias	32
Tabla 5 Tipo de adherencias por grupo	33
Tabla 6. Tipo de Extensión de adherencias	34
Tabla 7. Tipo de extensión por grupo	34
Tabla 8. Severidad	35
Tabla 9. Severidad por grupo	35
Tabla 10. Facilidad de disección	36
Tabla 11. Facilidad de disección por grupo	37
Tabla 12. Prueba de Kruskal Wallis	38
Tabla 13. Pruebas Post Hoc / U de Mann Whitney	38

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Procedimiento quirúrgico. Evisceración	27
Ilustración 2. Procedimiento para formación de Adherencias, abrasión y despulimiento de serosa	27
Ilustración 3. Aplicación de Pirfenidona tópica	28
Ilustración 4. Seguimiento posoperatorio	29
Ilustración 5. Reintervención quirúrgica	30
Ilustración 6. Grupo control, formación de adherencias tipo III y IV según Granat.	39
Ilustración 7. Grupo tópico, formación de adherencias tipo I , escala de Granat.	39
Ilustración 8. Grupo sistémico. sin adherencias y adherencias tipo I	40
Ilustración 9. Grupo sistémico, formación de adherencias tipo I.	40

INDICE DE GRAFICAS

Gráfico 1. Sexo	31
Gráfico 2. Peso	31
Gráfico 3. Edad	32
Gráfico 4. Tipo de Adherencias, escala de Granat	33
Gráfico 5. Extensión de las Adherencias según escala de Diamond	34
Gráfico 6. Severidad de las adherencias	36
Gráfico 7. Facilidad de disección	37

ACRÓNIMOS

TGF beta: factor de crecimiento transformante beta

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

IL: Interleucina

TNF : Factor de necrosis tumoral

ECM: Matriz Extracelular

MMP: Proenzimas de metaloproteasa de matriz

tPA: Activador del plasminógeno tisular

uPA: Plasminógeno de tipo uroquinasa

PAI: Inhibidor del activador del plasminógeno

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

RESUMEN

Introducción:

Las adherencias peritoneales son una consecuencia de la irritación por infección y/o trauma quirúrgico. El desarrollo de adherencias se ha estudiado ampliamente en las últimas dos décadas. Varias estrategias se han empleado en los últimos años para prevenir la formación de adherencias, sin embargo hasta la fecha, no ha habido ninguna estrategia definitiva para ello.

Objetivo: Conocer la efectividad de la pirfenidona sistémica para la prevención de las adherencias peritoneales en un modelo experimental.

Material y Métodos: Se incluyeron 30 ratas tipo wistar, divididas en 3 grupos de 10 ratas cada uno. Todas fueron sometidas a intervención quirúrgica con técnica específica para inducción de formación de adherencias intestinales, al grupo tópico previo al cierre de la cavidad se aplicó 2ml de pirfenidona en gel en la zona de despulimiento dentro de la cavidad abdominal, al grupo sistémico se administró pirfenidona sistémica, en tabletas a dosis de 200 mg/kg/dosis diluido en 5 ml de agua, iniciando el día de la intervención. El décimo día se llevó a cabo el sacrificio de los animales y la reintervención a través de una incisión en forma de "U" para evaluar la formación de adherencias.

Resultados: 30 ratas wistar, que se dividieron en tres grupos (control, tópico y sistémico). Del grupo control 2 individuos (6.7%) presentaron adherencias tipo III, y 8 (26.7%) presentaron adherencias tipo IV. En el grupo tópico las 10 ratas presentaron adherencias tipo I, mientras que en el grupo sistémico, 9 (30%) se clasificaron con adherencias tipo I, y sólo una de ellas (3.3%) no presento adherencias. En cuanto a la extensión; 29 ratas (96.7%) presentaban adherencias que cubrían menos del 25 % de la cavidad. En el grupo control 5 (16.7%) presentaron adherencias con vascularizado denso y 5 (16.7%) con vascularizado firme y cohesiva; del grupo tópico 8 (26.7%) presentaron adherencias delgadas avasculares, y sólo 2 (6.7%) con vascularizado denso, en el grupo sistémico 9 ratas (30%) con adherencias delgadas avasculares.

Conclusion: El uso de pirfenidona sistémica en un modelo experimental es efectivo para la disminución de las adherencias intestinales, presentando diferencias significativas en cuanto al tipo de adherencias, su severidad y facilidad de disección.

ABSTRACT

Background: Peritoneal adhesions are a consequence of peritoneal irritation from infection and / or surgical trauma. The development of peritoneal adhesions has been extensively studied in the last two decades. Several strategies have been used in recent years to prevent the formation of adhesions, however to date, there has been no definitive strategy for this.

Objective: To know the effectiveness of systemic pirfenidone for the prevention and reduction of peritoneal adhesions in an experimental model.

Material and Methods: Wistar rats were divided into 3 groups of 10 rats each. All were submitted to surgical intervention with specific technique for induction of formation of intestinal adhesions, the topical group prior to the closure of the cavity was applied 2ml of pirfenidone gel in the area of clearance within the abdominal cavity, the systemic group was given pirfenidone Systemic, in tablets at doses of 200 mg / kg / dose diluted in 5 ml of water, which was started the same day of the intervention. On the 10th day, the animals were sacrificed and re-intervention was done through a U-shaped incision to evaluate the formation of adhesions.

Results: 30 wistar rats, divided into three groups (control, topical and systemic). Of the control group, 2 individuals (6.7%) had type III adhesions, and 8 (26.7%) had type IV adhesions. In the topical group, 10 rats presented type I adhesions, whereas in the systemic group, 9 (30%) were classified with type I adhesions, and only one of them (3.3%) had no adhesions. As for the extension; 29 rats (96.7%) had adhesions covering less than 25% of the cavity. In the control group 5 (16.7%) presented adhesions with dense vascularization and 5 (16.7%) with vascularized firm and cohesive; Of the topical group 8 (26.7%) presented avascular thin adhesions, and only 2 (6.7%) with dense vascularized, in the systemic group 9 rats (30%) with avascular thin adhesions.

Conclusion: The use of systemic pirfenidone in an experimental model is effective for the reduction of intestinal adhesions, presenting significant differences in the type of adhesions, their severity and ease of dissection.

INTRODUCCION

La cirugía abdominal puede causar adherencias entre tejidos y órganos. Las adherencias posquirúrgicas son una consecuencia de los tejidos lesionados en su superficie, afectan gravemente la vida de millones de personas en todo el mundo, causando Obstrucción, dolor pélvico, e infertilidad femenina. Reoperar a través de una herida previa puede ser extremadamente difícil, y potencialmente peligroso. El procedimiento de adherensiolisis prolonga el tiempo de operación, anestesia y tiempo de recuperación; provoca riesgos adicionales para el paciente tales como pérdida de sangre, daño visceral incluyendo lesión de la vejiga, fistulas enterocutáneas y resección intestinal. Se han realizado numerosos intentos para prevenir o reducir la incidencia de adherencias peritoneales, pero con éxito limitado.¹

En el estado actual del conocimiento, los estudios preclínicos o clínicos son todavía necesarios para evaluar la efectividad de las diversas estrategias propuestas para la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias.²

ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA.

Los antecedentes más sobresalientes del manejo de obstrucción intestinal refieren a Praxágoras (350 a. de C.) quien realiza el primer procedimiento quirúrgico del que se tenga noticia con el propósito de resolver una obstrucción intestinal. ⁽¹⁾

En 1836 se describen por primera vez las adherencias intraperitoneales por tuberculosis (TB) peritoneal en un paciente post mortem.²

En 1872 Bryant describe la primera muerte por obstrucción intestinal secundaria a adherencias en una paciente operada por quiste de ovario.¹

En 1885 Greeves reportó la recuperación exitosa de un paciente con obstrucción de cinco días de evolución, sometida a cirugía con técnicas asépticas para liberar la banda que le producía obstrucción completa alrededor del íleon. ¹

Las adherencias peritoneales han sido objeto de estudio desde hace muchos años, Dembrowski publicó los primeros datos sobre la inducción de adherencias en un modelo animal en 1889. ³

Las adherencias peritoneales representan un importante reto clínico en cirugía gastrointestinal, son una consecuencia de la irritación peritoneal por infección y/o trauma quirúrgico, el equilibrio entre el depósito y degradación de la fibrina es crítico en la determinación de la cicatrización peritoneal normal o formación de adherencias. Las adherencias peritoneales postoperatorias son una causa importante de morbilidad resultante en múltiples complicaciones, muchas de las cuales pueden manifestarse varios años después del procedimiento quirúrgico inicial, además de la obstrucción intestinal aguda, pueden causar dolor pélvico y/o abdominal e infertilidad.²

El desarrollo de adherencias peritoneales se ha estudiado ampliamente y en las últimas dos décadas muchas investigaciones se han basado en la comprensión de los procesos bioquímicos y celulares que conducen a su formación.

Varias estrategias se han empleado en los últimos años para prevenir la formación de adherencias mientras que no interfieran con la cicatrización de heridas, sin embargo hasta la fecha, no ha habido ninguna estrategia definitiva para ello, así mismo existe controversia acerca de la efectividad de los agentes preventivos disponibles.⁴

Las adherencias peritoneales son depósitos anormales de tejido fibroso que se producen en la cavidad abdominal como resultado de un evento quirúrgico, peritonitis o la combinación de ellas, ocurren en más del 90% de los pacientes sometidos a cirugía abdominopélvica, con una disminución en la formación de adherencias de forma moderada después de procedimientos laparoscópicos.⁵

A medida que la incidencia de la cirugía abdominal aumenta en todo el mundo, de la misma manera aumenta incidencia de adherencias intestinales y a medida que aumenta la longevidad, también lo hace la incidencia de relaparotomía. La complicación más seria de las adherencias intestinales es obstrucción, ya que representa más del 40% de todos los

casos de obstrucción y 60 a 70% de obstrucción del intestino delgado. Las adherencias intestinales disminuyen el acceso quirúrgico seguro en el abdomen, y también pueden aumentar el riesgo de hemorragia y perforación intestinal, impiden una exposición quirúrgica adecuada, lo que requiere la disección que prolonga el tiempo quirúrgico, o en el caso de la laparoscopia dificultando la insuflación peritoneal. También son una significativa causa de la infertilidad femenina y dispareunia.⁶

Impacto económico

El problema es muy costoso; en una revisión de un año en los EE.UU, Ray et al. reportaron que el procedimiento de la adherenciólisis fue responsable de 303,836 hospitalizaciones, que asciende a 846,415 días de atención hospitalaria y de \$ 1,3 mil millones de dólares en la hospitalización y los costos quirúrgicos.⁶

Definición de Adherencias

Las adherencias intraperitoneales se definen como cualquiera de las cicatrices congénitas o postraumáticas entre dos superficies peritoneales contiguas que normalmente están separadas.⁷

Representan un tejido altamente diferenciado que se forma a través de un proceso intrincado que envuelve a un órgano complejo que es el peritoneo cuyas características y superficie hacen que la respuesta a la lesión sea única.^{8,9}

Epidemiología

La frecuencia de adherencias peritoneales después de una cirugía abdominal superior puede llegar a ser del 93 al 100 % de los casos después de una laparotomía, la frecuencia de la reintervención quirúrgica para tratar los síntomas relacionados con la adhesión varía con el tipo de procedimiento inicial, pero en todos los casos permanece por debajo del 10%; reportándose en pacientes adultos entre el 6.4 y 10 %. El epipión mayor es el órgano con mayor implicación en la formación de adherencias.

En la cirugía abierta abdominal inferior según los datos disponibles 67 a 93 % de los pacientes desarrollan adherencias pero solo 5 al 18 % de estos casos fueron sintomáticos. La tasa de complicaciones está directamente relacionada con adherencias lo que resulta en una o más hospitalizaciones y en promedio es de 3.8%.

El sitio más común de la formación de adherencias es entre el epiplón mayor y el cierre de la línea media, estos puntos de adherencias raras veces resultan en la obstrucción intestinal. Los factores de riesgo para el desarrollo de adherencias incluyen el número de intervenciones, antecedente de peritonitis y edad mayor a los 60 años.

La frecuencia de adherencias que requieren reintervención después de la cirugía laparoscópica abdominal inferior ha sido evaluada en un 2% después de cirugía colorrectal benigna, en 2,8% después de cirugía rectal con un proceso maligno y en 0.76% después de una apendicetomía.

Dos estudios prospectivos aleatorizados que compararon la laparoscopia, frente a laparotomía en cirugía colorrectal mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de obstrucción posoperatoria de 5.1 contra 6.5% según Scholin et al, y de 2.5 contra 3.1% en el estudio de Taylor. La tasa más alta de obstrucción fue observada en el grupo de pacientes que requirieron conversión de laparoscopia a laparotomía en un 6%.⁷

Clasificación

Las adherencias pueden clasificarse como congénitas o adquiridas. Las congénitas están presentes desde el nacimiento como una anomalía embriológica en el desarrollo de la cavidad peritoneal (bandas vitellointestinales). Las adquiridas se subdividen en inflamatorias o post quirúrgicas.

Las adherencias inflamatorias surgen después de procesos inflamatorios intraabdominales, tales como apendicitis, colecistitis aguda, diverticulitis aguda, enfermedad inflamatoria pélvica, y el uso previo de un dispositivo intrauterino, la

proporción real de cada uno de estos tipos no se conoce, pero ha sido reportado que la mayoría de las adherencias son posquirúrgicas.

Las adherencias posquirúrgicas son una consecuencia resultante de la lesión de la superficie de los tejidos cuando a raíz de la incisión, cauterización, sutura u otros medios de trauma forman tejido cicatrizal; recientemente se encontró que todos los pacientes que se habían sometido al menos a una cirugía abdominal desarrolló de 1 a 10 adherencias.¹⁰

Las adherencias postoperatorias, pueden distinguirse:

- Adherencias tipo 1 o la formación de adherencias de novo :
Adherencias formadas en los sitios que no tenían adherencias previamente.
 - ❖ 1A: no hay procedimientos quirúrgicos previos en el sitio de adherencias.
 - ❖ 1B: procedimientos quirúrgicos previos en el sitio de adherencias.
- Adherencias tipo 2 o la reformación de adherencias:
Adherencias formadas en los lugares donde se realizó la adherensiólisis.
 - ❖ 2A: no hay procedimientos quirúrgicos en el sitio de adherencias además de adherensiólisis.
 - ❖ 2B: otros procedimientos quirúrgicos en el lugar de adherencias además de adherensiólisis.^{2,11}

Clasificación de Diamond

Para poder estudiar las adherencias existen varias clasificaciones en base a las características de las mismas como la propuesta por Le Blank en 2002 en la cual describen la extensión, severidad y disección, ubicado en 4 categorías de acuerdo a las características macroscópicas, siendo el de menor puntaje de 0 y el mayor de 9. ¹²

	0	1	2	3
Extensión	Sin adherencias	Cubre menos del 25%	Cubre menos del 50%	Cubre más del 50%
Severidad	Sin adherencias	Delgadas avasculares	Vascularizado denso	Vascularizado firme
Disección	Sin adherencias	Se separa sin tracción	Se separa con tracción	Se separa solo con corte

Tabla 1. Clasificación de Diamond. Tomado de Mayagoita JC, Gudiño M, Rivera V, Vázquez A, Prieto E. Prevención de adherencias intestinales a mallas intraperitoneales mediante la adición de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa en gel modelo experimental en ratas. Cir Cir 2012; 80: 150-156.

Clasificación de Granat

Otra escala de medición macroscópica de las adherencias formadas es por el método de graduación desarrollado por Granat.

0	Ausencia de adherencias
I	Adherencias delgadas, filamentosas y fácilmente separables
II	Adherencias firmes y organizadas confinadas a un área, incluye adherencias únicas a la pared abdominal
III	Adherencias firmes y organizadas diseminadas en más de un área
IV	Adherencias grado III + adherencias de órganos abdominales a la pared anterior

Tabla 2. Clasificación de Granat. Tabla tomada de Granat, M. 1983. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicine. A comparative study in the rat. Fertil Steril 369-372

FISIOPATOLOGÍA DE LA ADHESIÓN PERITONEAL

El peritoneo es uno de los órganos más grandes con una superficie de 10,000 cm², histológicamente está compuesto por una capa de células mesoteliales y una capa de tejido conectivo laxo, las células mesoteliales peritoneales están altamente diferenciadas, su superficie apical contiene abundantes microvellosidades que aumentan la superficie

funcional del peritoneo para la absorción y secreción, están conectadas entre sí por desmosomas y unidas a la membrana basal; el tejido conectivo está formado por haces de fibras de colágena y elásticas orientadas en diferentes direcciones y una rica red de vasos sanguíneos y linfáticos; intercaladas en entre estas fibras hay células similares a fibroblastos, macrófagos, mastocitos , adipositos. La cavidad peritoneal intacta contiene 3 a 50 ml de fluido el cual contiene plasma, proteínas que incluyen una gran cantidad de fibrinógeno, macrófagos, mastocitos, linfocitos, eosinófilos y células mesoteliales. ¹¹

La reparación del tejido peritoneal es un proceso complejo que implica varios tipos de células, citoquinas, factores de coagulación y proteasas, las cuales actúan para restaurar la integridad del tejido. Existe una interacción compleja de eventos bioquímicos involucrados en la reparación del tejido como la inflamación y la angiogénesis, que controlan el proceso de la formación de adherencias, así como la pérdida de surfactante existente en la cavidad abdominal. ⁷

Respuesta celular

Se ha estudiado la respuesta celular encontrando la siguiente secuencia:

- ❖ 12 horas: se encuentran polimorfonucleares múltiples entre las bandas de fibrina con escaso infiltrado celular en la profundidad de la herida.
- ❖ 24-36 horas: se incrementa el infiltrado celular en la superficie de la herida, sobre todo por macrófagos, permaneciendo escaso infiltrado en la base de la herida
- ❖ Día 2: la superficie se encuentra cubierta por una capa de macrófagos, encontrándose además dos tipos celulares nuevos: la célula mesenquimal primitiva e islotes de células mesoteliales interconectadas por desmosomas y uniones estrechas
- ❖ Día 3: aumentan las células primitivas, sin superar el número de macrófagos y en la base de la herida se observan algunas células primitivas y fibroblastos, en este día se equipara la cantidad de células en la superficie y en la profundidad de la herida.

- ❖ Día 4: las células de la superficie (mesenquimales primitivas y fibroblastos) entran en contacto
- ❖ Día 5: la cicatrización parece completa en algunas áreas, donde se observa una sola capa de células mesoteliales interconectadas por desmosomas y uniones estrechas
- ❖ Día 6: el número de macrófagos disminuyen en la superficie de la herida
- ❖ Día 7: se hace evidente una membrana basal discontinua
- ❖ Día 8: se observa una capa continua de células mesoteliales en la superficie
- ❖ Día 10: se observa una capa continua de células mesoteliales en la membrana basal, fibroblastos y fibras de colágeno
- ❖ El recambio celular se observa tan pronto como a los 30 minutos y a las 8 horas es posible observar una variedad de células. ¹³

Mediadores celulares

Después de un trauma las células inflamatorias iniciales son predominantemente neutrófilos con un cambio en su mayoría dentro de las primeras 24 hrs a macrófagos, los cuales secretan sustancias como metabolitos de ciclooxigenasa y lipoxigenasa, activador del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, colagenasa, elastasa, interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral, leucotrieno B4 y prostaglandina E2. Así mismo tienen la capacidad de reclutar nuevas células mesoteliales al sitio de la lesión. ⁶

Mediadores humorales

Las respuestas inmunes, incluyendo el tráfico de células se llevan a cabo a nivel celular por liberación orquestada de citocinas y quimiocinas. ⁶

TGF beta

El factor de crecimiento transformante beta es la citocina más estudiada en la fisiopatología del desarrollo de adherencias y se ha sugerido como el principal mediador del proceso prefibrótico; en un modelo animal se ha demostrado que la aplicación intraperitoneal de TGF beta a adherencias quirúrgicas dio lugar a un empeoramiento de las adherencias en comparación con los controles.

VEGF

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es conocido como un potente factor antigénico y puede tener un papel en el desarrollo de adherencias, está implicado directamente en procesos inflamatorios tempranos y la cicatrización de las heridas por la función de los fibroblastos. ⁶

Interleucinas

Otros mediadores tales como las interleucinas, están recibiendo atención por su papel en el desarrollo de las adherencias; al comparar la cantidad de interleucina 1 (IL-1) en el suero y los fluidos peritoneales de los pacientes posperados, se encuentra un nivel significativamente más alto en el peritoneo; un modo probable de la acción de la IL-1 es promover la formación de adherencias mediante el aumento de los depósitos de fibrina, la reducción de la fibrinólisis y estimular la mesotelización de la estructura. ⁶

El Factor de necrosis tumoral alfa es capaz de promover la producción de interleucinas por las células mesoteliales, así los niveles altos de TNF- α , en el líquido peritoneal está relacionado con la gravedad de las adherencias. ⁽⁶⁾

Proteasas e inhibidores de las proteasas

Las metaloproteinasas, son una familia de enzimas que pueden degradar componentes de la matriz extracelular, para su acción catalítica requieren zinc y sus acciones son opuestas a los inhibidores, se han descrito más de 17 metaloproteinasas entre ellas las colagenasas, gelatinasas, estromelisininas y otras metaloproteinasas de matriz. ¹⁴

Rol de la Fibrina

Aparte de la regeneración peritoneal normal, el proceso de la formación de adherencias peritoneales postoperatorias puede ser considerado como la parte patológica de la curación después de cualquier lesión peritoneal, en particular debido a la cirugía abdominal. El equilibrio entre la deposición de fibrina y la degradación es crucial en la determinación de la cicatrización peritoneal normal o formación de adherencias. Si la fibrina se degrada por completo, se puede producir la curación peritoneal normal.

La lesión peritoneal, debida a cirugía, infección o irritación, inicia la inflamación con exudado fibrinoso y la formación de fibrina. La fibrina procedente de la activación de la cascada de coagulación en la cavidad peritoneal, resulta de la formación de trombina que desencadena la conversión de fibrinógeno en fibrina. Sin embargo, debido a la activación del sistema fibrinolítico, los depósitos de fibrina intra-abdominales deben ser lisados. Después de la cirugía abdominal el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis es perturbado, en favor del sistema de coagulación; por lo tanto, la fibrina forma depósitos de una matriz para el crecimiento de tejido fibrocolágeno. Los fibroblastos invaden esta matriz de fibrina y la matriz extracelular (ECM). Esta ECM todavía puede ser completamente degradada por las proenzimas de metaloproteasa de matriz (MMP), lo que lleva a la curación normal. Sin embargo, si este proceso se inhibe por los inhibidores tisulares de las MMP, las adherencias peritoneales pueden formarse. En general, si la fibrinólisis no se produce dentro de 5-7 días de la lesión peritoneal, la matriz de fibrina temporal persiste y poco a poco se organiza con fibroblastos secretores de colágeno. Este proceso conduce a la formación de adhesión peritoneal y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos mediados por factores angiogénicos. ²

De esta manera el sistema fibrinolítico desempeña un papel central en la curación peritoneal posoperatoria; inmediatamente después de la lesión en el peritoneo hay sangrado y aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de líquido rico en fibrinógeno, casi al mismo tiempo se produce una respuesta inflamatoria con migración de células inflamatorias, liberación de citoquinas y activación de la cascada de coagulación lo cual da como resultado la formación de trombina necesaria para la conversión de fibrinógeno a fibrina.

La fibrina actúa restaurando el tejido lesionado, y una vez generada, es depositada a lo largo de las superficies peritoneales; bajo circunstancias normales la formación de una matriz de fibrina durante la curación de una herida es sólo temporal, y la degradación de esas tenues adherencias fibrinosas por proteasas liberadas localmente ocurre dentro de las primeras 72 hrs de la lesión. ⁷

Varios autores coinciden en que existen dos eventos clave en la formación de adherencias, ellos son:

1. La coaptación de las dos superficies mesoteliales dañadas y
2. El desequilibrio entre los depósitos de fibrina y su disolución.

La secuencia fibrinolítica fisiológica se inicia normalmente por la plasmina. La plasmina es una serina proteasa activa que está hecha a partir del plasminógeno.

El Activador del plasminógeno tisular (tPA) y del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) son los dos activadores del plasminógeno. Se expresan en las células endoteliales, células mesoteliales y macrófagos. tPA, una serina proteasa, es el principal activador de plasminógeno y tiene una alta afinidad por la fibrina. Se une a un receptor específico, que expone un sitio de unión del plasminógeno en la superficie de la molécula de fibrina. Por lo tanto, en presencia de fibrina, la tasa de activación de plasminógeno está notablemente mejorada, mientras que en ausencia de fibrina, tPA es un pobre activador de plasminógeno. Esto se traduce en una mayor activación del plasminógeno en los sitios donde se requiera, mientras que se impide la activación sistémica. ⁽⁴⁾ En la cavidad peritoneal, tPA es responsable de 95% de la acción activadora del plasminógeno. uPA es igualmente eficaz en la degradación de la fibrina, pero su menor afinidad por los receptores de fibrina, resulta en una actividad significativamente menor de activación del plasminógeno. Además de la activación de plasminógeno, uPA puede jugar un papel importante en la remodelación del tejido. ^{2,6}

La activación del plasminógeno se ve obstaculizada por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) -1 y 2. El inhibidor más potente de tPA y el uPA es la glicoproteína de PAI-1. PAI-2 es menos eficaz en la lucha contra los activadores del plasminógeno. Tanto PAI-1 y PAI-2 se producen por las células endoteliales, células mesoteliales, monocitos, macrófagos y fibroblastos. Otros inhibidores del activador del plasminógeno han sido identificados: PAI-3 y proteasa nexina. ²

Prevención

Las estrategias de prevención deberán ser seguras, eficaces y rentables. ⁷

Varios agentes preventivos contra adherencias peritoneales postoperatorias han sido investigados. Sus funciones son en la activación de la fibrinólisis, lo que dificulta la coagulación, la disminución de la respuesta inflamatoria, inhibiendo la síntesis de colágeno, o la creación de una barrera entre superficies adyacentes de la herida. Estas estrategias de prevención se pueden agrupar en cuatro categorías: los principios generales, las técnicas quirúrgicas, las barreras mecánicas, y los agentes químicos.^{2,8}

Principios generales y técnicas quirúrgicas

Algunos principios básicos deben ser respetados durante todos los procedimientos quirúrgicos abdominales. Estos principios se encuentran cerca de los "principios de Halsted" (WS Halsted 1852-1922), el primer cirujano que reconoció la importancia de estas medidas.¹⁵

Debido al impacto de los trastornos relacionados con la formación de adherencias, el daño peritoneal debe ser evitado con un manejo cuidadoso de tejidos, hemostasia meticulosa, irrigación continua, evitar el secado innecesario, el uso ineficaz de cuerpos extraños, y la sutura o sujeción del tejido. También se recomienda el uso de materiales de sutura finos y biocompatibles, instrumentos no traumáticos y guantes sin almidón. Los guantes almidonados son un factor de riesgo significativo para las adherencias postoperatorias.¹⁶

Algunas técnicas intraoperatorias, como evitar la disección peritoneal innecesaria o evitar el cierre del peritoneo, se deben aplicar. Muchos estudios experimentales han demostrado que el no cierre del peritoneo se asocia con disminución de la formación de adherencias peritoneales.¹⁷⁻¹⁹ Mientras que algunos otros estudios no han registrado diferencias^{20,21} o incluso disminución de la adhesión peritoneal con el cierre del peritoneo.²² Sin embargo, el injerto o la sutura de defectos peritoneales puede aumentar la isquemia, devascularización y necrosis peritoneal, lo que predispone a la disminución de la actividad fibrinolítica y el aumento de la formación de adherencias.²³

El trauma quirúrgico debe reducirse tanto como sea posible. El abordaje quirúrgico (abierto vs laparoscópico) podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de adherencias. En la mayoría de los procedimientos abdominales, el abordaje laparoscópico

se asocia con una incidencia significativamente menor de adherencias peritoneales postoperatorias o reingresos relacionados con las adherencias.

Barreras mecánicas

Prevenir el contacto de dos superficies traumatizadas mediante el uso de barras mecánicas ha sido tema recurrente de los esfuerzos para reducir la formación de adherencias.³ Se ha establecido que los eventos críticos en la formación de adhesión ocurren en los primeros 7 días. Por lo que se deben mantener las superficies peritoneales separadas durante los 5 a 7 días posteriores al evento quirúrgico, que es el tiempo requerido para la regeneración del epitelio peritoneal.^{3,6}

Una barrera ideal debe ser biodegradable, segura, no inflamatoria, no inmunogénica, persistir durante la fase de remesotelización crítica, permanecer en su lugar sin suturas, además no debe interferir con el proceso de cicatrización, ni promover la infección.²⁴⁻²⁵

Los líquidos tales como cristaloides, dextrano, ácido hialurónico, ácido hialurónico reticulado e icodextrina se han utilizado para evitar la adhesión. Se separan las superficies lesionadas por "hidroflotación", pero su eficacia es controvertida. Los cristaloides, tales como solución salina y de lactato de Ringer, se utilizan en grandes cantidades, pero son absorbidos dentro de las primeras 24 horas y probablemente debido a esta corta duración no se ha demostrado que reduzcan las adhesiones pudiendo incluso condicionar inicialmente un proceso de inflamación severo.^{2,7}

Hay películas no absorbibles y bioabsorbibles, geles o membranas sólidas. Las barreras mecánicas más utilizadas son óxidos de celulosa regenerada, politetrafluoroetileno, ácido hialurónico-carboximetilcelulosa (Seprafilm®; Genzyme) y polietilenglicol.⁷

Agentes químicos

Los agentes químicos en general, previenen la organización de la fibrina persistente, por inhibición de la proliferación fibroblástica. Muchos agentes se utilizan para inhibir esta proliferación, tales como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, antagonistas del calcio, antagonistas de la histamina, antibióticos, agentes fibrinolíticos, anticoagulantes, antioxidantes, hormonas, vitaminas, colchicina y los inmunosupresores selectivos.^{2,24}

Los AINE reducen las adherencias peritoneales en algunos modelos animales a través de inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxano, disminuyen la permeabilidad vascular, los inhibidores de la plasmina, la agregación de plaquetas, la coagulación y también mejoran la función de los macrófagos.

En general, algunos medicamentos anti-inflamatorios pueden ser eficaces en la prevención de adherencias, pero no hay evidencia clínica significativa de algún estudio publicado para recomendar su uso en seres humanos para este propósito.^{2,26}

La terapia con corticosteroides reduce la permeabilidad vascular y la liberación de citoquinas y factores quimiotácticos y se ha reducido la formación de adherencias peritoneales en algunos modelos animales²⁷. Sin embargo, los corticosteroides tienen efectos secundarios, tales como la inmunosupresión y el retraso en la cicatrización de la herida.^{24,28}

El uso de anticoagulantes para evitar la formación de adherencias peritoneales se ha informado con entusiasmo en la literatura.²⁹ Muchas moléculas se han utilizado, tal como heparina o dicumarol, lo que impide la adhesión mediante el aumento de la fibrinólisis debido a la actividad esterasa de serina³⁰. La heparina es el anticoagulante más ampliamente investigado utilizado para la prevención de adherencias.

La vitamina E es la vitamina más estudiada en la prevención de adherencias. Los estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina E tiene propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias, anticoagulante y efectos antifibroblásticos, y disminuye la producción de colágeno. Se ha encontrado que es eficaz para reducir la formación de adherencias por algunos autores³¹. Corrales et al han demostrado que la vitamina E, administrado por vía intraperitoneal, es tan eficaz como la membrana de carboximetilcelulosa en la prevención de adherencias postoperatorias³².

También se ha demostrado que los anestésicos locales activan el sistema fibrinolítico, reducen el factor VIII, el plasminógeno y la concentración α 2-antiplasmina, e inhiben la agregación plaquetaria^{33,34}. Por lo tanto, además del efecto de aceleración en el proceso de cicatrización de la herida, de una mezcla de lidocaína 2,5% y de prilocaína 2,5%, algunos estudios han demostrado que la lidocaína intraperitoneal y prilocaína inhiben la

formación de adherencias peritoneales postoperatorias sin comprometer la curación de heridas en un modelo de rata con peritonitis bacteriana³⁵.

PIRFENIDONA

La pirfenidona [1-fenil-5-metil-2- (1H)-piridona], es una molécula química sintética, no peptídica de tamaño muy pequeño, cuyo peso molecular es 185.2 Daltons. Actúa como regulador selectivo de citocinas, acción que le provee de propiedades específicas antifibróticas y antiinflamatorias, previene la formación de fibrosis tisular, disminuye el avance de procesos que cursan con fibrosis y las remueve, debido a que actúa como potente modulador de los efectos específicos de varias citocinas humanas (TNF- α , TGF- β , PDGF y VEGF, entre otras citocinas), que son directamente responsables del proceso de inflamación crónica, de la excesiva producción de tejido fibrótico y de la proliferación de fibroblastos.

Todos estos efectos son producidos debido a que actúa en el interior de la célula mediante un mecanismo molecular. Su acción es a nivel transcripcional, en el lugar donde se produce una interface entre las señales de genes específicos o grupo de genes que están siendo transmitidas al proceso por proteínas tipo NF κ B y AP-1 para iniciar o influenciar el proceso de transcripción. Como es sabido, casi todos los procesos de regeneración tisular dependen de estas proteínas, que se incrementan en caso de lesión en los tejidos.

Estas transmisiones en su momento regulan eventos mitóticos (G_0 a G_5) y ejercen control vía las cininas, señalizando a los genes que influyen en el proceso de transcripción y son determinantes para implementar numerosos procesos bioquímicos de síntesis, mismos que son necesarios para el mantenimiento de la homeostasis (fisiológica y bioquímica) del citoplasma y del núcleo de la célula.

De igual forma, actúan en la síntesis y/o almacenamiento de una variedad de compuestos bioquímicos, que son liberados para complementar o regular a otras células en el medio adyacente y la inducción de la proliferación celular, la formación de colágena intersticial o matriz amiloidea.

Las citocinas se convierten en monitores de eventos relacionados con el daño celular, tisular u orgánico. Ejercen de manera continua vigilancia sobre la proliferación celular y los procesos bioquímicos celulares requeridos para la reparación del daño celular o tisular. De nueva cuenta, las proteínas NFκB y AP-1, son las vías comunes para las señales de estas citocinas, que intervienen en el proceso normal de reparación tisular.

Siguiendo la fisiopatología de las citocinas, éstas intervienen en la formación y desarrollo de la fibrosis y en el aumento de los depósitos de colágena. Estos péptidos son liberados por células como plaquetas, monocitos, linfocitos y neutrófilos en los capilares del sitio donde se produjo la lesión o el proceso inflamatorio y fibrótico. Estos cambios provocan engrosamiento intersticial y pérdida de la arquitectura tisular

Cuando se liberan altas concentraciones de estas citocinas en los sitios en que se ha producido daño, grandes cantidades de proteínas (factores transcripcionales como NFκB y AP-1), son sintetizadas y liberadas por una importante variedad de células alrededor del área dañada. Si esos niveles elevados no regresan a concentraciones normales, darán lugar a inflamación crónica y a eventos indeseables como:

- Alteración en la regeneración tisular, que puede manifestarse como cicatrices o lesiones fibróticas.
- Alteración en la producción de moléculas (colágena, fibronectina, material amiloideo, sarcoideo, etc.).
- Formación de autacoides que causan toxicidad adicional y muerte celular.

Estos eventos ligan con el mecanismo de acción de pirfenidona tabletas, ya que éste actúa a nivel de las proteínas NFκB y AP-1; ha mostrado consistentemente que ejerce marcada acción moduladora sobre las principales citocinas que interviene en el proceso inflamatorio-fibrótico (principalmente TNF-α, TGF-β, FGF, PDGF y VEGF).

Adicionalmente, se ha demostrado que la pirfenidona efectúa una modulación sobre TGF-β en múltiples niveles:

- Reduciendo la transcripción del RNAm de TGF- β , lo que resulta en la expresión reducida de la proteína final de TGF- β .
- Inhibiendo directamente la furina, que es una convertasa pro-proteína.

Estas acciones modulan el balance en la producción de MMP's, enzimas que degradan el tejido fibrótico en situaciones donde existe una acumulación excesiva de fibrosis.

Datos obtenidos de estudios realizados en modelos animales *in vivo*, en fibroblastos de humano y otras células mesenquimatosas *in vitro*, plantean que la pirfenidona puede considerarse como agente terapéutico para la prevención y/o tratamiento de muchas enfermedades que cursan con un factor común: la fibrosis³⁶.

La pirfenidona es el primer fármaco anti-fibrótico aprobado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. La aprobación de la pirfenidona en 2008 trajo esperanzas tanto para los pacientes como para los médicos, con la anticipación de que el fármaco podría intervenir en el curso de la enfermedad y así mejorar el pronóstico de esta devastadora enfermedad en el futuro.

La pirfenidona es el único fármaco que muestra un efecto significativo sobre la fibrosis pulmonar hasta la fecha³⁷, lo que nos lleva a la investigación de su utilidad en la prevención y disminución en la formación de adherencias intestinales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la efectividad de la pirfenidona sistémica para la prevención y disminución de adherencias peritoneales en un modelo experimental?

JUSTIFICACIÓN

Las adherencias postoperatorias representan un problema de magnitud considerable, la morbilidad resultante de las adherencias intestinales en las siguientes cirugías son sustanciales y representarían para los pacientes una condición de riesgo que llevarán el

resto de sus vidas, lo que nos genera la responsabilidad no sólo de obtener una mayor comprensión de la naturaleza multifactorial de su patogénesis, sino también en base a ello establecer estrategias preventivas y que favorezcan la disminución en su formación; que a largo plazo se traducirá en mejores resultados quirúrgicos, disminución en las complicaciones posoperatorias, menores costos y primordialmente mayor beneficio para los pacientes.

De acuerdo a lo anterior surge la necesidad de continuar el estudio de forma experimental de los posibles fármacos que en base a su mecanismo de acción favorecen y actúan en los mecanismos celulares y la fisiopatología de las adherencias intestinales

OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad de la pirfenidona sistémica para la prevención y disminución de las adherencias peritoneales en un modelo experimental

METODOLOGIA

Hipótesis alterna

La pirfenidona es efectiva para la prevención y disminución de adherencias peritoneales en un modelo experimental

Hipótesis nula

La pirfenidona no tiene efectividad para la prevención y disminución en la formación de adherencias peritoneales

Tipo de estudio y diseño de la investigación

Estudio experimental, prospectivo, transversal, comparativo y analítico,

Universo de estudio.

Ratas tipo Wistar adultas con un peso entre 300 y 400 gr obtenidas del Bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Criterios de inclusión.

Ratas tipo Wistar de entre 300 y 400 gr, de cualquier sexo, sanas
 Todos los animales sometidos a procedimiento quirúrgico que sobrevivan durante los 10 días después de la primera intervención

Criterios de exclusión.

Ratas Wistar que mueran durante el proceso ya se anestésico, quirúrgico y de seguimiento no ocasionado por oclusión intestinal por adherencias.

Definición de variables

Variables independientes	Variables dependientes
Edad	Tipo de adherencias
Peso	Extensión
Sexo	Severidad
	Facilidad de disección

Tabla 3. Tipo de variables

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

Se incluyeron 30 ratas, divididas en 3 grupos de 10 ratas cada uno, denominados de la siguiente manera: grupo control, grupo de estudio con aplicación de pirfenidona tópica y grupo de estudio con pirfenidona sistémica. Todos los sujetos de estudio fueron sometidos a intervención quirúrgica con técnica específica para inducción de formación de adherencias intestinales ya descrita.

Para comparar los resultados en cuanto a formación de adherencias, en el grupo control únicamente se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico de inducción de formación de adherencias sin aplicación de ninguna sustancia en cavidad. Al grupo de estudio con aplicación de pirfenidona tópica, posterior a la intervención para inducción de adherencias se aplicó pirfenidona vía tópica en gel dentro de la cavidad, mientras que a los individuos del grupo sistémico, posterior al procedimiento quirúrgico de inducción de adherencias, se administró pirfenidona por vía oral con una dosis estandarizada y calculada de acuerdo a peso, iniciando el tratamiento el mismo día de la intervención.

Todos los individuos se sometieron a una nueva intervención al décimo día, en la que se valoró si hubo o no formación de adherencias y las características de ellas en caso de haberse formado, para poder clasificarlas macroscópicamente.

La dosis de pirfenidona sistémica fue estandarizada en 200mg/kg/día, tomando como referencia los estudios experimentales previos que existen en la literatura.

Método Anestésico

El procedimiento quirúrgico se llevó a cabo bajo anestesia general en todas las ratas, con la aplicación intramuscular de Zoletil 50 (tiletamina 25 mg, zolacepam 25 mg) a dosis de 0.2 ml/kg/dosis., de acuerdo a la normatividad y recomendaciones nacionales e internacionales para el manejo quirúrgico- anestésico de animales de experimentación.

Técnica quirúrgica

Bajo anestesia general, con apego a las recomendaciones nacionales e internacionales para el manejo de animales de experimentación (NOM 062-ZOO-1999)³⁸, previo protocolo de asepsia y antisepsia, tricotomía del área quirúrgica en la región abdominal, con el espécimen colocado en decúbito dorsal y colocación de campos estériles, se realizó una incisión en la línea media, realizando disección por planos hasta llegar a la cavidad abdominal; se realizó evisceración, abrasión y despulimiento de la serosa intestinal, por frotamiento enérgico con un textil hasta la aparición de puntos hemorrágicos a nivel de

ciego y en un segmento de aproximadamente 4 cm de íleon terminal; en el grupo control no se aplicó ninguna terapéutica y se llevó a cabo el cierre de la cavidad por planos afrontando aponeurosis con vicryl 3-0 con sutura continua y la piel con prolene 3-0 sutura continua.

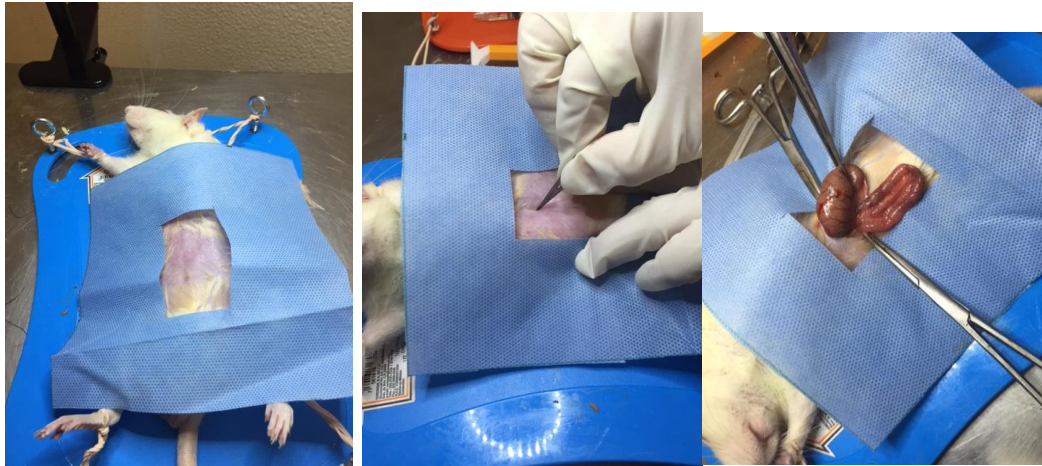


Ilustración 1. Procedimiento quirúrgico. Evisceración

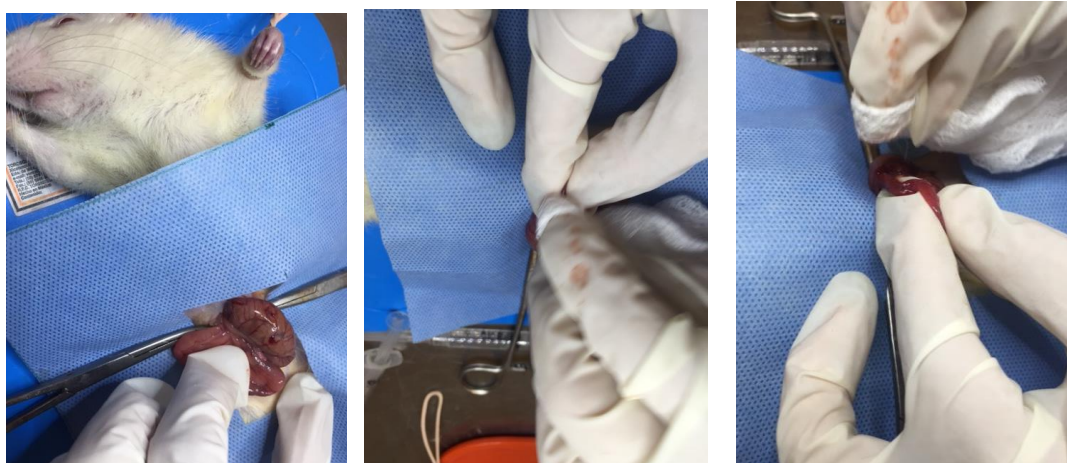


Ilustración 2. Procedimiento para formación de Adherencias, abrasión y despulimiento de serosa

En los individuos del grupo tópico, se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico de inducción de formación de adherencias bajo la misma técnica quirúrgica y previo al cierre se aplicó 2ml de pirfenidona en gel en la zona de despulimiento dentro de la cavidad abdominal, para posteriormente llevar a cabo el cierre de la cavidad con la misma técnica que en el grupo control.

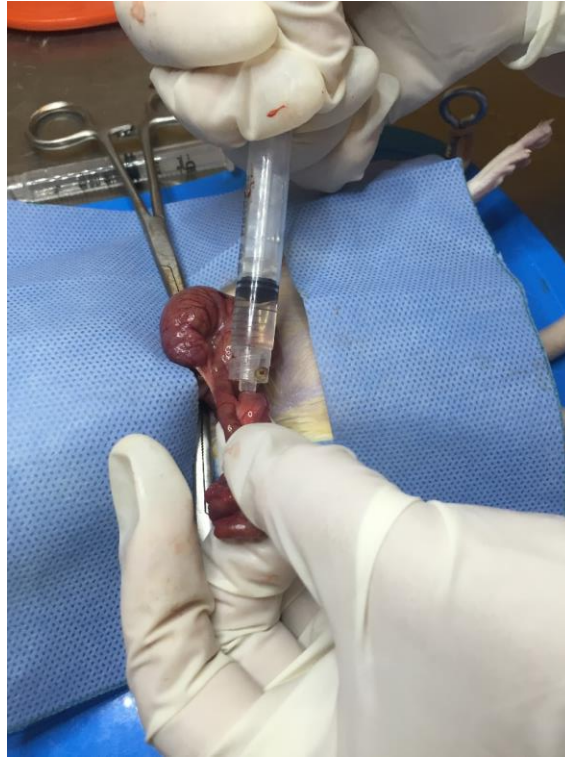


Ilustración 3. Aplicación de Pirfenidona tópica

En los individuos del grupo sistémico, posterior al procedimiento de inducción de formación de adherencias y cierre con la misma técnica que en grupo control, la terapéutica empleada fue la administración de pirfenidona sistémica, en tabletas a dosis de 200 mg /kg/dosis diluido en 5 ml de agua, que se inició el mismo día de la intervención tras la recuperación anestésica de cada uno de los animales. Con seguimiento durante los siguientes diez días.



Ilustración 4. Seguimiento posoperatorio

Se llevó a cabo la vigilancia y recuperación anestésica de los individuos de cada uno de los grupos; todos los animales se mantuvieron bajo condiciones de humedad y temperatura adecuadas, ciclos de 12 horas de luz y oscuridad, fueron provistos de alimento y agua a libre demanda, así como seguimiento y evaluación diaria de la evolución posoperatoria, hasta el décimo día en el cual se llevó a cabo el sacrificio de los animales y la reintervención por medio de una laparotomía a través una incisión en forma de "U" para evaluar la formación de adherencias.



Ilustración 5. Reintervención quirúrgica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Realizamos base de datos en el programa estadístico SPSS, versión 22.

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión, para variables cuantitativas.

Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Se empleó estadística inferencial para medir diferencias entre los tres grupos aplicando la prueba de Kruskal Wallis considerando una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa, y se realizaron pruebas post hoc para establecer la diferencia entre cada uno de los grupos con la prueba estadística U de Mann Whitney.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 ratas Wistar, que se dividieron en tres grupos (control, tópico y sistémico); 25 fueron machos (83.33%) y 5 hembras 16.67%).

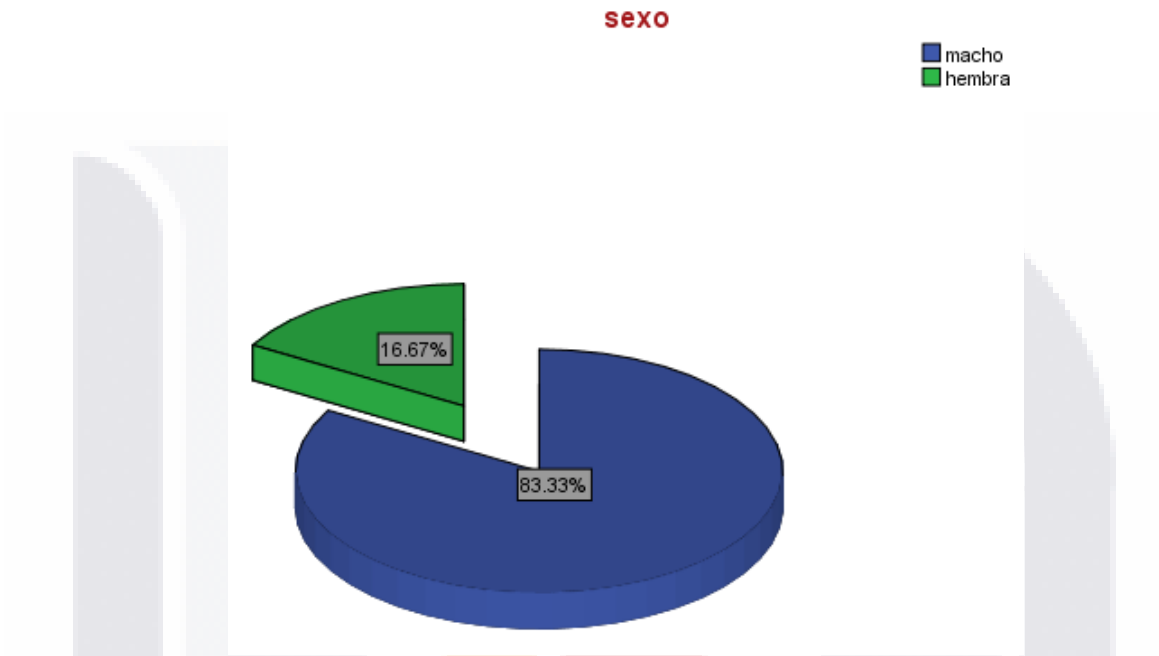


Gráfico 1. Sexo

Con una mediana de peso de 300 gr y una mediana de edad de 7 meses.

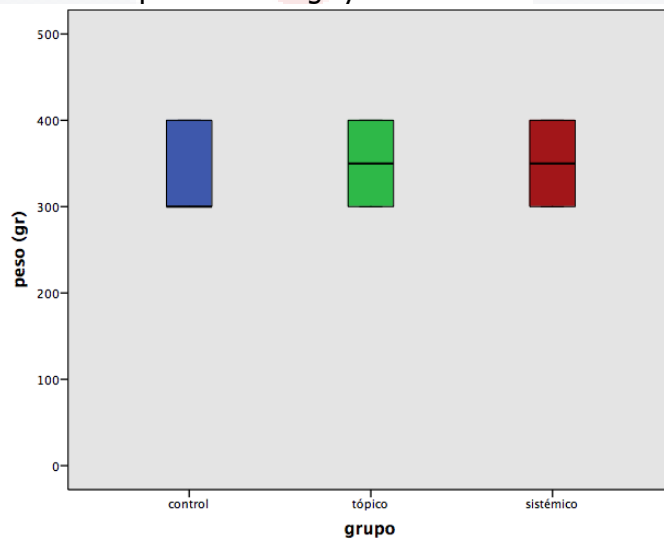


Gráfico 2. Peso

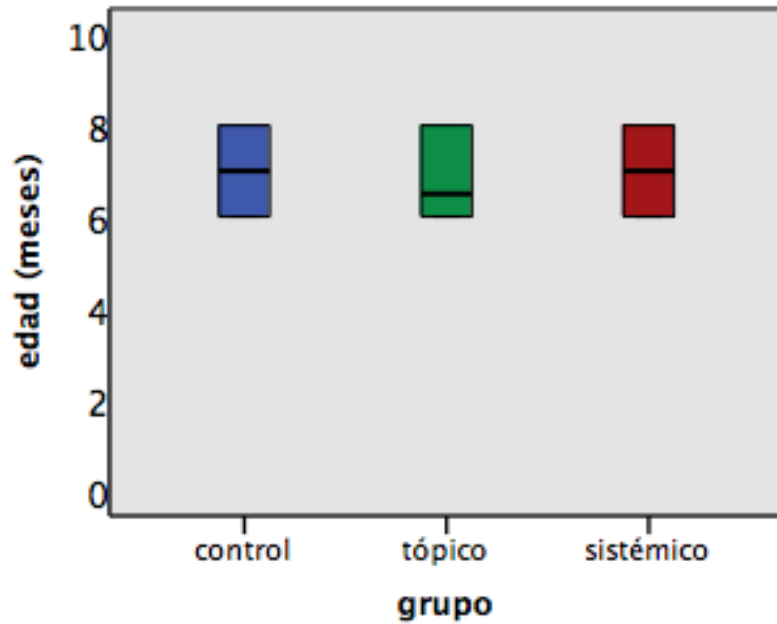


Gráfico 3. Edad

La clasificación de adherencias en la re laparotomía se realizó de acuerdo a la escala de Granat obteniendo los siguientes resultados: del grupo control 2 ratas (6.7%) presentaron adherencias tipo III, y 8 (26.7%) presentaron adherencias tipo IV; ninguna se clasificó con adherencias tipo I ó II. En el grupo tópico las 10 ratas (100%) fueron clasificadas con adherencias tipo I, mientras que en el grupo sistémico, 9 ratas (30%) se clasificaron con adherencias tipo I, y sólo una de ellas (3.3%) no presentó adherencias (tipo 0).

TIPO DE ADHERENCIAS	FRECUENCIAS	PORCENTAJE
SIN ADHERENCIAS	1	3.3 %
TIPO I	19	63.3 %
TIPO III	2	6.7 %
TIPO IV	8	26.7 %
TOTAL	30	100%

Tabla 4. Tipo de Adherencias

ADHERENCIAS	SIN ADHERENCIAS	TIPO I	TIPO III	TIPO IV	TOTAL
CONTROL	0	0	2	8	10
TOPICO	0	10	0	0	10
SISTEMICO	1	9	0	0	10
TOTAL	1	19	2	8	30

Tabla 5. Tipo de adherencias por grupo

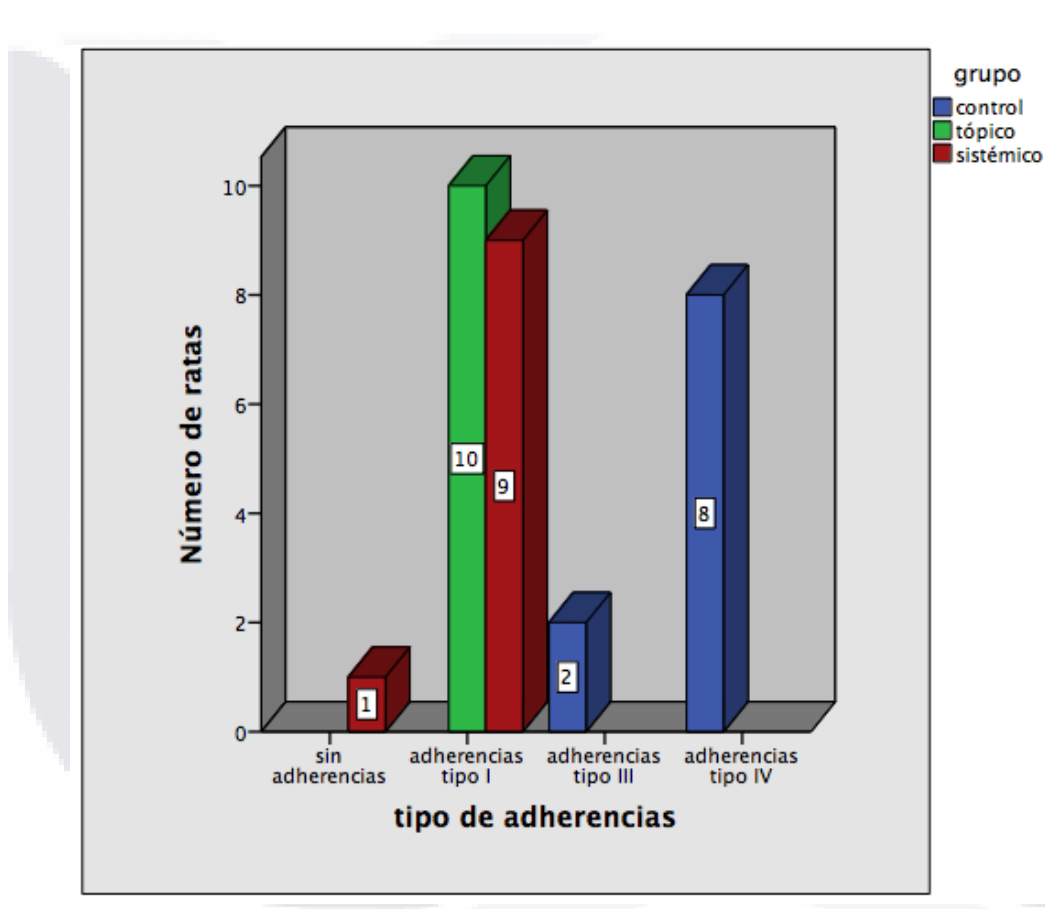


Gráfico 4. Tipo de Adherencias, escala de Granat

Con respecto a la clasificación modificada por Diamond en la cual se analizan tres variables de las adherencias, como son la extensión, la severidad y la facilidad de disección encontramos los siguientes resultados:

En cuanto a la extensión; una de las ratas (3.3%) no presentó adherencias, mientras que las 29 restantes (96.7%) presentaban adherencias que cubrían menos del 25 % de la cavidad.

EXTENSION	FRECUENCIAS	PORCENTAJE
SIN ADHERENCIAS	1	3.3 %
CUBRE MENOS DEL 25%	29	96.7 %
TOTAL	30	100%

Tabla 6. Tipo de Extensión de adherencias

EXTENSION	SIN ADHERENCIAS	CUBRE < 25%	TOTAL
CONTROL	0	10	10
TOPICO	0	10	10
SISTEMICO	1	9	10
TOTAL	1	29	30

Tabla 7. Tipo de extensión por grupo

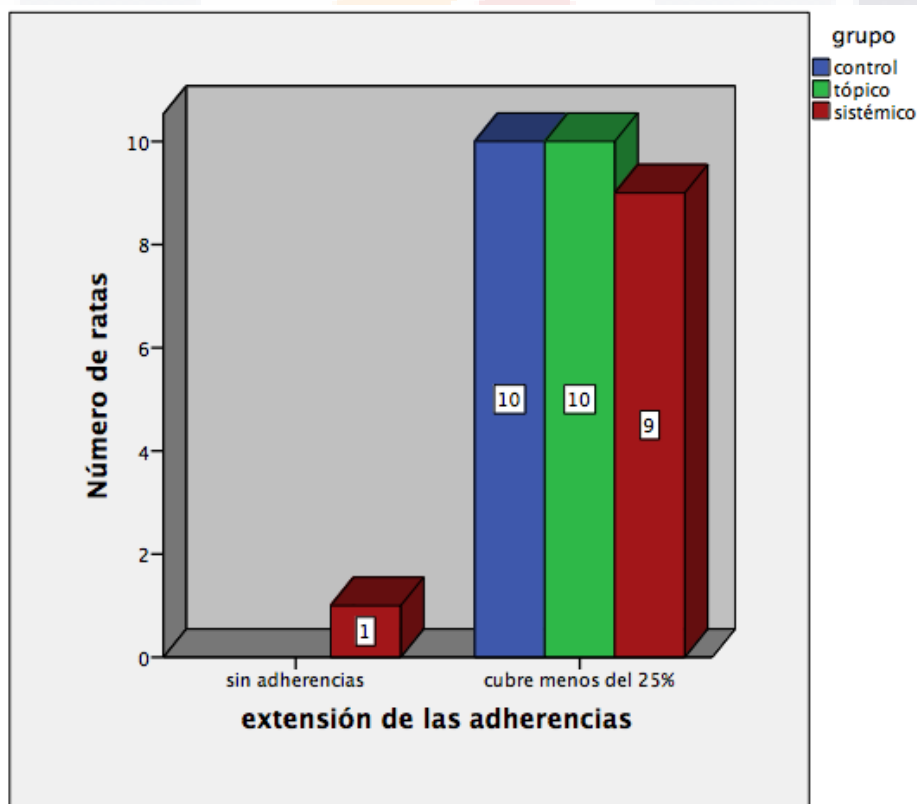


Gráfico 5. Extensión de las Adherencias según escala de Diamond

Al revisar la severidad de las adherencias, en el grupo control 5 ratas (16.7%) presentaron adherencias con vascularizado denso y 5 (16.7%) con vascularizado firme y cohesiva; del grupo tópico 8 ratas (26.7%) presentaron adherencias delgadas avasculares, y sólo 2 (6.7%) con vascularizado denso, para finalmente encontrar en el grupo sistémico 9 ratas (30%) con adherencias delgadas avasculares y una sin presencia de adherencias.

SEVERIDAD	FRECUENCIAS	PORCENTAJE
SIN ADHERENCIAS	1	3.3 %
DELGADAS AVASCULARES	17	56.7 %
VASCULARIZADO DENSO	7	23.3 %
VASCULARIZADO FIRME	5	16.7 %
TOTAL	30	100%

Tabla 8. Severidad

SEVERIDAD	SIN ADHERENCIAS	DELGADAS AVASCULARES	VASCULARIZADO DENSO	VASCULARIZADO FIRME	TOTAL
CONTROL	0	0	5	5	10
TOPICO	0	8	2	0	10
SISTEMICO	1	9	0	0	10
TOTAL	1	17	7	5	30

Tabla 9. Severidad por grupo

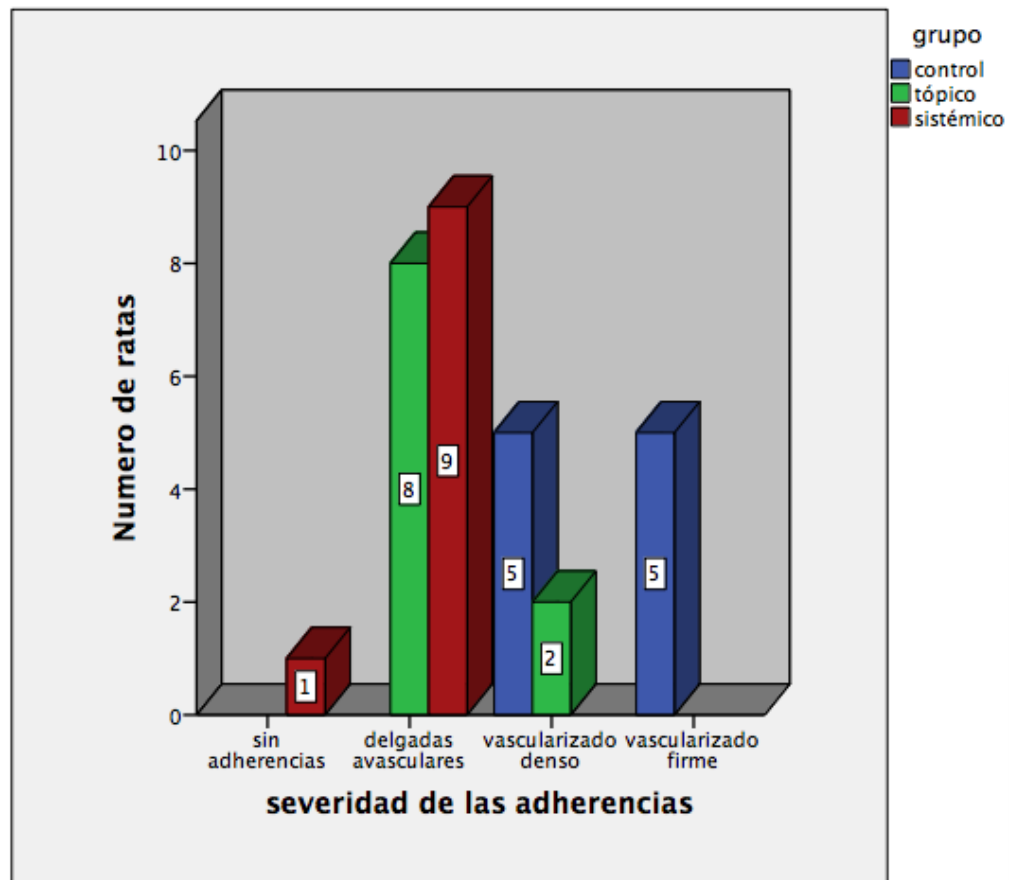


Gráfico 6. Severidad de las adherencias

Al analizar la facilidad con que se disecan las adherencias, encontramos en el grupo control que en 2 ratas (6.7%) se disecaron sólo con aplicación de tracción y el resto 8 (26.7%) requirieron corte para su disección; en el grupo tópico, el 100% requirió únicamente la aplicación de tracción para llevar a a cabo la disección de adherencias, mientras que en el grupo sistémico sólo en un individuo (3.3%) se requirió tracción, uno (3.3%) no presentó adherencias y en las restantes 8 (26.7%) se logró la disección sin tracción.

DISECCION	FRECUENCIAS	PORCENTAJE
SIN ADHERENCIAS	1	3.3 %
SIN TRACCION	8	26.7 %
CON TRACCION	13	43.3 %
CON CORTE	8	26.7 %
TOTAL	30	100%

Tabla 10. Facilidad de disección

DISECCION	SIN ADHERENCIAS	SIN TRACCION	CON TRACCION	CON CORTE	TOTAL
CONTROL	0	0	2	8	10
TOPICO	0	0	10	0	10
SISTEMICO	1	8	1	0	10
TOTAL	1	8	13	8	30

Tabla 11. Facilidad de disección por grupo

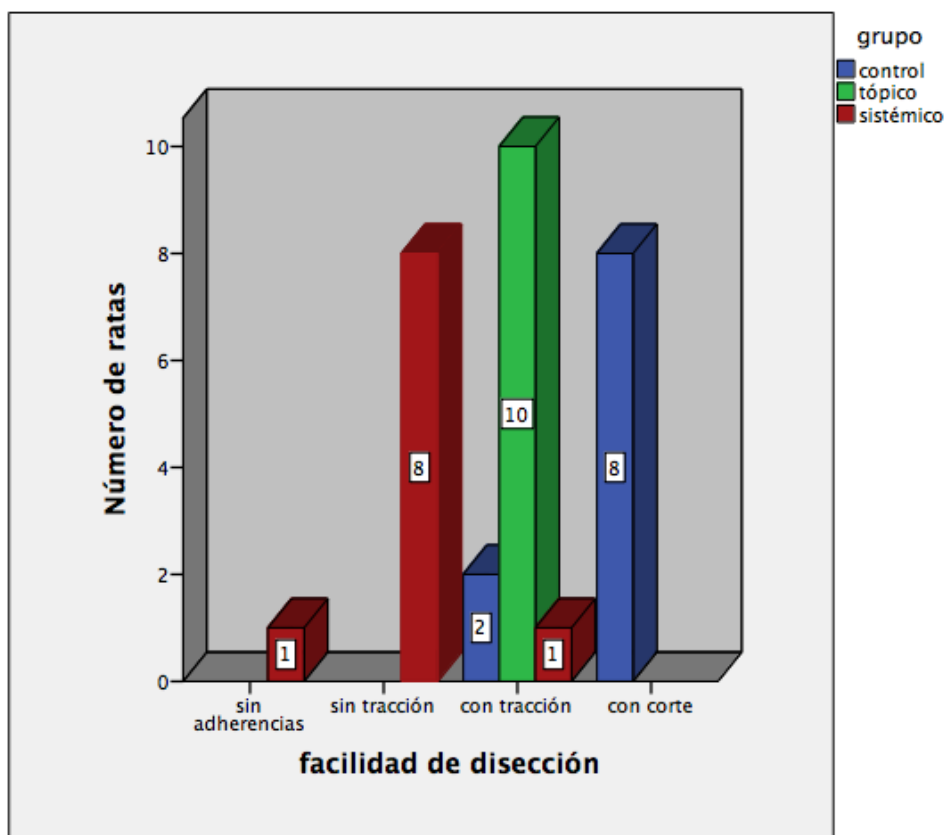


Gráfico 7. Facilidad de disección

Al realizar el análisis univariado aplicando la prueba estadística de Kruskal- Wallis encontramos diferencias en las variables dependientes de tipo de adherencias, severidad y facilidad de disección con una $p < 0.01$

	Grupo	N	Rango promedio	P
tipo de adherencias	Control	10	25.50	0.000
	Tópico	10	11.00	
	Sistémico	10	10.00	
	Total	30		
extensión de las adherencias	Control	10	16.00	0.368
	Tópico	10	16.00	
	Sistémico	10	14.50	
	Total	30		
severidad de las adherencias	Control	10	25.00	0.000
	Tópico	10	12.40	
	Sistémico	10	9.10	
	Total	30		
facilidad de disección	Control	10	24.40	0.000
	Tópico	10	16.00	
	Sistémico	10	6.10	
	Total	30		

Tabla 12. Prueba de Kruskal Wallis

Se llevó a cabo el análisis para establecer si existía diferencia entre los tres grupos aplicando la prueba estadística U de Mann Whitney obteniendo significancia estadística

Pruebas Post Hoc

	Tipo de Adherencia	Extension	Severidad	Diseccion
Control vs Tópico	.000	1.000	.000	.002
Control vs Sistémico	.000	.739	.000	.000
Tópico vs Sistémico	.739	.739	.315	.000

Tabla 13. Prueba U de Mann Whitney

GRUPO CONTROL

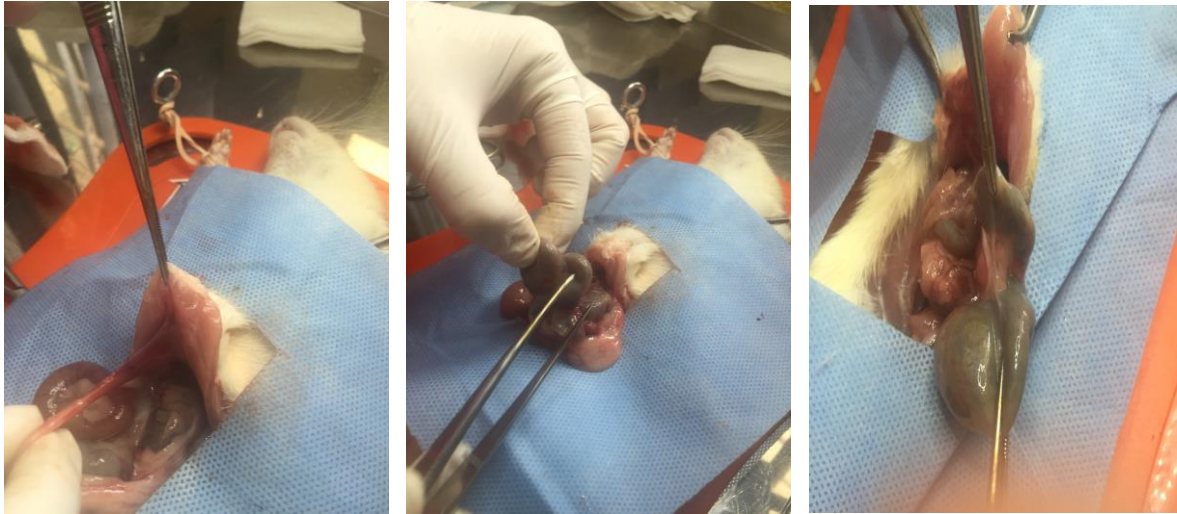


Ilustración 6. Grupo control, formación de adherencias tipo III y IV según Granat.

GRUPO TOPICO

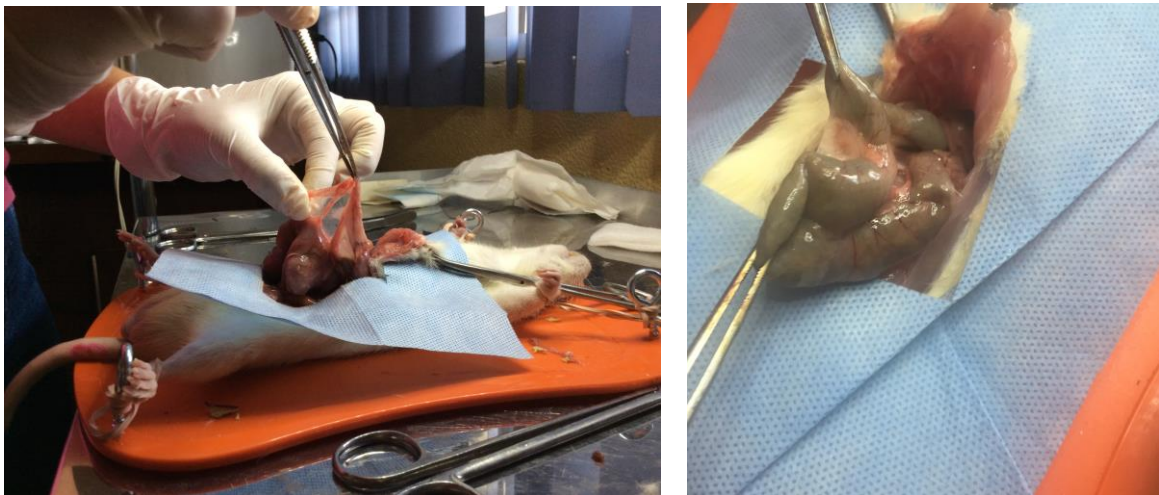


Ilustración 7. Grupo tópico, formación de adherencias tipo I , escala de Granat.

GRUPÓ SISTEMICO



Ilustración 8. Grupo sistémico. sin adherencias y adherencias tipo I

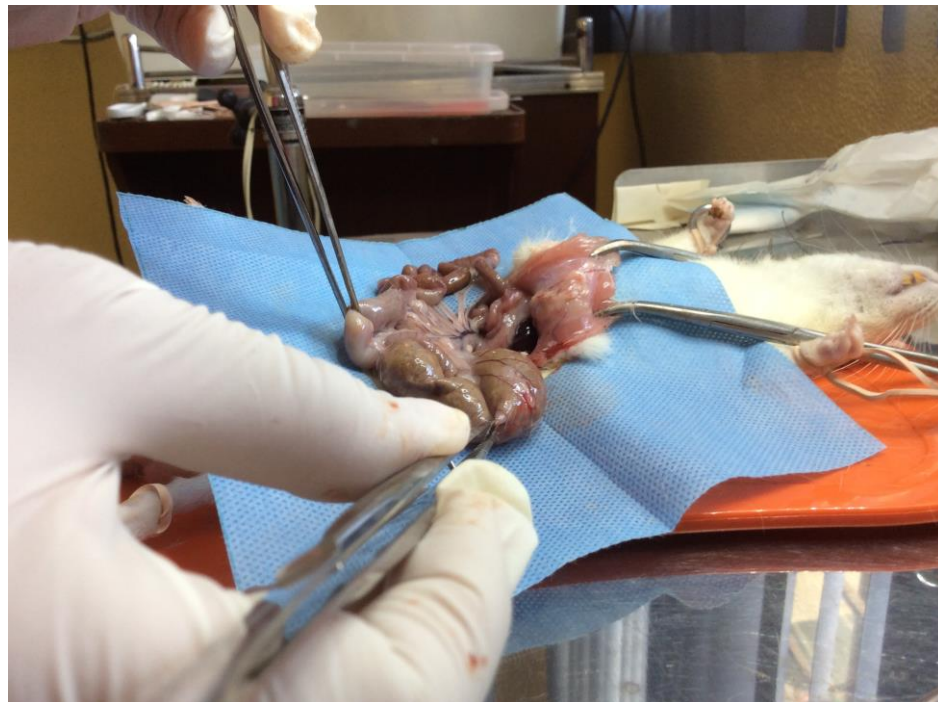


Ilustración 9. Grupo sistémico, formación de adherencias tipo I.

DISCUSIÓN

La investigación acerca de posibles métodos que contribuyan a la prevención o disminución de la formación de adherencias postquirúrgicas se mantienen cada día en incremento debido a la morbilidad y al impacto económico que implican.

Con nuestro estudio logramos demostrar que el uso de pirfenidona sistémica si bien no previene la formación de adherencias, si disminuye de forma significativa su aparición, así como la severidad con respecto del grupo control; condicionando mayor facilidad para su disección, lo cual impacta de forma directa en las posibles complicaciones y los tiempos quirúrgicos.

En nuestra institución, la búsqueda constante de las medidas de prevención y disminución en la formación de adherencias peritoneales, se refleja en los estudios que hasta la fecha se han llevado a cabo con la finalidad de encontrar las estrategias que sean factibles, beneficiosas y proporcionen seguridad a nuestros pacientes para lograr la prevención de esta condición que ante su existencia implicaría la posibilidad de múltiples complicaciones.

En el 2009, Guidiño et, al demostraron mediante la realización de un estudio experimental que la aplicación tópica de la talidomida en ratas hembras wistar evitó y disminuyó el riesgo en la formación de adherencias peritoneales en comparación con el grupo control, así mismo con el uso de bevacizumab tópico, demostraron que también disminuyen su formación en comparación al control, aunque menos que con la talidomida. Concluyendo que la talidomida puede emplearse con seguridad en la cavidad abdominal sin efectos secundarios, utilizando siempre medidas de prevención de embarazo por los antecedentes ya conocidos de este medicamento³⁹.

Por su parte Enriquez et, al en el 2012 llevaron a cabo su estudio experimental, acerca de la prevención de adherencias peritoneales relacionado al uso de mallas intraabdominales mediante la adición de uno de los agentes que ha generado múltiples investigaciones para la prevención de adherencias como lo es el ácido hialurónico + carboximetilcelulosa (Guardix-sol) resultando en una disminución significativa de la extensión y severidad de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

las adherencias peritoneales, facilitando su disección, lo anterior en relación al uso de materiales protésicos como lo son las mallas que en múltiples circunstancias quirúrgicas son necesarias⁴⁰.

En tanto que, López et al, en 2015 realizaron un estudio comparativo entre el uso de ácido hialurónico + carboximetilcelulosa, contra la aplicación de pentoxifilina intraperitoneal, encontrando que si bien no existieron diferencias significativas en cuanto al tipo, extensión, severidad y facilidad de disección en ambos grupos, el uso de pentoxifilina contribuye a la disminución en el grado de adherencias y su severidad, facilitando su disección⁴¹.

En el año 2016 Castañeda et, al continuaron con la línea de investigación acerca de la prevención de adherencias a mallas intraperitoneales con el uso de polietilenglicol, demostraron que la adición de polietilenglicol en gel a un segmento de la malla intraperitoneal de polipropileno, disminuye la extensión y severidad de las adherencias y facilita su disección⁴².

Gonzalez-Torres et, al su estudio determinó que la administración intraperitoneal de un agente farmacológico, que actúa como antagonista de los NK-R1, constituye una opción promisoriosa, ya que se basa en el conocimiento fisiopatológico del sistema fibrinolítico peritoneal y tiene alta eficacia previendo la formación de adherencias peritoneales⁴³.

Con respecto al uso de pirfenidona, en enero 2016 Bello et al, realizaron un estudio donde compararon pirfenidona tópica con el hialuronato de sodio carboximetil celulosa sin encontrar superioridad de la pirfenidona en cuanto a la prevención de adherencias⁴⁴.

En nuestro estudio al comparar la aplicación tópica y sistémica, obtuvimos resultados similares con respecto al tipo de adherencias y la severidad de las mismas, sin embargo se obtuvo diferencia en cuanto a la facilidad de disección.

La ventaja de la terapia sistémica con pirfenidona en el tratamiento de las adherencias peritoneales radica en que actualmente su uso en humanos es seguro y confiable, ya que se utiliza exitosamente para el tratamiento de fibrosis pulmonar, renal y hepática, con poca toxicidad.

Es necesario la realización y seguimiento de estudios que se enfoquen en el uso de la pirfenidona hacia la búsqueda de las condiciones ideales que resulten en la prevención de adherencias peritoneales.

CONCLUSIÓN

El uso de pirfenidona sistémica en un modelo experimental es efectivo para la disminución de las adherencias intestinales, presentando diferencias significativas en cuanto al tipo de adherencias, su severidad y facilidad de disección.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ergul, Emre, Korukluoglu, Birol. Peritoneal, Adhesion: Facing the enemy international. *Journal of Surgery*. 2008 (6): 253-260.
2. Arung W, Meurisse M, Detry O, Pathophysiology and prevention of posoperative peritoneal adhesión. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (41) 4545- 4553.
3. Bruggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg R, Hackethal A. Intra- abdominal Adhesion. Definition, origin, significance in surgical practice and treatment options. *DT Arztebl Int*. 2010 107 (44): 769-775
4. Attard J, MacLean A. Adhesive small bowel obstrucción: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007; 50 (4): 291-300.
5. Atta H. Prevention of peritoneal adhesions: A promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (46): 5049-5058.
6. Maciver A, McCall M, Shapiro J. Intra- abdominal adhesions: celular mechanisms and strategies for prevention. *International Journal of Surgery*. 2011; (9): 589-594.
7. Correa JM, Villanueva G. Obstrucción intestinal secundaria a formación de adherencias posoperatorias. *Cirugía y cirujanos*. 2015; 83 (4) 345-351.
8. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg* 2011; 201: 111-121
9. Elizondo H, Lopez JL, Poblano J, Perez- Garcia M. Adherencias peritoneales postquirúrgicas: fisiopatología y prevención. *Rev Hosp Jus Mex*, 71(1),36-42.

10. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesiones: etiology, pathophysiology and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001; 18 (4): 260-273.

11. Molinas C, Binda M, Koninckx P. Angiogenic factors in peritoneal adhesión formation. *Gynecol Surg*. 2006 (3): 157-167.

12. 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.

13. Gere S. DiZerega. Peritoneum, Peritoneal Healing and adhesión formation. *Peritoneal Surgery* 2000.14-23.

14. Bellon JM, Serrano N. et al. Prótesis compuestas en las reparaciones de defectos de la pared abdominal. Estudio comparativo del empleo de barreras físicas y/o química. *Cir Esp*. 2005;77(6);351-356

15. Heuer GJ, Miller RT, Matas R. In memoriam William Steward Halsted : 1852- 1922. *Arch Surg* 1925; 10: 293-305

16. Falk K, Holmadhl L. Foreign materials. In : DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 153-17

17. O'Leary DP, Coakley JB. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 134-137

18. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, Ling FW, Meyer NL. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225-228

19. Milewczyk M. [Experimental studies on the development of peritoneal adhesions in cases of suturing and non-suturing of the parietal peritoneum in rabbits]. *Ginekol Pol* 1989; 60: 1-6

20. Viana Ade T, Daud FV, Bonizzia A, Barros PH, Gouvêa ES. Comparative study between parietal peritoneum suture and nonsuture in midline laparotomies in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 348-351

21. Leon CJ, Gomez NA, Iñiguez SA. Suturing of the peritoneum during abdominal wall closure after laparotomy. *World J Surg* 1994; 18: 292

22. Whitfield RR, Stills HF, Huls HR, Crouch JM, Hurd WW. Effects of peritoneal closure and suture material on adhesion formation in a rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 644.e1-644.e5

23. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41: 35-41

24. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 32-39

25. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. In : DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 379-399

26. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60-63

27. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 379-394

28. Sarr MG, Tito WA. Intestinal obstruction. In: Zuidema GD, editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 4th ed, Vol 5. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 387-389
29. Türkçapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995; 80: 92-94
30. Gutmann JN, Penzias AS, Diamond MP. Adhesions in reproductive surgery. In: Wallach EE, Zaccur HA, editors. Reproductive medicine and surgery. St. Louis: Mosby, 1995: 681-193
31. Sanfilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med* 1995; 40: 278-282
32. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 36-41
33. Borg T, Modig J. Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 739-742.
34. Bredbacka S, Blombäck M, Hägnevik K, Irestedt L, Raabe N. Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 204-210
35. Yuzbasioglu MF, Ezberci F, Senoglu N, Ciragil P, Tolun FI, Oksuz H, Cetinkaya A, Atli Y, Kale IT. Intraperitoneal EMLA (lidocaine/prilocaine) to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 537-543

36. Grupo Medifarma S.A de C.V. Mexico.
www.medicamentosplm.com/home/productos/kitocell_lp_tabletas_de_liberacion_prolomgada/2334/101/537501/216.

37. Takeda Y, Kazuyuku T, Takashi K, Atsushi K. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. Patient prefer Adherence. 2014;8: 361-370.

38. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: "Especificaciones técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio"

39. Gudiño LM, Prevención en la formación de adherencias intraperitoneales usando talidomida y bevacizumab en un modelo experimental en ratas Wistar. Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2009-02

40. Enríquez M, Prevención de adherencias intestinales a mallas intraperitoneales con adición de ácidohialurónico + carboximetilcelulosa en gel, Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2012-01

41. López B, Utilidad de pentoxifilina y gel de ácido hialurónico más carboximetilcelulosa para disminuir las adherencias abdominales en ratas Wistar, Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2015-01

42. Castañeda F, Prevención de adherencias intestinales a malla de polipropileno, mediante la adición de polietilenglicol en gel, Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2016-01

43. González C, Uzcátegui E, Milano M, Plata-Patiño J, Noboa F, Shiozawa N, Prevención de adherencias peritoneales postoperatorias mediante uso de antagonista de receptores de neurokinina Tipo 1, Rev. Chilena De Cirugía; 2010 (62) 4: 369-376

44. Bello J, Cruz C, Luna J, Pirfenidona frente a hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa como preventivos de la formación de adherencias intraabdominales tras cirugía colónica. Estudio aleatorizado en modelo experimental, Cir Esp 2016;94:31-7.