



Original

Pirfenidona frente a hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa como preventivos de la formación de adherencias intraabdominales tras cirugía colónica. Estudio aleatorizado en modelo experimental

Jorge Alberto Bello-Guerrero*, César Alberto Cruz-Santiago y Javier Luna-Martínez

Servicio de Cirugía General, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Servicios Médicos de PEMEX, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2015

Aceptado el 7 de junio de 2015

On-line el 17 de julio de 2015

Palabras clave:

Adherencias

Pirfenidona

Hialuronato de sodio/
carboximetilcelulosa

RESUMEN

Introducción: Hasta el 93% de los pacientes sometidos a una cirugía abdominal desarrollarán adherencias intraabdominales, con la subsecuente morbilidad que estas representan. Se han estudiado diversas sustancias para la prevención de adherencias con resultados controvertidos. El objetivo de nuestro estudio es comparar la capacidad de prevención de adherencias de la pirfenidona frente al hialuronato de sodio con carboximetil celulosa.

Métodos: Estudio aleatorizado, prospectivo, longitudinal en modelo experimental en ratas Wistar. Se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de estudio. A todos los animales se les realizó una laparotomía exploradora y se les provocó un deserosamiento de 4 cm² en el colon. El primer grupo recibió solución salina en la zona lesionada, los grupos 2 y 3 recibieron pirfenidona y hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa, respectivamente. Al día 21 se sacrificaron las ratas y se evaluó la presencia de adherencias según la escala modificada de Granat. Registramos medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

Resultados: En grupo control, la mediana de formación de adherencias fue de 3 (rango 0-4), para el grupo pirfenidona fue 1,5 (rango 0-3) y para el grupo hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa 0 (rango 0-1). El empleo de hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa es estadísticamente superior en la prevención de adherencias comparado con la solución salina y con pirfenidona respectivamente ($p < 0,009$ y $p < 0,22$).

Conclusiones: El empleo de hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa es efectivo para la prevención de adherencias intraabdominales. Son necesarios más estudios experimentales en búsqueda del fármaco ideal para la prevención de adherencias.

© 2015 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgebello40@hotmail.com (J.A. Bello-Guerrero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.06.005>

0009-739X/© 2015 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pirfenidone vs. sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose as prevention of the formation of intra-abdominal adhesions after colonic surgery. A randomized study in an experimental model

ABSTRACT

Keywords:

Adhesions

Pirfenidone

Sodium hyaluronate/
carboxymethylcellulose

Introduction: Up to 93% of patients undergoing abdominal surgery will develop intra-abdominal adhesions with the subsequent morbidity that they represent. Various substances have been tested for the prevention of adhesions with controversial results; the aim of our study is to compare the capability of pirfenidone in adhesion prevention against sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose.

Methods: A randomized, prospective, longitudinal experimental study with Wistar rats. They were divided into 3 groups. The subjects underwent an exploratory laparotomy and they had a 4 cm² cecal abrasion. The first group received saline on the cecal abrasion, and groups 2 and 3 received pirfenidone and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose respectively. All rats were sacrificed on the 21st day after surgery and the presence of adhesions was evaluated with the modified Granat scale. Simple frequency, central tendency and dispersion measures were recorded. For the statistical analysis we used Fisher's test.

Results: To evaluate adhesions we used the Granat's modified scale. The control group had a median adhesion formation of 3 (range 0-4). The pirfenidone group had 1.5 (range 0-3), and the sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose group had 0 (range 0-1). There was a statistically significant difference to favor sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose against saline and pirfenidone ($P < 0.009$ and $P < .022$ respectively).

Conclusions: The use of sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose is effective for the prevention of intra-abdominal adhesions. More experimental studies are needed in search for the optimal adhesion prevention drug.

© 2015 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las cirugías abdominales y pélvicas representan la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos electivos y de urgencia. Como resultado de estas, hasta el 93% de los pacientes postoperados desarrollarán algún grado de adherencias intraabdominales^{1,2}.

Las consecuencias clínicas de estas adherencias son infertilidad, dolor pélvico, dificultad para abordajes abdominales posteriores y oclusión intestinal. La cirugía colorrectal ha sido observada como la principal causante de adherencias que condicionan oclusión intestinal^{3,4}.

Dependiendo de las series, hasta un 75% de los pacientes desarrollarán síntomas de oclusión intestinal y un 3,8% requerirán tratamiento quirúrgico. Las adherencias postoperatorias son causa del 20% de todos los casos de infertilidad y del 40% de los casos de dolor pélvico en la mujer³⁻⁵.

Existen pocos estudios sobre nuevos métodos que regulen la respuesta inflamatoria en la cavidad peritoneal⁶⁻⁸. Estudios experimentales han confirmado la importancia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6), en la formación y maduración de adherencias intraabdominales. Todas estas citocinas modulan

la vía de la fibrinogénesis y, como consecuencia, al final de la primera semana se obtienen adherencias maduras en la cavidad peritoneal⁹⁻¹⁶.

Los métodos descritos en la literatura para la prevención de adherencias intraabdominales incluyen tipos de técnica quirúrgica, métodos farmacológicos, biológicos y físicos, entre otros, con resultados muy variables. Los productos derivados de la carboximetilcelulosa más hialuronato de sodio son los que mejores resultados han demostrado e incluso ya han sido aprobados para su uso en seres humanos^{6,17-20}.

Existe en el mercado una sal conocida por sus propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y antioxidantes: la pirfenidona. Su mecanismo de acción es pobremente conocido, pero se sabe que regula a la baja la producción de las citocinas implicadas en la formación de adherencias, como lo demostraron Tietze y Oku et al. en 2 estudios diferentes en modelos animales, al disminuir la expresión de las citocinas TNF- α , TGF- β , IL-1 e IL-6^{21,22}. Iyer et al., en 1999, documentaron la disminución de la expresión del gen de la procólágena en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, disminuyendo la formación de matriz extracelular²³. Además de modelos experimentales en fibrosis pulmonar, también se ha estudiado su efectividad *in vivo* en modelos de fibrosis renal, hepática y cardíaca, observando una disminución en la expresión de TGF- β ^{24,25}.

La seguridad de la pirfenidona en estudios en humanos también se ha demostrado en estudios prospectivos aleatorizados. Shi et al., en 2007, estudiaron las características farmacocinéticas de la pirfenidona en pacientes sanos, encontrando adecuadas tasas de absorción, con mínimos eventos adversos y bien tolerados, menores aún con la ingesta concomitante de alimento²⁶. Carter, en 2011, reportó los preliminares de 2 estudios doble ciego, prospectivos aleatorizados, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada, encontrando mejoras significativas en cuanto a la capacidad vital forzada a favor de la pirfenidona, comparadas con placebo entre las semanas 52-72 de tratamiento. Las dosis utilizadas variaron de 1.800 a 2.403 mg/día, con adecuado perfil de seguridad por vía oral²⁷.

El presente estudio tiene como objetivo comparar la aplicación tópica de un producto conocido por su efecto modulador a la baja de las citocinas participantes en el proceso de cicatrización (pirfenidona) contra un método de barrera ya comprobado por su efectividad para la prevención de adherencias postoperatorias (carboximetilcelulosa con hialuronato de sodio) en un modelo experimental.

Métodos

Se realizó un estudio controlado, aleatorizado, longitudinal y prospectivo en modelo experimental en 30 ratas hembras Wistar albinas (*Rattus norvegicus*), con peso entre 300 y 400 g, de entre 6 meses y un año de edad. Se eligió esta especie de rata por su adecuado tamaño para la manipulación de tejidos, sistema inmune resistente a la infección, excelente cicatrización y, anatómicamente, por tener un colon adecuado para el tipo de procedimiento quirúrgico a realizar. El estudio se realizó en el Bioterio de Investigación y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, en la Ciudad de México. Para la realización de este estudio contamos con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de nuestro hospital. Asimismo, en todo momento se siguió la norma oficial mexicana número 062-1999 en materia de producción, cuidado y uso de animales de laboratorio y la *Guide for the care and use of laboratory animals*, de los Estados Unidos²⁸.

Se calculó una muestra basada en la diferencia de medias esperada en función de la formación de adherencias para un estudio experimental, con un total de 30 sujetos de estudio divididos en 3 grupos, cada uno con 10 individuos asignados mediante una aleatorización simple utilizando una tabla de números, en función de que cada sujeto experimental podría corresponder a uno de los 3 posibles tratamientos (pirfenidona, hialuronato de sodio con carboximetil celulosa o solución salina). Se incluyeron ratas hembras clínicamente sanas que no hubieran sido utilizadas en otro modelo experimental. Se excluyeron animales clínicamente enfermos, hembras gestantes, con antecedentes de cirugía abdominal o incluidas en otro proyecto de investigación. Mediante acceso por laparotomía, cada uno de los 3 grupos formados aleatorizadamente recibió un tratamiento preventivo distinto para la formación de adherencias (solución salina, pirfenidona y hialuronato de sodio con carboximetil celulosa). Los 3 grupos de sujetos experimentales fueron sacrificados a los 21 días de la primera

cirugía y se evaluó la presencia y gravedad de las adherencias por un observador independiente al grupo de estudio, usando la escala modificada de Granat (tabla 1)²⁹.

Técnica quirúrgica

Una vez seleccionada la rata previamente sana, se llevó a cabo la inducción anestésica con administración intramuscular de ketamina (0,1 mg/kg/dosis). Posteriormente se colocó en una tabla quirúrgica y se le preparó la pared abdominal con rasurado, asepsia y antisepsia de la pared con yodopovidona; se colocó un campo estéril fenestrado. Mediante una incisión media de 5 cm aproximadamente, se disecó por planos hasta realizar la celiotomía, se realizó laparotomía exploradora por cuadrantes en búsqueda de adherencias peritoneales ya formadas, posteriormente se identificó el colon ascendente y se provocó una lesión en la serosa de este órgano de 4 cm² aproximadamente (1 cm ancho, 4 cm longitud) con el borde cortante de bisturí hasta evidenciar sangrado. Al grupo control se le aplicó en la zona despulida 3 ml de solución salina al 0,9%; al grupo pirfenidona se le aplicó en misma zona 3 ml de pirfenidona en gel al 8% y al grupo hialuronato se le aplicaron 3 ml de hialuronato de sodio (0,25%)/carboximetil celulosa (0,5%). Se reintrodujo el colon lesionado en la cavidad abdominal y se cerró por planos el peritoneo, el músculo y la aponeurosis con sutura continua de seda 3-0 y la piel con polipropileno 4-0 puntos simples, dando por terminado el procedimiento. Los animales experimentales pasaron a recuperación anestésica y vigilancia postoperatoria diaria. Se colocó a las ratas en jaulas individuales por grupos, apoyadas por calor radiante, se las mantuvo en ayuno de 12 h y se les aplicó dosis profiláctica de antibiótico (ceftriaxona 20 mg/kg) y analgésico (metamizol 5 mg/kg)³⁰.

Durante la segunda fase del estudio, las ratas se sometieron a una nueva exploración quirúrgica a las 3 semanas del procedimiento inicial. Los roedores se sacrificaron con dosis letal de pentobarbital. Se realizó una laparotomía exploradora con una incisión en «U» extendida desde ambos flancos hasta epigastrio, profundizando hasta llegar a la cavidad peritoneal. Se llevó a cabo la medición macroscópica de las adherencias formadas según el método de graduación modificado de Granat. Se utilizó esta escala ya que mide el grado de adherencias y gradúa su gravedad basada en su calidad y su distribución, además de que ha sido utilizada en modelos experimentales en ratas^{29,31,32}.

Tabla 1 – Escala de adherencias modificada de Granat

Grado	Localización de las adherencias
0	Ausencia de adherencias
1	Adherencias laxas, fácilmente disecables
2	Adherencias firmes, requieren disección cortante, un solo sitio
3	Adherencias firmes, requieren disección cortante, múltiples sitios
4	Adherencias firmes y densas diseminadas en la cavidad abdominal

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos utilizamos la prueba de Mann-Whitney para variables no paramétricas, mediante el uso del programa Epi Info™ versión 7.1.4, así como medidas de tendencia central y dispersión para variables ordinales.

Resultados

No se presentó mortalidad postoperatoria dentro de los 30 individuos que se sometieron a la primera fase del estudio. En la segunda laparotomía, a todos los individuos de cada grupo se les evaluó la presencia y el grado de adherencias intraabdominales según la escala modificada de Granat.

En el grupo control la mediana del grado de adherencias fue 3 con un rango de 0-4 (fig. 1). Al compararla con la mediana del grupo pirfenidona (mediana 1,5, rango 0-3) no encontramos diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,7$ (fig. 2). En cuanto al grupo hialuronato, la mediana de formación de adherencias fue 0, con un rango de 0-1 (fig. 3). Al compararla con la mediana del grupo control encontramos diferencia a favor del grupo hialuronato ($p < 0,009$) y, del mismo modo, al comparar el grupo hialuronato con el grupo pirfenidona, observamos disminución en la gravedad de las adherencias con una $p < 0,022$ (tabla 2).

Discusión

En el presente estudio pudimos comprobar experimentalmente que el hialuronato de sodio con carboximetil celulosa es



Figura 1 – Imagen representativa de las adherencias formadas en el grupo control.



Figura 2 – Grupo pirfenidona. Presencia de adherencias inter-asa.

efectivo en la prevención de adherencias intraabdominales posterior a la cirugía colónica. Sin embargo, al comparar el uso de la pirfenidona como preventivo en formación de adherencias con el hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa, la pirfenidona presentó una eficacia inferior.

Nuestros resultados en cuanto al uso del hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa son similares a los publicados previamente en la literatura.

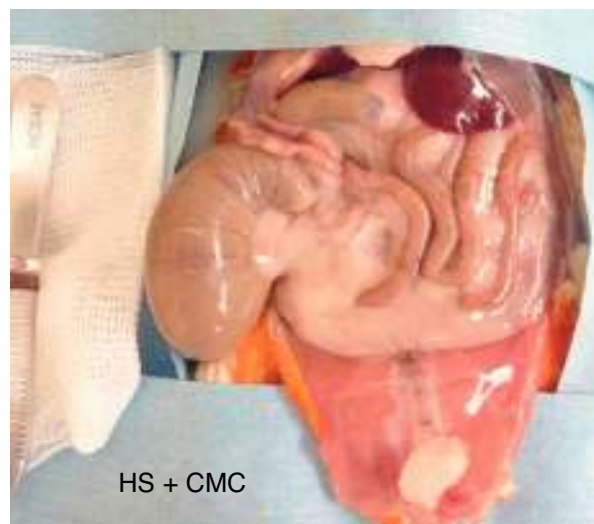


Figura 3 – Imagen representativa de las adherencias en el grupo hialuronato. Mínima formación de adherencias en sitio de cicatriz previa. (HS + CMC: hialuronato de sodio con carboximetil celulosa).

Tabla 2 – Análisis estadístico entre los grupos de estudio

Grupo	Gravedad de las adherencias mediana (rango)
Control	3 (0-4)
Hialuronato	0 (0-1)
Pirfenidona	1,5 (0-3)
Comparación entre grupos	
Control vs. hialuronato	< 0,009*
Control vs. pirfenidona	< 0,7
Hialuronato vs. pirfenidona	< 0,022*
* Valor de p estadísticamente significativo.	

En 2009, Kumar et al. realizaron un metaanálisis incluyendo 7 estudios aleatorizados, en 6 de los cuales se comparó con un grupo control, observando una disminución significativa en la formación de adherencias (OR 0,15; IC 95%: 0,05-0,43; $p = 0,0005$)⁷. En una revisión sistemática más reciente, Robb et al. observaron disminución significativa en la incidencia de la presentación de adherencias postoperatorias con el uso de hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa, traducido en una menor incidencia de oclusión intestinal y necesidad de tratamiento quirúrgico³³.

El estudio anterior contrasta con lo publicado por ten Broek et al., quienes en otra revisión sistemática no observaron disminución de la necesidad de cirugía por oclusión intestinal. Sin embargo, el uso de hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa redujo significativamente el tiempo de una segunda intervención, como cierre de estomas derivativos o metastasectomías hepáticas seriadas, cuando era necesaria³⁴.

Con relación a beneficios en cirugía ginecológica, Hindocha et al. realizaron una revisión de los trabajos publicados por la biblioteca Cochrane que incluyeran el uso de agentes preventivos de la formación de adherencias intraabdominales. Su objetivo principal fue determinar su efectividad en la disminución del dolor pélvico y de la infertilidad. Ninguno de los estudios revisados por el autor demostró un beneficio directo en los objetivos primarios³⁵.

En el presente estudio, el hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa comparado con el control demostró una diferencia en cuanto a la formación de adherencias con una $p < 0,009$.

Diferentes estudios se han enfocado en la modulación de la respuesta inflamatoria local, causante de las adherencias intraabdominales, y han estudiado los inhibidores de ciclooxigenasa, antibióticos, solución hipertónica, heparina, entre otras sustancias, con resultados controvertidos^{31,32,36,37}. En el caso particular del uso de pirfenidona, no se han publicado estudios previos con este fin. En nuestro estudio, observamos una disminución directa en cuanto a la mediana en la gravedad de la presentación de las adherencias, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa comparado con el control ($p < 0,7$).

Macías-Barragán et al. reportaron previamente el uso de la pirfenidona en gel al 8% como tratamiento de cicatrices hipertróficas secundarias a quemaduras. Tras 6 meses de aplicación de manera tópica, observaron resolución de la cicatriz hipertrófica de manera significativa respecto a los no

tratados²⁵. En nuestro estudio, contrastamos con lo publicado para este tipo de presentación en gel, ya que diferimos en cuanto a dosis, tiempo de exposición y vía de administración, pero debemos precisar que nuestro objetivo primario era prevenir y no revertir los efectos de la fibrinogénesis.

La relevancia de nuestro trabajo se centra en ser uno de los pioneros en el uso de pirfenidona intraperitoneal, sin embargo, en este mismo hecho recae una de las limitaciones, ya que al no contar con antecedentes previos, posiblemente la dosis de pirfenidona utilizada fue subóptima.

Otro aspecto importante es que si bien la técnica quirúrgica se realizó siguiendo estrictamente los criterios de asepsia y antisepsia, con la presentación en gel que utilizamos no se puede garantizar la esterilidad del producto durante la aplicación, de acuerdo con las especificaciones del laboratorio fabricante. Si bien el modelo animal que utilizamos tiene un excelente sistema inmunológico, y cumplimos con los principios de profilaxis antimicrobiana, un posible sesgo en la presentación de las adherencias pudo haberse debido a la presentación comercial de la pirfenidona, aumentando la presentación y gravedad de las adherencias respecto al hialuronato de sodio/carboximetilcelulosa. Otra posible limitación podría ser el tamaño de la muestra.

Al margen de los resultados, queremos destacar que la pirfenidona sirve para la prevención de adherencias intraabdominales. De hecho, existen protocolos en la literatura contemporánea enfocados en la prevención de fibrosis postoperatoria en cirugía de mama con uso de la pirfenidona en su presentación oral. En el ejemplo anterior, la fisiopatología de la contractura capsular mamaria sigue un patrón muy similar al de la formación de adherencias intraabdominales^{38,39}. Un segundo modelo de prevención de adherencias intraabdominales podría realizarse con la utilización de esta misma sustancia activa con administración vía oral al modelo experimental, con el objetivo de modificar la cascada de la fibrinogénesis a través de su absorción por la vía enteral. A su vez, de esta manera, tendríamos un mejor control de la dosis administrada, ya que se conoce perfectamente la farmacocinética de esta sal y, al mismo tiempo, podríamos eliminar el sesgo de la aplicación del gel intraperitoneal.

La formación de adherencias es un problema que no solamente afecta a la cirugía colorrectal, ya que también se presenta en cirugía ginecológica, oncológica, gastrointestinal, ortopédica y en neurocirugía⁹⁻¹¹. Consideramos pertinente continuar realizando protocolos que estudien los efectos de la pirfenidona como preventivo en la formación de adherencias por sus cualidades antifibróticas.

En conclusión, el uso de hialuronato de sodio en un modelo experimental es superior en la prevención de formación de adherencias intraabdominales en comparación tanto con el control de solución salina como con la pirfenidona en gel al 8%, con diferencia estadísticamente significativa. Son necesarios más estudios experimentales en búsqueda del fármaco ideal para la prevención de adherencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: Gastrointestinal tract and adhesions. *Surg Clin N Am*. 2010;90:1227-36.
2. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1256-74.
3. Catena F, DiSaverio S, Kelly MD, Biffl WL, Ansaloni L, Mandalà V, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2010 evidence-based guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2011;6:5.
4. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: Epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007;50:291-300.
5. Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: Definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:769-75.
6. Reed KL, Brent Fruin A, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM, et al. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:9115-20.
7. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non gynecological abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1-34.
8. Ward BC, Kavalukas S, Brugnano J, Barbul A, Panitch A. Peptide inhibitors of mk2 show promise for inhibition of abdominal adhesions. *J Surg Res*. 2011;169:e27-36.
9. Arnold PB, Green CW, Foresman PA, Rodeheaver GT. Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertil Steril*. 2000;73:157-61.
10. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4545-53.
11. Vural B, Cantürk NZ, Esen N, Solakoglu S, Cantürk Z, Kirkali G, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Hum Reprod*. 1999;14:49-54.
12. DiZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update*. 2001;7:547-55.
13. Topley N, Jörres A, Luttmann W, Petersen MM, Lang MJ, Thierauch KH, et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: Induction by IL-1 and TNF. *Kidney Int*. 1993;43:226-33.
14. Offner FA, Feichtinger H, Stadlmann S, Obrist P, Marth C, Klingler P. Transforming growth factor- β synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol*. 1996;14:1679-88.
15. Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor β on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res*. 1992;52:65-70.
16. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: Transforming growth factor beta (TGF- β). *Eur J Surg Suppl*. 1997;17-23.
17. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID, et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update*. 2001;7:556-66.
18. White RR. Prevention of recurrent small bowel obstruction due to adhesions. *Ann Surg*. 1956;143:714-9.
19. Reijnen PJ, deMan BM, Hendriks T, Postma VA, Meis JF, van Goor H, et al. Hyaluronic acid- based agents do not affect anastomotic strength in the rat colon, in either the presence or absence of bacterial peritonitis. *BJS*. 2000;87:1222-8.
20. Sang-Mook L, Hwan-Soo J, Jae-Sung B, Jung-Eun K, Kwang H. The effects of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane (GUARDIX-MB®) barriers on prevention of post-operation peritoneal adhesions in dogs. *J Vet Clin*. 2008;25:494-500.
21. Tietze L, Elbrecht A, Schauerte C, Klosterhalfen B, Amotakyi B, Gehlen J, et al. Modulation of pro- and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1 beta (IL-1 β). *Thromb Haemost*. 1998;79:362-70.
22. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590(1-3):400-8.
23. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *JPET*. 1999;289:211-8.
24. Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev*. 2011;20:85-97.
25. Macías-Barragán J, Sandoval-Rodríguez A, Navarro-Partida J, Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3:16.
26. Shi S, Wu J, Chen H, Chen H, Wu J, Zeng F. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:1268-76.
27. Carter NJ. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs*. 2011;71:1721-32.
28. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
29. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: A comparative study in the rat. *Fertil Steril*. 1983;40:369-72.
30. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, et al. In search of the best peritoneal adhesion model: Comparison of different techniques in a rat model. *J Surg Res*. 2011;167:245-50.
31. Saray-Toledo W, Loera-Torres MA. Eficacia del polietilenglicol intraperitoneal y clorhidrato de defenhidramina más metilprednisolona intravenoso para la prevención de adherencias en un modelo experimental en rata. *Rev Sanid Milit*. 2007;61:157-61.
32. Mares- Sánchez JL, Tejeda-Tapia HD, Garibay-González F, Valenzuela- Ramos MC. Polietilenglicol vs. solución salina para la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. Estudio experimental. *Rev Sanid Milit*. 2006;60:401-5.
33. Robb WB, Mariette C. Strategies in the prevention of the formation of postoperative adhesions in digestive surgery: A systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:1228-40.
34. Ten Broek Stommel MWJ, van Laarhoven CJHM, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesions barriers for abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383:48-59.
35. Hindocha A, Beere L, Dias S, Watson A, Ahmad G. Adhesion prevention agents for gynaecological surgery: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD011254.
36. Caglayan K, Gungor B, Cinar H, Erdogan NY, Koca B. Preventing intraperitoneal adhesions with linezolid and

-
- hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose: A comparative study in cecal abrasion model. *Am J Surg.* 2014;208:106-11.
37. Kutlay J, Ozer Y, Isik B, Kargici H. Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesions. *World J Surg.* 2004;28:662-5.
38. Gancedo M, Ruiz- Corro L, Salazar- Montes A, Rincón AR, Armendáriz- Borunda J. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthet Plast Surg.* 2008;32:32-40.
39. Veras-Castillo ER, Cardenas-Camarena L, Lyra-Gonzalez I, Muñoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrero Santos J, et al. Controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of breast capsular contracture: Association of TGF- β polymorphisms. *Ann Plast Surg.* 2013;70:16-22.