

# EFFECTOS DE LA PENTOXIFILINA EN LA FORMACIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES POSTOPERATORIAS EN RATAS

## Pentoxifylline Effects On The Formation Of Postoperative Peritoneal Adhesions In Rats

Luis Alfredo Hernández Villarroel<sup>1</sup>, Luisa Cesin<sup>2</sup>, Henry Fernández<sup>3</sup>

### RESUMEN

Las adherencias son una consecuencia común y desafortunada de muchas de las cirugías abdominales. Algunos pacientes forman extensas adherencias permanentes que pueden causar dolor abdominal o pélvico, infertilidad y obstrucción intestinal. Los estudios epidemiológicos han puesto en evidencia la magnitud de este problema y el costo de los servicios de salud, y aunque hay numerosos enfoques para prevenir la formación de adherencias minimizando el daño peritoneal, el uso de barreras, diversos tópicos y agentes farmacológicos, ningún método hasta ahora ha resultado totalmente eficaz en ensayos aleatorios controlados. En este estudio, se decidió evaluar los efectos de la administración intraperitoneal de Pentoxifilina en la prevención de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. Veinte ratas hembras Sprague-Dawley, fueron sometidas a laparotomía. Las adherencias peritoneales postoperatorias fueron inducidas por abrasamiento de la superficie serosa del colon. Los animales fueron divididos al azar en dos grupos experimentales: un grupo que recibió Pentoxifilina, y el otro como grupo control. Y fueron sacrificados y evaluados a los 15 días, observándose una disminución en cuanto a número ( $p=0,025$ ), severidad ( $p=0,0018$ ), extensión ( $p=0,0013$ ), densidad ( $p=0,0071$ ), grado de inflamación ( $p=0,0020$ ), proliferación vascular ( $p=0,0007$ ) y fibrosis ( $p=0,0047$ ) de las adherencias en el grupo tratado con Pentoxifilina, en relación al grupo control. En conclusión, este estudio demostró que la administración de Pentoxifilina por vía intraperitoneal disminuye de forma significativa la formación de adherencias peritoneales postoperatorias, y por tanto, puede ser útil en la prevención de las mismas.

### ABSTRACT

The Adhesions are a common and unfortunate consequence of most abdominal surgical operations. Some patients form extensive permanent adhesions that can cause abdominal or pelvic pain, infertility and bowel obstruction. Epidemiological studies have highlighted the extent of this problem and the cost to the health service, and although there are numerous approaches to prevent adhesions formation by decreasing peritoneal injury, the use of various adhesion barriers and topical pharmacological agents, no method so far has proved completely efficacious in randomized controlled trials. In this study, it decided to evaluate the effects of peritoneal exposure to Pentoxifylline in post-surgical adhesions in rats. Twenty female Sprague-Dawley rats underwent laparotomy. Postoperative peritoneal adhesions was induced by scarping serosal the surface of the colon. The animals were divided randomly into two experimental groups: a group treated with Pentoxifylline, and a control group. And were killed and evaluated at 15 postoperative days, decrease was observed in the number ( $p=0,025$ ), severity ( $p=0,0018$ ), extension ( $p=0,0013$ ), density ( $p=0,0071$ ), inflammation ( $p=0,0020$ ), vascular proliferation ( $p=0,0007$ ) and fibrosis score ( $p=0,0047$ ) of adhesions in the group treated with Pentoxifylline, when compare to control group. In conclusion, this study demonstrated that the administration of Pentoxifylline intraperitoneally decrease significantly the peritoneal adhesions formation, and thus, may be useful for its prevention of same.

### INTRODUCCIÓN

Las adherencias peritoneales son bandas de tejido que conectan los órganos entre sí. Pueden clasificarse en congénitas o adquiridas. Las adquiridas son resultado de una respuesta inflamatoria del peritoneo que surge a partir de un proceso inflamatorio intra-

abdominal<sup>1</sup>.

Entre los numerosos factores que influyen en su formación se encuentran: la complejidad de las operaciones, extensión del trauma peritoneal, presencia de cuerpos extraños, excesiva coagulación con ne-

<sup>1</sup>Médico Cirujano. Departamento de Ciencias Morfológicas. Escuela de Ciencias de la Salud, Dr "Francisco Battistini Casalta", Universidad De Oriente. Ciudad Bolívar. Venezuela.

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

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

#### Correspondencia a:

Luis Alfredo Hernández Villarroel  
luisvango@hotmail.com

**Palabras clave:** Adherencias, cirugía, pentoxifilina, ratas.

**Keywords:** Adhesions, surgery, pentoxifylline, rats.

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

**Recibido para publicación:** 01 de Febrero del 2016

**Aceptado para publicación:** 30 de Junio del 2016

#### Citar como:

Rev Cient Cienc Med  
2016;19(1): 5 - 11

crosis tisular, acompañamiento de infecciones bacterianas, y la hipoxia mesotelial debida al uso de CO<sub>2</sub> evidenciada en la cirugía laparoscópica<sup>2</sup>.

Las adherencias peritoneales se forman en un 50% a 100% de todas las intervenciones quirúrgicas abdominales y pueden complicar considerablemente futuras cirugías<sup>2</sup>. En un estudio prospectivo, en el cual se realizó un análisis de 210 pacientes sometidos a laparotomía con una o más cirugías abdominales previas, un 93% presentaron adherencias, comparado con 10,4% en pacientes quienes fueron sometidos a laparotomía por primera ocasión<sup>3</sup>.

Las adherencias peritoneales postoperatorias son originadas por lesión peritoneal ocasionadas por lo general durante la cirugía abdominal, pudiendo causar otras complicaciones además de la obstrucción intestinal, tales como, infertilidad femenina secundaria y dolor abdominal crónico<sup>4</sup>. Son muchos los ensayos realizados para evaluar los efectos sistémicos y locales de la aplicación de una variedad de agentes farmacológicos, incluyendo: esteroides, inhibidores no selectivos de la cicloxigenasa, heparina, estatinas y activador tisular de plasminógeno<sup>5</sup>.

Barreras artificiales de membrana como: carboximetilcelulosa con ácido hialurónico (seprafilm), la aplicación de gel compuesto por Chitosan y Dextran, así también, anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados como el Bevacizumab, han sido investigados, obteniendo resultados prometedores<sup>6, 7, 8, 9</sup>.

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina, inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, encargada de la degradación enzimática de AMPc y CMPc. Su utilización clínica está representada por su empleo en trastornos circulatorios periféricos de naturaleza isquémica; donde se ha demostrado su eficacia y adecuado perfil de tolerancia biológica<sup>10, 11, 12</sup>. Se ha evidenciado que la Pentoxifilina ejerce un efecto antifibrótico en la expresión de genes de colágeno estimulada por TGF- $\beta$ 1 en células mesangiales de rata y células mesoteliales peritoneales humanas<sup>13</sup>, lo cual sugiere su uso preventivo en la adherenciogénesis.

El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos de la administración de Pentoxifilina vía intraperitoneal al final de la cirugía en la formación de adherencias peritoneales en un modelo animal, teniendo como referencia un grupo control.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fue realizado un estudio experimental, tipo ensayo de laboratorio en modelo animal, en el cual fueron utilizadas 20 ratas hembras, tipo Sprague-Dawley, de entre 250 y 300 gr de peso, de manera aleatoria en

dos grupos, un grupo control y otro con administración del tratamiento en estudio, constituidos por 10 ratas cada uno; en laboratorio habilitado para la experimentación en la Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta", de la Universidad de Oriente, Venezuela. Todos los principios para el cuidado y uso de los animales de laboratorio fueron estrictamente tomados en cuenta en todos los procedimientos realizados en este estudio, según los criterios de bioética para la experimentación de la Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio<sup>14</sup>.

Los animales de experimentación, ingirieron comida y agua sin ninguna limitación durante toda la experimentación. Estuvieron bajo un ciclo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad y a una temperatura en el laboratorio de experimentación de 22°C  $\pm$  2°C. Siendo cambiadas las jaulas y las camas 2 veces por semana.

Grupo control: cada animal de experimentación fue anestesiado con la administración por vía intramuscular de 80 mg/kg de Ketamina (Keiran®) y 5mg/kg de Xylacina (Rompun®). Posteriormente, fue realizada asepsia y antisepsia con solución de Yodo Povidona (BETADINE®), para luego cubrir con campos estériles. Luego, se efectuó laparotomía media, mediante una incisión vertical de 3 cm de longitud, disecando por planos hasta la cavidad abdominal. Se procedió a realizar la inducción de las adherencias mediante una técnica ya descrita<sup>15, 16, 17</sup>: lesión de la serosa del colón de la rata, mediante fricción de fuerte intensidad con gasa seca hasta lograr la aparición de puntos hemorrágicos, en 8 segmentos de 1 cm de extensión (Ver Figura 1A). Posterior a ello, se cerró la pared abdominal en dos planos, afrontando aponeurosis y músculo recto abdominal con Poliglactina (Vycril®) 4-0; piel y tejido celular subcutáneo con sutura continua de Nylon 4-0. Luego, se colocó en un área habilitada para su recuperación, constituida por una incubadora (medix®, modelo PC-305) ajustada a 32°C, en la que permanecieron durante 4 horas (Ver Figura 1B). Se administró tratamiento antibiótico: 80 mg/kg de Ampicilina/Sulbactam y 40 mg/kg de Metronidazol, durante tres días.

Grupo en estudio: se realizó el mismo procedimiento que en el grupo control, a diferencia que, se administró Pentoxifilina, vía Intraperitoneal, dosis única de 25 mg/kg, antes del cierre de la cavidad peritoneal.

Al cumplirse 15 días postoperatorios, todos los animales de experimentación fueron sacrificados. Se administró vía intracardiaca 1 ml de Cloruro de Potasio al 7,5% a cada rata de experimentación, previamente realizada toracotomía para exponer el corazón (Ver

**Figura 1: A. Puntos hemorrágicos producidos en intestino grueso por mecanismo de abrasión con gasa seca. B. Postoperatorio inmediato en incubadora C. Toracotomía realizada a animal.**



Figura 1C).

Se realizó una incisión en “U” abdominal levantando la pared abdominal del animal de experimentación con la finalidad de valorar las adherencias formadas de acuerdo con la clasificación de Diamond<sup>18</sup>, y se registró su presencia o ausencia, severidad, disección y extensión.

Muestras de tejido de adherencias fueron procesadas y evaluadas por patólogo para determinar los grados de inflamación, proliferación vascular y fibrosis presente, luego de ser teñidas con hematoxilina-eosina y Tricrómico de Gomorra.

La fibrosis se evaluó como: grado 0, sin fibrosis; grado 1, grupos delgados de fibrosis celular; grado 2, amplias zonas de fibrosis con reducidas zonas de vascularización; Grado 3, áreas de fibrosis constituidas por fibras gruesas de colágeno<sup>19</sup>.

Así mismo, la inflamación fue valorada como: 0, sin inflamación; 1, presencia de células gigantes, linfocitos y células plasmáticas ocasionales; 2, presencia de células gigantes, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos; y 3, presencia de células inflamatorias y microabscesos. Y La proliferación vascular se gradificó como: 0, sin proliferación vascular; 1, proliferación vascular leve; 2, proliferación vascular moderada; y 3, proliferación vascular intensa<sup>20</sup>.

El análisis estadístico fue realizado usando el programa Microsoft Office Excel® 2007. Las diferencias entre los dos grupos de experimentación fue evaluada mediante Test de Fisher o Prueba t-Sudent, de acuerdo al caso, considerándose una diferencia significativa un valor de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Al sacrificar a los animales 15 días postcirugía, el 100% del grupo control presentaron algún tipo de adherencia mientras que en el grupo de estudio sólo la presentó el 60%. El total de adherencias por grupo fue de: 177 para el grupo control y 29 grupo de estudio. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (grupo control versus grupo estudio,  $p = 0,025$ ). De acuerdo con la valoración de adherencias,

en las que las variables evaluadas fueron extensión de las adherencias, severidad de las mismas y densidad (facilidad para su disección) encontramos los siguientes resultados (Ver Figura 2):

**Extensión en superficie:** en el grupo control todos los animales presentaron al menos un grado de adherencia. 5 (50% de ratas) involucraron entre 26 y 50% (Grado 2), 3 (30%) más del 50% (Grado 3) y 2 (20%) menos del 25% (Grado 1). En el grupo de estudio, cuatro ratas (40%) no presentaron ninguna adherencia (Grado 0), 4 (40%) involucraron menos del 25% de la superficie, 2 (20%) entre de 26 a 50% y ninguna (0%) presentó adherencias involucrando más del 50% de superficie. Ocho animales del grupo de estudio se mostraron sin adherencias o con adherencias que involucraban menos de 25%, en tanto que, para el grupo control, sólo 2 animales cumplieron con estas características arrojando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos:  $p = 0,013$ .

**Severidad:** cuatro ratas, en el grupo de estudio, no presentaron adherencias (Grado 0). Se encontraron adherencias delgadas y avasculares (Grado 1) en 4 (40%) del grupo de estudio y en 2 (20%) del grupo control. Las adherencias fueron vascularizadas y densas (Grado 2) en 2 (20%) del grupo de estudio y en 5 (50%) del grupo control. No se presentaron adherencias firmes y cohesivas (Grado 3) en las ratas del grupo de estudio pero sí en 3 (30%) del grupo control (Ver Figura 3A). Lo anterior representa una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0018$ ) a favor del grupo de estudio.

**Densidad:** se mide de acuerdo con la facilidad con la que las adherencias formadas se pueden liberar. Dentro del grupo de estudio cuatro ratas (40%) no formaron adherencias (Grado 0; Ver Figura 3B), y en 4 (40%) se liberaron espontáneamente al separar el colgajo (Grado 1). Ameritó tracción de suave a moderada para separar las adherencias (Grado 2) en una rata (10%) del grupo de estudio (Ver Figura 3, C y D) contra cinco (50%) del grupo control. Ameritaron adhesiolisis con tijeras (Grado 3) una rata del

grupo de estudio (10%) y 3 (30%) del grupo control. Encontrándose entre los grupos estudiados una diferencia estadísticamente significativa:  $p = 0,0071$ .

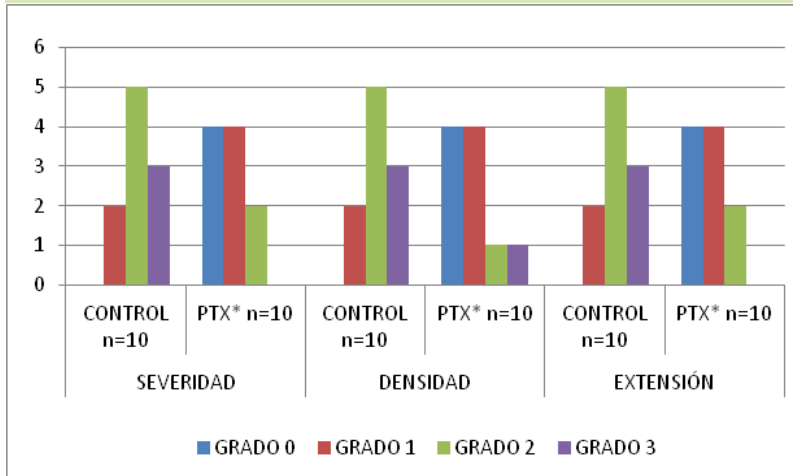
**Estudios Histológicos:** Se evidenció el desarrollo de diferentes grados de fibrosis, dependiendo del grupo de tratamiento (Ver Figura 4). Los animales tratados con Pentoxifilina tuvieron menor grado de fibrosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, al compararlo con el grupo control ( $p=0,0047$ ).

Igualmente, fue observada una diferencia estadís-

ticamente significativa cuando fue valorada la inflamación y la proliferación vascular en ambos grupos de experimentación, denotando:  $p=0,0020$  y  $p=0,00071$ , respectivamente (Ver Figura 4).

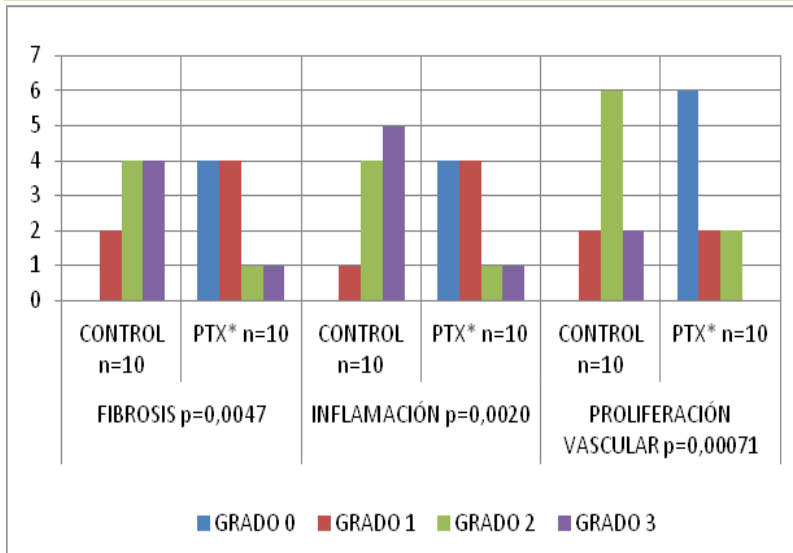
En la examinación histológica de biopsias del grupo control se evidenciaron linfocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares y áreas de fibrosis que contenían fibroblastos (Ver Figura 5). En el grupo de estudio, se observó una disminución de la infiltración de células inflamatorias, fibroblastos y áreas de fibrosis.

**Figura 2: Grados de severidad, densidad y extensión de las adherencias peritoneales según escala de Diamond.**



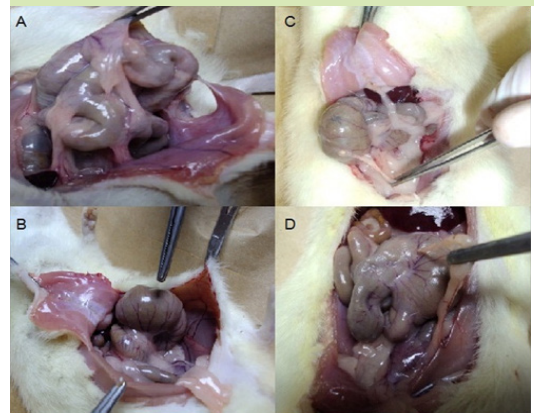
\*PTX = Pentoxifilina.

**Figura 4: Grados de fibrosis, inflamación y proliferación vascular en adherencias peritoneales postoperatorias**

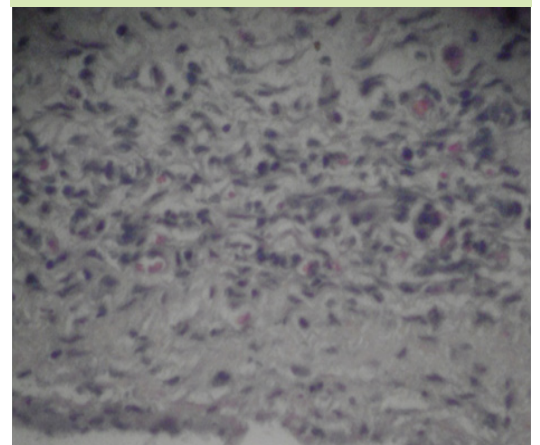


\*PTX = Pentoxifilina.

**Figura 3: A. Adherencias del intestino delgado a la pared abdominal anterior (en rata del grupo control). B. Rata del grupo de estudio en la que no se aprecia ninguna adherencia visceral. C Y D. Fotos de ratas del grupo de estudio (Pentoxifilina) que muestran adherencias mínimas y laxas que pudieron ser liberadas, en su mayoría, exclusivamente con tracción.**



**Figura 5: Fibrosis grado 2, en rata del grupo control (Tinción Tricrómico de Gomorra; magnificación 100X).**





## DISCUSIÓN

Células polimorfonucleares, macrófagos, fibroblastos y células mesoteliales migran y proliferan dentro del exudado fibrinoso en las superficies peritoneales lesionadas. Posterior a la cirugía, los macrófagos liberan una variedad de sustancias tales como activador del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, metabolitos del ácido araquidónico, citocinas, IL-1, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ , Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Factor de Crecimiento Transformante  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), leucotrieno B4, prostaglandina E2<sup>1,21</sup>.

Estas citocinas pro-inflamatorias, individual y sinérgicamente, estimulan la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y reduce la síntesis de activador tisular de plasminógeno (tPA) por las células mesoteliales. El incremento de TGF- $\beta$ 1 está asociado con una reducción de tPA y un incremento de la liberación de PAI-1, por tanto, un aumento de las concentraciones de TGF- $\beta$ 1 conlleva a un incremento en la severidad de las adherencias formadas<sup>22</sup>.

La pentoxifilina (PTX), es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que produce incremento de los niveles de cAMP y disminución de los niveles de: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) y de la expresión de mRNA del procolágeno-I, que ha sido utilizado en una variedad de condiciones fibróticas y anti-inflamatorias in vivo e in vitro. Evidenciándose, en experimentos que induce una disminución de la formación de colágeno<sup>23,24</sup>.

Varios experimentos animales han demostrado resultados satisfactorios en la administración de pentoxifilina para la prevención de adherencias peritoneales. Steinleitner et al, demostraron una inhibición marcada de la reformación de adherencias después de lisis de adherencias pélvicas en un modelo de cuerno uterino de conejo con tratamiento durante tres días de pentoxifilina por vía subcutánea<sup>25</sup>. En un modelo de peritonitis, que se indujo en ratas mediante la creación de un bucle ileal cerrado, la administración intramuscular de pentoxifilina durante 30 días aumentó la supervivencia de los animales y redujo la formación de adherencias y abscesos<sup>26</sup>.

En un modelo experimental en ratas, uno de resección intestinal y otro de reanastomosis, el riego intraperitoneal de pentoxifilina más 14 días de inyección intramuscular de este mismo fármaco, redujo la formación adherencias<sup>27</sup>. Kaleli et al., reportaron que la aplicación intraperitoneal de L-arginina y Pentoxifilina disminuyó la formación de adherencias, igualmente en un modelo de ratas con inducción de adhe-

rencias en cuerno uterino<sup>28</sup>.

El presente estudio, al igual que en los anteriormente expuestos se evidenció una disminución significativa en cuanto a la formación de adherencias en los animales a los cuales se administró Pentoxifilina a única dosis intraperitoneal, en relación al grupo control.

Tarhan et al<sup>17</sup>, en un modelo de inducción de adherencias por trauma cecal, evidenciaron que la Pentoxifilina disminuye la incidencia y severidad de las adherencias. También, demostraron que este efecto preventivo está relacionado a un aumento de la actividad fibrinolítica peritoneal, evidenciado mediante un incremento en los niveles y actividad de tPA, y disminución de niveles de PAI-1 en el fluido peritoneal. Sin embargo, en este estudio no se evaluó la densidad y extensión de las adherencias formadas en los animales de experimentación, la cual demostró disminuir de manera significativa en nuestro estudio.

Así mismo se ha demostrado que la Pentoxifilina es capaz de reducir la fibroproliferación y diferenciación miofibroblástica en modelos de experimentación animal de fibrosis hepática. Inhibe además la proliferación celular y síntesis de matriz extracelular llevada a cabo por fibroblastos renales humanos. En un estudio realizado por Fang et al<sup>29</sup>, se demostró también que la Pentoxifilina inhibe el crecimiento y la síntesis de colágeno de fibroblastos peritoneales en cultivo. Se demostró además que suprime la fibrosis peritoneal inducida por sílice en la que se considera que los fibroblastos peritoneales desempeñan un papel importante en la patogénesis de la fibrosis peritoneal. Todos estos resultados sugieren que la Pentoxifilina puede tener un papel en la disminución y prevención de la fibrosis peritoneal. Lo cual se corresponde con los cambios histopatológicos relacionados con el desarrollo de fibrosis, posterior al uso de Pentoxifilina observados en nuestro estudio y el realizado por Durmus y col<sup>30</sup>. Tratamiento que demostró presentar menores grados de fibrosis que el grupo control.

En un estudio realizado por Mendes et al<sup>31</sup>, inhibidores de la fosfodiesterasa, Cilostazol y Pentoxifilina fueron administrados durante siete días postcirugía mediante alimentación forzada, demostrándose que ambos agentes disminuyen la angiogénesis en adherencias intraperitoneales inducidas en ratones, y que había una disminución más significativa en los niveles de VEGF y TGF- $\beta$  en el tejido adherencial a altas dosis (500 mg / kg de pentoxifilina). Esta observación es de suma importancia, debido a que la angiogénesis es uno de los factores influyentes en el desarrollo de adherencias peritoneales, y por lo tanto, su inhibición

puede ayudar a la disminución y prevención del desarrollo de adherencias. Así mismo, en nuestro estudio fue observada una disminución significativa de la proliferación vascular, en animales tratados con este fármaco.

En conclusión, la Pentoxifilina, ha logrado ser efectivo en la prevención de adherencias peritoneales postquirúrgicas inducidas en diversos modelos de experimentación animal, tales como modelos en cuer-

nos uterinos, de resección intestinal y abrasamiento de la serosa intestinal. Estos datos sugieren uniformidad en la eficacia de este fármaco. Constituyendo una opción promisoriosa, basada en el conocimiento fisiopatológico de la inflamación y curación peritoneal. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado un ensayo clínico controlado sobre su efectividad en la prevención de adherencias.

## REFERENCIAS

1. Pados G, Venetis C, Almaloglou K, Tarlatzis B. **PREVENTION OF INTRA-PERITONEAL ADHESIONS IN GYNAECOLOGICAL SURGERY: THEORY AND EVIDENCE.** *Reproductive Bio Medicine Online* 2010; 21: 290-303. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)00233-6/pdf](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)00233-6/pdf)
2. Bruggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Munsstedt K, Tinneberg H, Hackethal A. **INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS.** *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (44): 769-75. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Karsten\\_Muenstedt/publication/49644058\\_Intra-abdominal\\_adhesions\\_-\\_Definition\\_origin\\_significance\\_in\\_surgical\\_practice\\_and\\_treatment\\_options/links/00b7d5264e169e0b45000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Karsten_Muenstedt/publication/49644058_Intra-abdominal_adhesions_-_Definition_origin_significance_in_surgical_practice_and_treatment_options/links/00b7d5264e169e0b45000000.pdf)
3. Maciver A, McCall M, James A. **INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS: CELLULAR MECHANISMS AND STRATEGIES FOR PREVENTION.** *International Journal of Surgery* 2011; 9: 589-94. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174391911100553X>
4. Akerberg D, Posaric M, Isaksson K, Andersson R, Tingstedt B. **PREVENTION OF ADHESIONS BY PL/PG AFTER ADHESIOLYSIS.** *Tissue SciEng* 2012; 3: 1-4. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.omicsonline.org/prevention-of-adhesions-by-plpg-after-adhesiolysis-2157-7552.1000121.pdf>
5. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, et al. **PERITONEAL ADHESIÓN INDEX (PAI): PROPOSAL OF A STORE FOR THE "IGNORED ICEBERG" OF MEDICINE AND SURGERY.** *WorldJournal of Emergency Surgery* 2013; 8: 6-11. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://download.springer.com/static/pdf/697/art%253A10.1186%252F1749-7922-8-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fwjjes.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1749-7922-8-6&token2=exp=1455938999~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F697%2Fart%25253A10.1186%25252F1749-7922-8-6.pdf\\*~hmac=ed599655ecbbdb5187daaf6afa7552345e8805271b0cca92b14c9cb41e40b402](http://download.springer.com/static/pdf/697/art%253A10.1186%252F1749-7922-8-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fwjjes.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1749-7922-8-6&token2=exp=1455938999~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F697%2Fart%25253A10.1186%25252F1749-7922-8-6.pdf*~hmac=ed599655ecbbdb5187daaf6afa7552345e8805271b0cca92b14c9cb41e40b402)
6. Saray W, Lorea M. **EFICACIA DEL POLIETILENGLICOL INTRAPERITONEAL Y CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA MÁS METILPREDNISOLONA INTRAVENOSO PARA LA PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATA.** *Rev Sanid Milit Mex* 2007; 61: 157-161. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDREVISTA=88&IDARTICULO=18822&IDPUBLICACION=1922&NOMBRE=Revista%20de%20Sanidad%20Militar>
7. Zeng Q, Yu Z, You J, Zhang Q. **EFFICACY AND SAFETY OF SEPRAFILM FOR PREVENTING POSTOPERATIVE ABDOMINAL ADHESION: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.** *World J Surg* 2007; 31: 2125-31. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.wzhospital.cn/wyyweb/kjk/keyanguanli/keyanketi/SCI%E8%AE%BA%E6%96%87%E6%B1%87%E6%80%BB/%E6%B8%A9%E4%B8%80%E5%8C%BBSCI%E6%9C%88%E5%88%9D%E6%9B%B4%E6%96%B0\).files/pdf/17899250.pdf](http://www.wzhospital.cn/wyyweb/kjk/keyanguanli/keyanketi/SCI%E8%AE%BA%E6%96%87%E6%B1%87%E6%80%BB/%E6%B8%A9%E4%B8%80%E5%8C%BBSCI%E6%9C%88%E5%88%9D%E6%9B%B4%E6%96%B0).files/pdf/17899250.pdf)
8. Lauder C, Garcea G, Strickland A, Maddern G. **USE OF A MODIFIED CHITOSAN-DEXTRAN GEL TO PREVENT PERITONEAL ADHESIONS IN A RAT MODEL.** *Journal of Surgical Research* 2011; 171: 877-82. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Giuseppe\\_Garcea2/publication/46305640\\_Use\\_of\\_a\\_modified\\_chitosan-dextran\\_gel\\_to\\_prevent\\_peritoneal\\_adhesions\\_in\\_a\\_rat\\_model/links/54c20f2e0cf25b4b8072c930.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Giuseppe_Garcea2/publication/46305640_Use_of_a_modified_chitosan-dextran_gel_to_prevent_peritoneal_adhesions_in_a_rat_model/links/54c20f2e0cf25b4b8072c930.pdf)
9. Ignjatovic D, Aasland K, Pettersen M, Sund S, Chen Y, Spasojevic M, et al. **INTRA-ABDOMINAL ADMINISTRATION OF BEVACIZUMAB DIMINISHES INTRA-PERITONEAL ADHESIONS.** *The American Journal of Surgery* 2010; 200: 270-5. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public\\_html/wp-content/uploads/2009/03/cirurgia/bibliografica-cx/20100906\\_adherencias\\_7\\_sep\\_2010.pdf](http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public_html/wp-content/uploads/2009/03/cirurgia/bibliografica-cx/20100906_adherencias_7_sep_2010.pdf)
10. Mehrotra R, Singh H, Gupta S, Singh M, Jain S. **PENTOXIFYLLINE THERAPY IN THE MANAGEMENT OF ORAL SUBMUCOUS FIBROSIS.** *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011; 12: 971-4. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.apocpcontrol.net/paper\\_file/issue\\_abs/Volume12\\_No4/971-4%20c%203.6%20Ravi%20Mehrotra%20.pdf](http://www.apocpcontrol.net/paper_file/issue_abs/Volume12_No4/971-4%20c%203.6%20Ravi%20Mehrotra%20.pdf)
11. Vallejo F, García L, Vallejo F. **PENTOXIFILINA: UNA APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA EN EL MANEJO DE NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA.** *Acta Med Colom* 2007; 32: 16-9. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v32n1/v32n1a4.pdf>
12. González G. **PENTOXIFILINA: REVISIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.** *Flebología y Linfología* 2007; 4: 157-220. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.sflb.com.ar/revista/2007\\_02\\_04-05.pdf](http://www.sflb.com.ar/revista/2007_02_04-05.pdf)
13. Hung K, Huang J, Chiang C, Tsai T. **PRESERVATION OF PERITONEAL MORPHOLOGY AND FUNCTION BY PENTOXIFYLLINE IN A RAT MO-**

**DEL OF PERITONEAL DIALYSIS: MOLECULAR STUDIES.** *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3831-40. 2013; 8: 6-11. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/23/12/3831.full.pdf+html>

14. AVECAL (Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio). **MANUAL PARA LA PRODUCCIÓN Y USO ÉTICO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO.** Ministerio del Poder Popular para la Ciencia y la Tecnología. Caracas. 2008. p. 93. Acceso el 25 de Junio de 2016. Disponible en: <http://www.ivic.gob.ve/cobianim/documentos/AVECAL.pdf>

15. González C, Uzcátegui E, Milano M, Plata J, Noboa F, et al. **PREVENCIÓN DE ADHERENCIAS PERITONEALES POSTOPERATORIAS MEDIANTE USO DE ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE NEUROKININA TIPO 1.** *Rev Chil Cir* 2010; 62: 369-76. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcir/v62n4/art08.pdf>

16. Sagliyan A, Gunay C, Cengiz M, Sakin F, Hayat A. **AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFICACY OF SODIUM HYALURONATE IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE INTRAPERITONEAL ADHESIONS.** *J Anim Vet Adv* 2009; 8: 664-8. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Aydin\\_Sagliyan2/publication/265122457\\_An\\_Experimental\\_Study\\_on\\_the\\_Efficacy\\_of\\_Sodium\\_Hyaluronate\\_in\\_Prevention\\_of\\_Postoperative\\_Intraperitoneal\\_Adhesions/links/542112710cf203f155c5fb66.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Aydin_Sagliyan2/publication/265122457_An_Experimental_Study_on_the_Efficacy_of_Sodium_Hyaluronate_in_Prevention_of_Postoperative_Intraperitoneal_Adhesions/links/542112710cf203f155c5fb66.pdf)

17. Tarhan O, Barut I, Sutcu R, Akdeniz Y, Akturk O. **PENTOXIFYLLINE, A METHYL XANTHINE DERIVATIVE, REDUCES PERITONEAL ADHESIONS AND INCREASES PERITONEAL FIBRINOLYSIS IN RATS.** *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 249-55. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.journal.med.tohoku.ac.jp/2093/TJ2093\\_10.pdf](http://www.journal.med.tohoku.ac.jp/2093/TJ2093_10.pdf)

18. Mayagotia J, Gudiño L, Rivera V, Medallo A, Díaz 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: 150-6. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2012/cc122h.pdf>

19. Yilmaz H, Tacyildiz I, Keles C, Gedik E, Kilinc N. **MICRONIZED PURIFIED FLAVONOID FRACTION MAY PREVENT FORMATION OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS IN RATS.** *Fertil Steril* 2005; 84: 1083-8. Acceso el 25 de Junio de 2016. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90012220&pident\\_usuario=0&prcontactid=&pident\\_revista=605&ty=43&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=en&fichero=605v84nSupl.2a90012220pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90012220&pident_usuario=0&prcontactid=&pident_revista=605&ty=43&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=en&fichero=605v84nSupl.2a90012220pdf001.pdf)

20. Irkorucu O, Ferahkose Z, Memis L, Ekinci Ö, Akin M. **EDUCTION OF POSTSURGICAL ADHESIONS IN A RAT MODEL: A COMPARATIVE STUDY.** *Clinics* 2009; 64: 1423-8. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/clin/v64n2/v64n2a12.pdf>

21. Ergul E, Korukluoglu B. **PERITONEAL ADHESIONS: FACING THE ENEMY.** *Internacional Journal of Surgery* 2008; 6: 253-60. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919107001033>

22. Atta H. **PREVENTION OF PERITONEAL ADHESIONS: A PROMISING ROLE FOR GENE THERAPY.** *World J Gastroenterol* 2011; 17 (46): 5049-58. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i46/5049.htm>

[www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i46/5049.htm](http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i46/5049.htm)

23. Shindel A, Lin G, Ning H, Banie L, Huang Y, Liu G, et al. **PENTOXIFYLLINE ATTENUATES TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B1-STIMULATED COLLAGEN DEPOSITION AND ELASTOGENESIS IN HUMAN TUNICA ALBUGINEA DERIVED FIBROBLASTS PART 1: IMPACT ON EXTRACELLULAR MATRIX.** *J Sex Med* 2010; 7 (6): 2077-85. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543151/pdf/nihms431905.pdf>

24. Movassaghi S, Sharifi Z, Mohammadzadeh F, Soleimani M. **PENTOXIFYLLINE PROTECTS THE RAT LIVER AGAINST FIBROSIS AND APOPTOSIS INDUCED BY ACUTE ADMINISTRATION OF 3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE (MDMA OR ECSTASY).** *IRAN BASIC Med Sci* 2013; 16: 922-7. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786105/pdf/ijbms-16-922.pdf>

25. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P, Roy S. **PENTOXIFYLLINE, A METHYLXANTHINE DERIVATIVE, PREVENTS POSTSURGICAL ADHESION REFORMATION IN RABBITS.** *Obstet Gynecol* 1990; 75: 926-8. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1990/06000/Pentoxifylline,\\_a\\_Methylxanthine\\_Derivative,.7.aspx](http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1990/06000/Pentoxifylline,_a_Methylxanthine_Derivative,.7.aspx)

26. Chalkiadakis G, Kostakis A, Karayannacos P, Chalkiadakis M, Sgouroumalis S, et al. **PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL PERITONITIS IN RATS.** *Arch Surg* 1985; 120: 1141-4. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=591305>

27. Lai H, Chu S, Chen Y, Wu C, Lin L. **EFFECT OF PENTOXIFYLLINE ON INTRAPERITONEAL ADHESIONS AFTER INTESTINAL RESECTION IN RATS.** *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 911-5. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633193>

28. Kaleli B, Ozden A, Aybek Z, Bostanci B. **THE EFFECT OF L-ARGININE AND PENTOXIFYLLINE ON POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 377-80. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598943>

29. Fang C, Lai M, Chien C, Hung K, Tsai C, Tsai T, et al. **EFFECTS OF PENTOXIFYLLINE ON PERITONEAL FIBROBLAST AND SILICA-INDUCED PERITONEAL FIBROSIS.** *Perit Dial Int* 2003; 23: 228-36. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: <http://www.pdiconnect.com/content/23/3/228.long>

30. Durmus A, Yildiz H, Yaman M, Simsek H. **THE EFFECTS OF HEPARIN AND PENTOXIFYLLINE ON PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS IN RAT UTERINE HORN MODELS: HISTOPATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EVALUATIONS.** *Revue Med Vet* 2011; 162: 198-203. Acceso el 17 de Febrero de 2016. Disponible en: [http://www.revmedvet.com/2011/RMV162\\_198\\_203.pdf](http://www.revmedvet.com/2011/RMV162_198_203.pdf)

31. Mendes J, Campos P, Rocha M, Andrade S. **CILOSTAZOL AND PENTOXIFYLLINE DECREASE ANGIOGENESIS, INFLAMMATION, AND FIBROSIS IN SPONGE-INDUCED INTRAPERITONEAL ADHESION IN MICE.** *Life Sci* 2009; 84: 537-43. Acceso el 25 de Junio de 2016. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320509000472>