



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**ANASTOMOSIS INTESTINAL SIN SUTURA, USO DE ADHESIVOS  
SINTÉTICOS APLICADO EN ANIMALES DE  
EXPERIMENTACIÓN**

**PRESENTADA POR**

**RAMÓN FERNANDO ALVARADO MURILLO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
CIRUGÍA GENERAL**

**ASESOR**

**DR. EFREN FLORES ÁLVAREZ**

**Aguascalientes, Ags. Febrero de 2013**

## **AUTORIZACIONES**

FIRMA DE LAS AUTORIDADES QUE DIERON EL VISTO BUENO Y HAN APROBADO EL DOCUMENTO COMO TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL.

---

**DRA. MA. DEL CARMEN VALLE GONZÁLEZ**  
Jefe del Depto. De Cirugía General

---

**DR. EFREN FLORES ÁLVAREZ**  
Prof. Titular del posgrado de Cirugía General y asesor de Tesis.

---

**DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA**

**Jefe de enseñanza e investigación**





**PROGRESO  
para  
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

INV/175/12

Aguascalientes, Ags., a 25 de Junio de 2012

**SUBCOMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**DR. RAMÓN FERNANDO ALVARADO MURILLO**  
M.R. IV DE CIRUGÍA GENERAL  
P R E S E N T E .

Estimado Dr. Alvarado Murillo:


En cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Subcomité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su sesión del día 04 de Junio del 2012, **revisó y decidió aprobar** para que se lleve a cabo en este hospital el proyecto de tesis requisito para titulación de la Especialidad de Cirugía General, titulado:

**"ANASTOMOSIS INTESTINAL SIN SUTURA, USO DE ADHESIVOS  
APLICADO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN".**

Agradeceré se sirva enviar a este Subcomité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

Sin otro particular, me despido con un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

  
**DR. CARLOS A. DOMÍNGUEZ REYES**  
SECRETARIO TÉCNICO DEL SUBCOMITÉ DE  
INVESTIGACIÓN DEL C.H.M.H.

c.c.p. DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto.  
Enseñanza e Inv.

DR. ENRIQUE GIL GUZMÁN.- Jefe del Departamento de Cirugía.  
DR. EFREN FLORES ALVAREZ.- Profesor Titular del Curso.

CADR/cjg\*





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

RAMÓN FERNANDO ALVARADO MURILLO  
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:

**“ANASTOMOSIS INTESTINAL SIN SUTURA, USO DE ADHESIVOS SINTÉTICOS APLICADO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN”**

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.

**A T E N T A M E N T E**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 9 de Enero de 2013.

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



## AGRADECIMIENTOS

Cómo poder agradecer a tanta gente involucrada en este trabajo, en esta entrega, mis maestros del hospital Hidalgo, institución que me vio crecer, que me vio caer y levantarme, aquellos que aportaron algún granito para mi formación, ellos que me dieron las armas para ahora salir y enfrentarme a mis miedos. Gracias a todos y cada uno de ellos. A las personas que confiaron en mí, Dr. Enrique Gil, que diceee', Dr. Reyes Acevedo, Dr. Luis Romo Franco, a ellos mi gusto por el trasplante, al Dr. Delgadillo y Dr. Chew, Dra. Dulce María. Dra. Valle, Dr. Cruz de la Torre, Dr. Reynoso T., Dr. Gaitan Mercado, Dr. López Rodríguez, Dr. Franco López, Dr. Saucedo R., Dr. Gallegos O., Dr. Ariel M. y sin duda al Maestro Dr. Efrén Flores Álvarez mi admiración y respeto.

A mi esposa Karol porque estuviste a mi lado, por tu lealtad y entrega, porque sin duda eres el sustento para continuar, a ti hijo pieza fundamental para toda la vida, por la tolerancia, por mis ausencias y sobre todo por vivir esto conmigo a los dos muchas gracias, los amo.

Mi madre y mi padre, quienes formaron a este hombre, y que les he demostrado que el orgullo es reciproco, los amo, a ti hermano, porque recuerda, “cada vez más y más lejos, y cuando estés arriba, piensa más alto”, gracias negro, sigues tú.

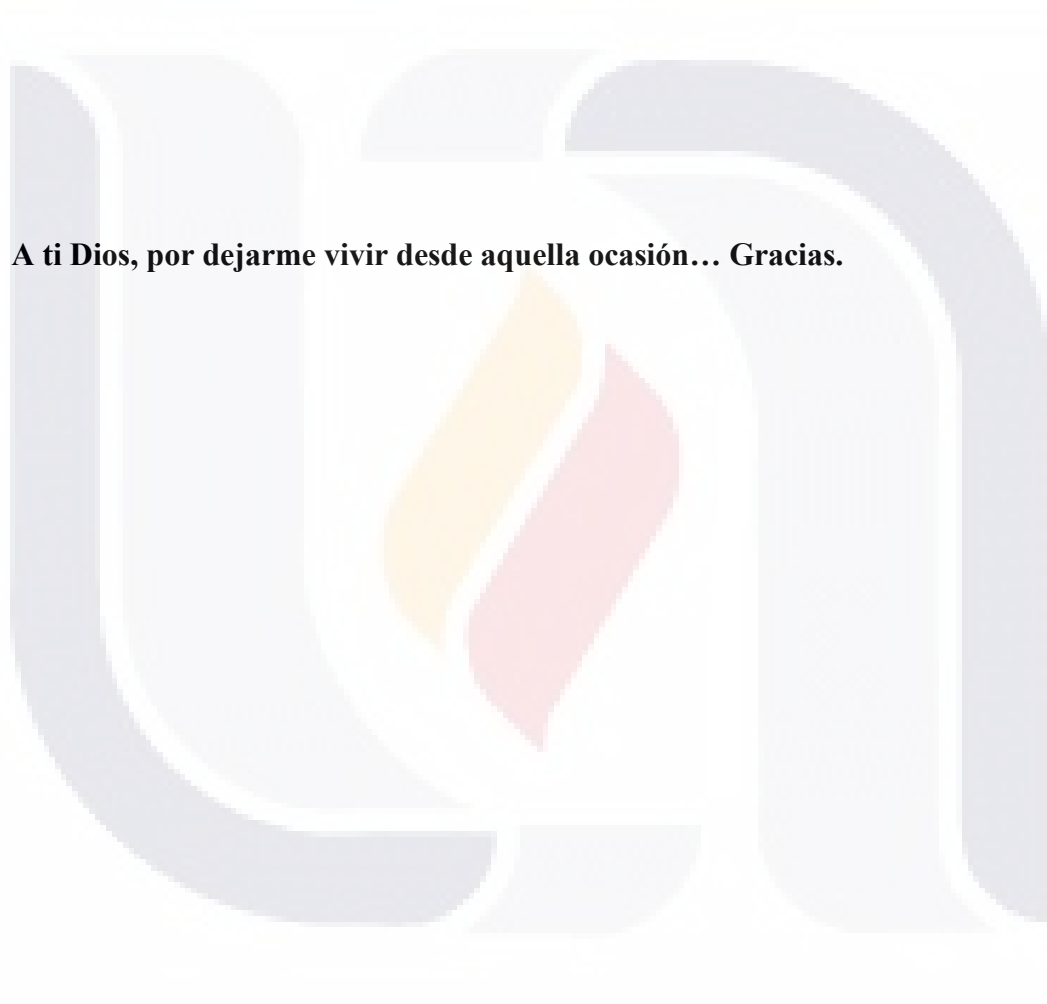
A los amigos que dejo y me llevo, por mencionar a mi amigo de viajes, Iván Rodrigo Laguna, de aquí pal´ real viejo.

Gracias, Juan Jerónimo González Pacheco, Lorena Figueroa, Walther Espinoza, mi generación. Díaz “Mecias”, Palafox, Fernández, Posadas, Roldan y Almanza excelentes compañeros, amigos y cirujanos.

Por último a cada una de las personas involucradas en mi rotación extranjera al hospital Italiano, experiencia inigualable.

**DEDICATORIAS**

**A ti Dios, por dejarme vivir desde aquella ocasión... Gracias.**



**INDICE**

	PÁGINA
Índice general	1
Índice de tablas y figuras	3
Índice de gráficos	4
Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
1. Definición del problema	8
2. Marco teórico	9
2.1 Adhesivos tisulares en estudio	22
2.2 Estudios experimentales en la literatura	25
2.3 Objeto de estudio, conejos de experimentación	28
3. Justificación	34
4. Hipótesis de estudio	35
a) Hipótesis nula	35
b) Hipótesis alterna	35
5. Objetivo general	36
6. Objetivos específicos	36
7. Preguntas de investigación	37
8. Recursos y logística	38
9. Metodología de estudio	39
a) Tipo de estudio	39
b) Características del universo	39
c) Criterios de inclusión	39
d) Criterios de exclusión	39
e) Criterios de salida y finalización	40
f) Distribución de los grupos	40
g) Tamaño de la muestra	40

h) Variables independientes	41
i) Variables dependientes	41
9.1. Especificaciones técnicas	42
9.2. Descripción de las técnicas	43
a) Técnica anestésica	43
b) Técnica quirúrgica	45
c) Técnica histológica	51
11. Aspectos éticos	53
12. Análisis estadístico	53
13. Resultados	54
14. Discusión	70
15. Conclusiones	72
16. Bibliografía	73



**INDICE DE TABLAS**

TABLA	TÍTULO	PÁGINA
No. 1	Cicatrización de heridas en el tubo gastrointestinal y la piel	11
No.2	Constituyentes de los sellantes	16
No.3	Resumen de las aplicaciones de los adhesivos tisulares	20
No.4	Constituyentes de los sellante sintéticos	24
No.5	Constantes fisiológicas del conejo adulto	33
No.6	Anestésicos empleados, indicaciones, dosis y precauciones	44
No.7	Resultados de los cortes histológicos, cantidad de fibrina por grupo	62
No.8	Cantidad de formación fibrosis por grupo	62
No.9	Respuesta inflamatoria aguda local por grupo	63
No.10	Respuesta inflamatoria crónica local por grupo	63
No.11	Respuesta inflamatoria granulomatosa local por grupo	64

## INDICE DE GRÁFICOS

FIGURA	TÍTULO	PÁGINA
No. 1	Nivel de acción de los adhesivos biológicos en la cascada de la coagulación	15
No. 2	Esquema del aparato digestivo del conejo.	29
No. 3	Anatomía digestiva en cadáver de conejo.	30
No.4	Distribución de género por grupo.	54
No.5	Comparación entre el peso por grupo con media y desviación estándar.	55
No. 6	Comparación entre la edad por grupo con M y DS.	56
No. 7	Tiempo de duración de la anastomosis por grupo en minutos.	57
No. 8	Presión de estallamiento intestinal en centímetros de agua por grupo de estudio.	58
No. 9	Número de casos vivos por grupo de estudio.	59
No. 10	Número de casos con dehiscencia de la anastomosis por grupo.	60
No. 11	Gráfico de complicaciones por grupo de estudio	61
No. 12	Fibrina encontrada en las anastomosis intestinales por grupo de estudio.	65
No. 13	Fibrosis encontrada en las anastomosis intestinales por grupo de estudio.	66
No. 14	Respuesta inflamatoria aguda local por grupo de estudio.	67
No. 15	Respuesta inflamatoria crónica local por grupo de estudios.	68
No. 16	Inflamación granulomatosa por grupo de estudio.	69

FOTOGRAFÍA	TÍTULO	PÁGINA
<b>No. 1</b>	Mesa de procedimientos quirúrgicos y material.	44
<b>No. 2</b>	Incisión en línea media.	45
<b>No. 3</b>	Evisceración, mesocolon transverso	46
<b>No. 4</b>	Sección intestinal de colon transverso, introducción del tutor intestinal.	46
<b>No. 5</b>	Sección intestinal alineada, preparación de la anastomosis término terminal.	47
<b>No. 6</b>	Anastomosis intestinal termino terminal, puntos separados.	47
<b>No. 7</b>	Anastomosis intestinal termino terminal con sellante Dermabond*.	48
<b>No. 8</b>	Anastomosis intestinal termino terminal con adhesivo tisular Coseal*.	49
<b>No. 9</b>	Dehiscencia de la anastomosis en el grupo de Dermabond*.	50
<b>No. 10 y 11</b>	<i>Second look</i> , sepsis abdominal por dehiscencia en el grupo Coseal*.	50
<b>No. 12 y 13</b>	Segmento intestinal corte y preparación para el análisis.	51
<b>No. 14</b>	Pared intestinal con inflamación aguda y crónica leve en la serosa, grupo sutura.	52
<b>No. 15</b>	Pared intestinal con inflamación aguda y crónica intensa en la serosa grupo Dermabond*.	52
<b>No. 16</b>	Pared intestinal con inflamación aguda y crónica moderada en la serosa, grupo Coseal*.	52

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de los adhesivos sintéticos como medio de unión en las anastomosis intestinales, eliminando el uso de materiales de sutura, en animales de experimentación (conejo Rex).

**MATERIAL Y METODOS:** Se estudiaron 3 grupos de 10 conejos cada uno. Grupo A o grupo control se realizó anastomosis intestinal convencional a nivel de colon, con material de sutura absorbible multifilamento con puntos totales separados. Grupo B o grupo Dermabond\*, anastomosis intestinal colónica con adhesivo sintético 2-octil cianocrilato (Dermabond\*) sin uso de sutura. Grupo C o grupo Coseal\*, anastomosis intestinal colónica con aplicación de adhesivo sintético de uso vascular. Al quinto día mediante laparotomía exploradora se revisan condiciones de la anastomosis intestinal, presión de estallamiento y se realiza sección intestinal a este nivel enviando pieza a estudio histopatológico. Para el análisis estadístico se realizó una base de datos en el programa SPSS 18. En la estadística descriptiva para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos. Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes. Para la estadística inferencial y el análisis comparativo utilizamos  $X^2$  y ANOVA, considerando un valor significativo para p de  $<0.05$ .

**RESULTADOS:** En el grupo control hubo una mortalidad del 20%, un 30% para Dermabond\* y del 100% en el grupo Coseal\*. Los adhesivos sintéticos presentaron mayores complicaciones entre las más frecuentes la dehiscencia de la anastomosis, lo que los llevo a sepsis abdominal y muerte.

**CONCLUSIONES:** El uso de adhesivos sintéticos como medio de unión en las anastomosis intestinales colónicas no es seguro, por el alto porcentaje de dehiscencia de la anastomosis y mortalidad que mostró nuestro estudio.

**PALABRAS CLAVE:** Anastomosis de colon, adhesivos sintéticos, complicaciones pos operatorias.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of synthetic adhesives as attachment means in the intestinal anastomosis, eliminating the use of suture materials, in experimental animals (rabbit Rex).

**MATERIALS AND METHODS:** Studied three groups of 10 rabbits each. Group A or control group was performed conventional intestinal anastomosis colon level, with multifilament absorbable suture material with total points separated. Group B or Dermabond\* group, intestinal colonic anastomosis with synthetic adhesive 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond\*) without use of suture. Group C or Group Coseal\*, was performed intestinal colonic anastomosis with adhesive application use synthetic vascular. On the fifth day by laparotomy conditions are reviewed intestinal anastomosis, bursting pressure and intestinal section is performed at this level, sending piece to histopathology. Statistical analysis was performed a database in SPSS 18. The descriptive statistic for quantitative variables used measures of central tendency and dispersion according to data distribution. For qualitative variables, frequencies and percentages were used. For inferential statistics and comparative analysis used  $X^2$  and ANOVA considering significant p value of  $<0.05$ .

**RESULTS:** In the control group had a mortality of 20%, 30% for Dermabond\*, and 100% in group Coseal\*. Synthetic adhesives had more complications among the most frequent, anastomotic dehiscence, which led them to abdominal sepsis and death.

**CONCLUSIONS:** The use of synthetic adhesive as attachment means in colonic intestinal anastomosis is unsafe because of the high percentage of anastomotic leakage and mortality showed our study.

**KEYWORDS:** Colon anastomosis, synthetic adhesives, post operative complications.

## **INTRODUCCIÓN.**

### **1.-DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Desde tiempos ancestrales se conocen las condiciones optimas para lograr con éxito la anastomosis entres dos segmentos del tubo digestivo, en particularidad, las condiciones que marcan a cada paciente para ser candidato o no ante esta intervención. Una anastomosis libre de tensión, adecuado tejido vascularizado, estado nutricio del paciente, condiciones generales en que se realiza la anastomosis (cirugía electiva o cirugía de urgencia), son condicionantes descritas para la viabilidad de la misma. Es por eso que se plantea la necesidad de realizar un estudio experimental que nos proporcione una anastomosis segura, rápida y fácil de reproducir, sin el uso de material de sutura, empleando adhesivos sintéticos en sustitución.



## 2.- MARCO TEÓRICO.

Sin duda la anastomosis intestinal, en cuanto a técnicas y resultados ha mejorado notablemente, tanto en cirugía electiva como en urgencias. Dentro de las complicaciones, la principal es la dehiscencia, su incidencia varía de 10 a 50% mediante sutura convencional<sup>1, 2</sup> asociándose con alta morbilidad (50%) y mortalidad (20%)<sup>3, 4</sup>. Múltiples factores generales (edad avanzada, malnutrición, cáncer),<sup>5-7</sup> locales (infección intra abdominal, baja tensión de oxígeno, radiación) o sistémicos (quimioterapia, uremia, diabetes, esteroides)<sup>5, 8, 9</sup> se ven implicados y pueden contribuir a la fuga de la anastomosis, al influir de forma negativa o positiva en la remodelación de la colágena<sup>10-15</sup>. Estos factores han sido estudiados ampliamente para la fuerza de las anastomosis. Además de los factores técnicos, la experiencia del cirujano, el material de sutura y la técnica empleada son importantes; sin embargo, cualquiera que sea el método usado, es importante el adecuado afrontamiento de los bordes de manera equidistante, de forma que no se afecte la perfusión de los tejidos<sup>16</sup>.

La lesión de todas las capas intestinales desencadena una respuesta fibrótica, en la cual intervienen: inflamación, proliferación y depósito de tejido conectivo, siendo la submucosa la capa que da a las vías gastrointestinales gran parte de su potencia o resistencia tensil y es donde se retienen los puntos de sutura que permiten la unión de los cabos de intestino de una anastomosis<sup>17</sup>.

Los mismos factores que inhiben el desarrollo de la fuerza de tensión en la piel actúan en el tubo digestivo, pero éste es una estructura tubular única, se cierra con suturas o grapas y en consecuencia debe confiarse en la anastomosis para proporcionar la integridad intestinal, en tanto ésta desarrolla la fuerza tensil suficiente para evitar su alteración<sup>18</sup>.

La falta de cicatrización como el exceso de la misma también puede ser un problema que afecte la anastomosis. Las características anatómicas macroscópicas del tubo gastro intestinal son muy constantes en casi toda su longitud. En la luz, el epitelio está apoyado por la lámina propia y la *muscularis* mucosa adyacente. La mucosa se encuentra en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

forma radial y circunferencial fuera de estas capas, está constituida por fibras de colagenasa y elásticas abundantes que apoya estructuras tanto neurales como vasculares. Hacia la superficie peritoneal del intestino se encuentran las capas interna y muscular externa, y por ultimo una extensión peritoneal, la serosa. La cicatrización de la serosa es esencial para la rápida formación de un sello hermético en el lado luminal del intestino. Las altísimas tasas de fracasos anastomóticos clínicos que se observan en segmentos intestinales que son extraperitoneales y carecen de serosa (esófago y recto) destacan la importancia de la serosa.

Las lesiones en cualquier parte del tubo gastrointestinal sigue la misma secuencia de cicatrización que las heridas cutáneas. Sin embargo existen algunas diferencias importantes. Tabla 1

La reparación de la serosa y de la mucosa puede ocurrir sin formación de cicatriz. La integridad temprana de la anastomosis depende de la formación de un sello de fibrina en el lado seroso, que logra la hermeticidad y de la capacidad de la pared intestinal para sostener suturas, en particular como se había comentado de la capa submucosa. La fuerza marginal disminuye de manera importante durante la primera semana a causa de colagenólisis temprana y notable. La lisis del colágeno se efectúa mediante colagenasa derivada de neutrófilos, macrófagos y bacterias intraluminales. La actividad de la colagenasa se presenta temprano en el proceso de cicatrización y el catabolismo de colágeno excede con mucho la síntesis del mismo durante los primeros tres a cinco días. La integridad de la anastomosis representa el equilibrio entre la lisis de colágeno, que ocurre pronto y la síntesis del mismo, cuyo inicio demora unos cuantos días. La colagenasa se expresa después de una lesión a cualquier nivel del tubo gastrointestinal pero es mucho más notable en el colon que en el intestino delgado. La fuerza final de la anastomosis no siempre se relaciona con la cantidad absoluta de colágeno y es posible que la estructura y la disposición de la matriz de colágeno sean más importantes<sup>19</sup>.

TABLA 1. Cicatrización de heridas en el tubo gastrointestinal y la piel.

		Tubo GI	Piel
Ambiente de la herida	pH	Varía en la totalidad del tubo GI, según las excreciones exocrinas locales.	Suele ser constante excepto durante sepsis o infección local.
	Microorganismos	Aerobios y anaerobios, en especial en colon y recto: problemáticos si contaminan la cavidad peritoneal.	Los comensales de la piel rara vez causan problemas; la infección suele resultar de contaminación exógena o diseminación hematológica.
	Fuerza de desgarro	El tránsito del volumen intraluminal y la peristalsis ejercen fuerzas de separación en la anastomosis.	Los movimientos esqueléticos pueden forzar la línea de sutura pero el dolor suele actuar como un mecanismo protector que evita el movimiento excesivo.
	Oxigenación Tisular	Dependiente del aporte vascular intacto y la formación de neocapilares.	Transporte circulatorio de oxígeno así como difusión.
Síntesis de colágena	Tipo de Célula	Fibroblastos y células del músculo liso.	Fibroblastos
	Latirógenos	La D-penicilamina no tiene efecto en el enlace cruzado de colágeno.	Inhibición importante del enlace cruzado con disminución de la fuerza de la herida.
	Esteroides	Existen evidencias contradictorias acerca de su efecto negativo en la cicatrización GI; el incremento de abscesos en la línea anastomótica puede tener una función importante.	Descenso significativo de la acumulación de colágeno.
Actividad de colagenasa		Incremento de su presencia en la totalidad del tubo GI después de transección y reanastomosis; durante la sepsis el exceso de enzima puede promover la dehiscencia al disminuir la capacidad del tejido para sostener suturas.	No tiene una función importante en heridas cutáneas.
Fuerza de la herida		Recuperación rápida a nivel preoperatorio	Menos rápida que en el tejido GI.
Formación de cicatriz	Edad	Cicatrización definitiva en sitios de heridas fetales.	En el feto suele curar sin formación de cicatriz.

En la actualidad se continúan discutiendo los métodos para crear una anastomosis, no se cuenta con pruebas clínicas contundentes que indiquen que una técnica determinada tiene alguna ventaja sobre otra, es decir sutura a mano comparada con engrapado, sutura continua o puntos separados, materiales absorbibles comparados con no absorbibles o cierres en capa única o en dos capas. Sin embargo se sabe que las anastomosis evertidas suturadas a mano tienen mayor escape y ocasionan más formación de adherencias pero se acompañan de una incidencia más baja de estenosis. Como no se conoce alguna superioridad definida de alguno de los métodos, se recomienda que los cirujanos se familiaricen con varias técnicas y las apliquen según lo exijan las circunstancias.

De manera temprana después de una anastomosis la fuga del contenido intestinal no puede relacionarse con insuficiencia del metabolismo de colágena, sino con el fracaso de la anastomosis mecánica, isquemia del intestino o imposibilidad para lograr un buen sello en la mucosa, sin embargo la mayoría de los estudios se han enfocado al metabolismo de la colágena<sup>20</sup>. Durante los primeros días después de la anastomosis hay un importante recambio de la colágena, no sólo en el sitio anastomótico, sino en la pared intestinal adyacente. La serosa es una capa delgada de tejido conectivo que cubre la muscularis externa, en su cara exterior está cubierta por una capa mesotelial de la cavidad peritoneal. Para llevar al mínimo el peligro de fugas se necesita una aposición íntima de la serosa y se logra mejor por medio de una sutura invertida<sup>21</sup>.

El material ideal de sutura para una anastomosis es aquel que debe conservar su resistencia hasta la plena integridad de la misma, y se asegure por el proceso de cicatrización; además debe causar mínima reacción tisular y evitar la infección, así como su fácil manipulación<sup>22</sup>.

En las vías gastrointestinales debe tener la resistencia suficiente para brindar apoyo mecánico necesario para la anastomosis y al mismo tiempo disminuir el traumatismo a su paso por los tejidos; de modo similar hay que escoger la aguja para que sea mínimo el daño tisular, porque con cada paso por la pared del intestino hay mayor daño al borde tisular. Actualmente hay estudios en los cuales se ha demostrado que no existe diferencia en cuanto a la presencia de fugas de la anastomosis si se realiza en un plano

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

(sin invaginación de la serosa) o cuando se realiza en dos planos (invaginando la serosa), llegando a tener beneficio de realizarla sólo en un plano, en el hecho de que se produce menor inflamación por la menor cantidad de material de sutura; además se realiza con mayor facilidad y rapidez, produciendo un menor compromiso del flujo sanguíneo en la anastomosis y a un menor costo<sup>23</sup>, pudiéndose realizar con monofilamento absorbible o no absorbible.

Con el tiempo, el uso de materiales de sutura y técnicas de cierre ha tenido una evolución muy importante, sin entender demasiado el proceso mismo de la cicatrización. En las últimas décadas, estos conocimientos se han acumulado sobre la trascendencia de factores locales y sistémicos en la unión y cicatrización de anastomosis. Entre los factores más importantes están los relacionados a la fuga y dehiscencia de la anastomosis, por lo que muchos de los estudios y conocimientos se basan en modelos animales<sup>24</sup>.

Algunos autores han tratado de mejorar las condiciones locales o sistémicas de estas anastomosis<sup>90-93</sup>, mediante la aplicación de nuevos métodos de sutura, refuerzos o parches en la anastomosis<sup>94-96</sup>, consiguiendo a veces una pequeña mejoría en la eficacia del proceso de cicatrización en estudios que la mayoría de las veces no han tenido potencia suficiente para demostrar sus limitados resultados.

Dentro de las alternativas se encuentran las sustancias adhesivas utilizadas en múltiples áreas de la cirugía. Paralelamente algunos estudios han tratado también de demostrar la aceleración del proceso de cicatrización mediante la mejoría de factores sistémicos como la oxigenación tisular administrando altos flujos de oxígeno en el postoperatorio de los pacientes<sup>97</sup>.

De las sustancias adhesivas sintéticas se han probado varias, sin que se encuentre todavía una que muestre eficacia completa, tales como el cianocrilato, el cual está relacionado a problemas de toxicidad celular y reacción a cuerpo extraño; la gelatina de resorcinol y formaldehído que desarrollan problemas de compatibilidad tisular y dehiscencia de anastomosis<sup>25-27</sup>.

La fibrina se ha empleado como biomaterial desde principios de siglo XX, aunque no como un adhesivo. Ya desde 1909, Bergel documentó el efecto hemostático de la fibrina<sup>28</sup>; en 1915, Grey demostró su utilidad clínica aplicándola en el hígado y en lesiones hemorrágicas cerebrales<sup>29</sup>. El primer registro del uso de fibrinógeno como adhesivo lo hicieron Young y Medawar en 1940, el plasma enriquecido se usó para anastomosis de nervios periféricos en modelo animal y en 1942 Seddon y Medawar lo utilizaron por primera vez en humanos<sup>28</sup>. Después, el concepto de tapón de fibrina decayó por una inadecuada fuerza y falla prematura en la reparación, esto debido a la baja concentración de fibrinógeno en plasma. En 1972, Matras reintrodujo con éxito el concepto de “tapón sanguíneo” modificando las concentraciones de fibrinógeno, factor XIII y fibronectina, entre otros<sup>29</sup>.

Los sellos de fibrina son adhesivos biológicos derivados de la sangre; este sistema adhesivo explota la etapa final de la cascada de la coagulación. El fibrinógeno es la principal proteína sanguínea responsable de la formación del coagulo, es convertida a monómero de fibrina por la proteasa llamada trombina; posteriormente el factor XIII, que es activado por el calcio, la convierte en polímero de fibrina. La plasmina es la principal enzima que degrada la fibrina. Figura 1



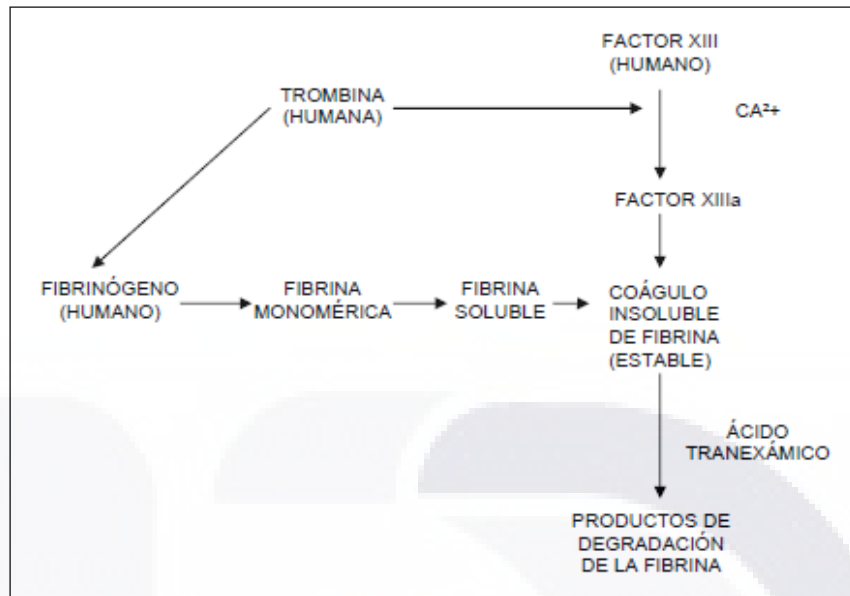


Figura 1. Nivel de acción de los adhesivos biológicos en la cascada de la coagulación.

El sistema de adhesión de fibrina inicia en la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. El fibrinógeno queda convertido en fibrina por la acción de la trombina. La fibrina así formada es entonces entrelazada por el factor XIII para crear una red mecánicamente estable, con buenas propiedades de adhesión. La aprotinina se agrega al adhesivo de fibrina para prevenir la fibrinólisis excesivamente rápida.

Los adhesivos biológicos se metabolizan de la misma forma que la fibrina endógena por fibrinólisis y fagocitosis. Únicamente se aplican en forma local y tienen un efecto inmediato.

Los sellos de fibrina a nivel de la anastomosis incrementan el plano de adherencia tisular disminuyendo así micro y macro hemorragia en la línea de sutura y acumulo de exudados. Reduce la respuesta inflamatoria y se aprecia mayor depósito de hidroxiprolina en las anastomosis tratadas con sellos de fibrina, lo que es un indicador de incremento en la cantidad de colágena y una cicatrización más efectiva. La matriz de fibrina permite la rápida migración leucocitaria y de fibroblastos, así como la

angiogénesis, acelerando el proceso de cicatrización, ya que prácticamente se alude la primera fase de la misma<sup>34, 48-50</sup>.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que el uso de adhesivos biológicos a base de fibrina, disminuyen el riesgo de fuga anastomótica e incluso que pueden prevenir la fuga causada a nivel experimental sin reparación mediante sutura<sup>98, 99, 100</sup>.

Existen en el mercado sustancias comercializadas como adhesivos biológicos tales como Tissucol®, Beriplast-P®, así como Coseal® como sellante sintético a base de colágeno, cada uno de ellos con constituyentes y método de aplicación similar. Tabla 2

TABLA 2. CONSTITUYENTES DE LOS SELLANTES.

CONSTITUYENTE (Concentración)	Tissucol®	Beriplast-P®	CoSeal®
Fibrinógeno (mg/ml)	75-115	65-115	40-60
Fibronectina (mg/ml)	4-118	6	0
Factor XIII (UI/ml)	20-100	0-80	0
Trombina (UI/ml)	400-600		800-1200
Aprotonina (KUI/ml)	2250-3750	0-3000	0
Ac. Tranexámico	0	0	No específico

Los cuatro elementos que conforman el sello de fibrina se describen a continuación.

1.- FIBRINOGENO. Es el principal componente estructural del sello, precursor de la fibrina, que junto con las plaquetas forman el coagulo. Es una proteína plasmática que tiene una concentración de 2 a 5 mg/ml con vida media de siete días, producido principalmente por el hepatocito y en forma secundaria por las plaquetas. Su peso molecular es de 340KD. La concentración máxima en sellos de fibrina manufacturados es de 120mg/ml. La concentración en productos de manufactura es, por lo tanto, mucho mayor que los niveles séricos, que su principal utilidad es como un potente agente hemostático.

2.- TROMBINA. Es una proteasa con un peso molecular de 39KD que enzimáticamente convierte al fibrinógeno en fibrina monomérica. Circula en sangre como factor II (protrombina) a una concentración de 0.15mg/ml. Esta protrombina se convierte a trombina en presencia del factor Xa y factor V, muy cerca del final de la cascada de coagulación. Su concentración en los diferentes adhesivos es de 400 a 1200U de acuerdo al tipo de sello y casa comercializadora. Esta concentración no guarda ninguna relación con las concentraciones de protrombina en suero. Las unidades expresan solamente la velocidad a la que se produce el coágulo estable de un sello de fibrina. Así, concentraciones de 50UI/ml de trombina inducen un coágulo estable de fibrina en 60 a 65 segundos. Una concentración de 500 UI en 8 a 9 segundos y una concentración de 1000UI en solo 3 a 4 segundos<sup>30-32</sup>.

3.- CALCIO. En su forma de cloruro convierte el factor XIII en factor XIIIa, el cual tiene como función primordial convertir los enlaces no covalentes de los monómeros de fibrina en enlaces covalentes y así transformarlos en polímeros de fibrina y formar una red tridimensional de esta última. La concentración en el adhesivo es de 0.04mmol/L.

4.- ÁCIDO TRANEXÁMICO. Tiene la capacidad de unirse competitivamente a los sitios de unión de este aminoácido de la molécula del plasminógeno y la plasmina sobre el fibrinógeno. Actúa como antifibrinolítico inhibiendo la conversión de plasminógeno en plasmina cuya función es degradar la fibrina. En condiciones fisiológicas y patológicas, la fibrinólisis afecta el aumento de la permeabilidad vascular, progresión, y recuperación de sangrados y otras reacciones biológicas inducidas por plasmina. El ácido tranexámico inhibe la plasmina ejerciendo de esta manera un efecto antihemorrágico<sup>32</sup>. La concentración del ácido en el adhesivo biológico es de 92mg/ml. Cuando se emplea como antihemorrágico la dosis recomendada es de 10mg/Kg/día, cuando se emplea en forma parenteral o endovenosa, su vida media es de 1 a 2 hr. Y 90% se excreta sin cambios por vía renal.

La mayor parte de las acciones adversas guardan relación estrecha con el uso endovenoso y las más comunes son trombosis, mionecrosis, reacciones cutáneas de hipersensibilidad y manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea.

El efecto adverso más serio informado con el empleo tópico del antifibrinolítico cuando está adicionada con un sello de fibrina son inflamación e irritación meníngea cuando se aplica directamente sobre meninges o masa encefálica, induciendo crisis convulsivas, por lo que no se recomienda el empleo de adhesivos biológicos que contienen este ácido en el sistema nervioso central<sup>33</sup>.

Los adhesivos biológicos reaparecieron desde el año de 1998 cuando fueron nuevamente aprobados por la Oficina de Drogas y Alimentos de los EUA. (Food and Drug Administration, FDA), aunque en Europa, la oficina equivalente mantuvo el registro de estos fármacos de manera constante en las últimas tres décadas<sup>32, 35</sup>.

### **PAPEL DE LA CICATRIZACIÓN.**

Los componentes de los sellos de fibrina son intrínsecos a la cascada normal de eventos de la hemostasia y remodelación de tejidos que ocurren en la reparación de la herida. La actividad de la fibrina es como un barredor hemostático, que permite adherencia a la superficie de los tejidos y células, y una plataforma para la migración de los fibroblastos<sup>32-34, 36-38</sup>.

Los sellos de fibrina incrementan el plano de adherencia tisular disminuyendo la micro y macro hemorragia en las líneas de sutura: El acumulo de exudados es disminuido en la respuesta inflamatoria. Se observa una mayor concentración de hidroxiprolina en las anastomosis tratadas con los sellos de fibrina, esto indica un aumento en la cantidad de colágeno y una cicatrización más efectiva. La matriz de la fibrina permite la rápida migración leucocitaria y de fibroblastos así como la angiogénesis lo que acelera el proceso de cicatrización; eliminando prácticamente la fase inflamatoria de la cicatrización<sup>32</sup>.

El papel del depósito de fibrina en la formación de tejido de granulación ha sido bien descrito, desde entonces se ha determinado que afectan la cantidad de tejido de granulación y fibroplasia, el exceso del sello puede favorecer la formación de tejido en exceso. La concentración de la fibrina también puede inhibir la migración normal de las células y retardar la cicatrización subsiguiente<sup>32-34</sup>.

### **APLICACIONES CLÍNICAS.**

Actualmente los sellos de fibrina se han difundido ampliamente en las diferentes áreas de la cirugía. Se ha utilizado para el cierre de perforaciones pépticas, microcirugía, cirugía cardiovascular, oftalmología y ortopedia, entre otras.

Otra de sus aplicaciones ha sido para fijar injertos en pacientes con quemaduras y los cuales pueden obtener varios beneficios, por ejemplo, elimina y reduce la necesidad de transfusión sanguínea, albumina y trombina bovina tópica; en el injerto reduce la infección, el rechazo y la retracción<sup>38</sup>.

Tabla No.3. Resumen de las aplicaciones de los adhesivos tisulares<sup>51, 52</sup>.

COMPOSICIÓN QUÍMICA	APLICACIONES EN CIRUGÍA
<b>SELLANTES DE FIBRINA</b>	Cirugía cardiovascular, como hemostático.
	Cirugía torácica, en el sellado de fugas de aire en operaciones de pulmón y fístulas broncopleurales.
	Cirugía de cabeza y cuello, para prevenir fugas linfáticas en la disección radical de cuello.
	Ortopedia, disminuye el sangrado en la intervenciones de rodilla.
	Cirugía plástica, en los quemados, permiten controlar el sangrado después del desbridamiento de tejidos y en la unión de colgajos de piel.
	Neurocirugía, cierre dural para prevenir fugas de líquido cerebroespinal.
	Traumas, hemostático en laceraciones hepato-esplénicas.
<b>GOMA DE GLUTARALDEHIDO</b>	En procedimientos cardiopulmonares, para sellar y dar resistencia en las paredes arteriales, y en la disección aórtica.
	Cierre de heridas traumáticas y en cirugía electiva.
	Cirugía máximo-facial y estética para el selle de heridas faciales.
<b>CIANOCRILATOS</b>	Cierre de heridas en ginecología y obstetricia.
	Estomatología y cirugía máximo-facial, en heridas bucales y tratamiento de la estomatitis aftosa.
	Tratamiento endoscópico de várices hemorrágicas en esófago, estómago y duodeno.
	Realización de injertos de piel, en pacientes con neoplasia.
<b>HIDROGELES</b>	Oftalmología, tratamiento de úlceras de la córnea.
	Prevención de fugas de aire en cirugía torácica.
<b>ADHESIVOS CON BASE DE COLAGENO</b>	Actúan en el proceso de cicatrización brindándole más fortaleza al coágulo en cirugía vascular.
	Prevención y tratamiento en la fugas de líquido cefalorraquídeo.



Un adhesivo es una sustancia o material que, aplicado sobre una superficie, establece una resistencia a su separación debido a la existencia de fuerzas de atracción entre las moléculas del adhesivo y las de la superficie.

Los adhesivos tisulares, son sustancias que polimerizas en contacto con los tejidos. Esta polimerización puede unir los tejidos, actuar como sellante para prevenir las fugas anastomóticas o ambas cosas<sup>51, 53, 54</sup>.

Los adhesivos titulares deben ser capaces de mantener los tejidos en el lugar, durante el tiempo necesario, para facilitar los procesos de cicatrización natural de las áreas cortadas o separadas. Lo óptimo sería que el adhesivo desapareciera, una vez cumplida su función, sin la persistencia de cuerpos extraños que entorpecieran la cicatrización u otros efectos adversos.

Las características ideales de los adhesivos tisulares quirúrgicos pueden resumirse en los tres aspectos siguientes:

- Buena fortaleza de enlace con los tejidos.
- Biocompatibilidad y seguridad.
- Biodegradabilidad.

Los adhesivos titulares basados en cianocrilato presentan las ventajas siguientes:

- Son 100 % reactivos y fáciles de aplicar
- Son estables cuando se almacenan a menos de 5 °C
- Forman enlaces muy fuertes con gran número de sustratos
- Presentan un curado rápido cuando se dispersan en películas finas.

Entre sus desventajas está el hecho de no admitir correcciones, por lo que se precisa de un cuidado extremo a la hora de realizar el afrontamiento de los tejidos para el sellado.

La utilización de los cianocrilatos (CA) como adhesivos titulares se reporta a partir de 1950 a base de cianocrilato de metilo. El adhesivo fue usado primeramente como sellante y hemostático de órganos cortados y más tarde sus usos se extendieron a la anastomosis sin sutura en el tracto digestivo y vascular, reforzamiento de aneurismas intracraneales, reposicionamiento de fracturas, como epitelio artificial de la córnea, etc.

Posteriormente, los estudios realizados indicaron que los CA de metilo y de etilo son rápidamente hidrolizados por el organismo, lo cual produce efectos adversos en el tejido circundante. Es por ello que se centró la atención en monómeros de cadenas más largas, como el 2-cianoacrilato de n-butilo y el 2-cianoacrilato de n-octilo, los cuales muestran una degradación más lenta y una despreciable histotoxicidad<sup>55-59</sup>.

Varios autores han demostrado el efecto antibacteriano de los adhesivos de cianocrilatos, particularmente contra organismos grampositivos, lo que puede resultar beneficioso en el tratamiento de heridas<sup>60, 61</sup>.

## **2.1 ADHESIVOS TISULARES EN ESTUDIO.**

### **a). COSEAL\***

CoSeal\* es un agente sellador hemostático, hidrogel sintético está indicado como sellador de líneas de sutura en cirugías cardiovascular y torácica, aunque no está del todo estudiada la utilidad en anastomosis intestinales, es aplicado en cirugía abdomino-pélvica para prevenir la formación o reducir la incidencia y la magnitud de adherencias post-quirúrgicas. Su composición a base de 2 glicoles de polietilenglicol (PEG) sintéticos, que son reconstituidos con una solución activadora fosfato de sodio y carbonato de sodio, y agua inyectable de 2 y/o 4 ml. Los PEG mezclados y las soluciones se unen en forma covalente a los tejidos y se entrecruzan entre sí para formar un sello continuo de hidrogel. CoSeal\* también se une mecánicamente a materiales de injerto sintéticos (DACRON, PTFE, GORE). Su principal uso en la reparación de la raíz aortica y cayado aórtico, endarterectomía carotidea, aneurismas, bypass aorto bifemoral, etc.

A la aplicación muestra un excelente sellado, fácil preparación, es biocompatible, se polimeriza en gel (no rígido) en 5 segundos, seca en 60 segundos, es transparente y se puede suturar, se absorbe en 30 días.

Los cianocrilatos son derivados del vinilo, que al contacto con el aire o líquidos corporales desarrollan polimerización aniónica, mutando enseguida su estado físico de líquido a sólido<sup>39</sup>. Han sido desarrollados como biomateriales con propiedad adhesiva tisular<sup>40</sup>. Inicialmente empleados como monómeros metil o isometil cianocrilato, la importante reacción tisular desencadenada, con fenómeno inflamatorio agudo y necrosis, restringió su empleo<sup>41</sup>. Nuevos derivados de cadenas más larga han mostrado ser bien tolerados por tejidos diversos<sup>42-44</sup>, y son utilizados en la actualidad en la práctica clínica<sup>43, 45-47</sup>.

#### **b). DERMABOND\***

El adhesivo tópico para la piel Dermabond\* es un adhesivo tópico estéril, líquido, que contiene una formulación monomérica (2-octil cianocrilato) y el colorante D & C violeta #2, se conoce que es de aplicación tópica solamente, para mantener cerrados los bordes fácilmente aproximables de la piel de heridas causadas por incisiones quirúrgicas, incluyendo punciones derivadas de cirugía mínimamente invasiva, y de laceraciones sencillas causadas por traumatismo, totalmente limpias.

Se suministra en un aplicador para un solo uso, envasado en un envase de burbuja. El aplicador consta de una ampolla de vidrio que se puede romper, contenida en un vial de plástico con punta aplicadora sujeta al mismo. Cuando se aplica a la piel, el adhesivo líquido es ligeramente más viscoso que el agua y se polimeriza en unos segundos. Los estudios han demostrado que después de la aplicación el adhesivo Dermabond\* actúa como barrera para evitar la infiltración microbiana en la herida que está cicatrizando. Al igual que con los adhesivos de fibrina, son pocos los estudios contundentes que apoyen su uso, por lo que la aplicación sigue siendo en animales de experimentación.

TABLA 4. CONSTITUYENTES DE LOS SELLANTE SINTETICOS.

	Histoacryl®	Dermabond®	Tisuacryl®
FORMULA	n-Butil-2 cianocrilato	2- octil-cianocrilato	2-Cianocrilato de n-butilo
PRESETACIÓN	Liquido azul o translucido en ampulas, biodegradable.	Liquido violeta # 2 en envase de burbuja. Biodegradable	Liquido color violeta de genciana en ampulas, biodegradable.
USOS COMUNES	Cierre de heridas cutáneas, esclerosis de varices esofágicas.	Cierre de heridas cutáneas, cierre de enterotomías en animales de experimentación.	Cierre de heridas cutáneas, faringoplastias, cierre de fístulas bronquiales por laparoscopia, hemostático en hígado y vaso en estudios experimentales.
FABRICANTE	B Braun®	Johnson&Johnson®	BIOMAT

\*Características y formulación de cada uno de los adhesivos y sus marcas registradas.

En México se tiene experiencia clínica con el uso de sellos de fibrina, Justo Janeiro y colaboradores los utilizaron en 24 pacientes con diversas patologías, (cierre de heridas y cierre de diferentes fístulas enterocutáneas) obteniendo resultados satisfactorios; sin embargo, no se utilizó en anastomosis colónica<sup>62-64</sup>. Una de las limitantes de este estudio fue la extracción de fibrinógeno humano a partir de plasma de banco de sangre y activación de este con trombina bovina<sup>63</sup>, del cual, por ser un activador de extracción animal, se han documentado una serie de efectos adversos graves cuando se utiliza en humanos, como formación de anticuerpos, reactividad cruzada con el factor V y alteraciones en los valores de laboratorio de pruebas de coagulación.

## 2.2 ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN LA LITERATURA.

Existen algunos estudios experimentales que no favorecen el uso de los sello de fibrina en lesiones inducidas por radiaciones, peritonitis, isquemia, uso de esteroides y quimioterapia, donde no se encontró ninguna utilidad de éstos midiendo seguridad de la anastomosis en contra de una presión de estallamiento y presencia de infección alrededor de la anastomosis colónica. El común denominados de todas las técnicas informadas fue el uso del sello a altas concentraciones (fibrinógeno de 120 a 1100mg/dL), aplicado alrededor de la línea de suturas con 12 puntos de material no absorbible en colon izquierdo de rata<sup>64-81</sup>.

Por otro lado, algunos estudios favorecen el uso de sellos de fibrina, que a diferencia de los modelos antes referidos, utilizaron más baja concentración de fibrinógeno (menos de 120mg/dL), con o sin aditivos como antibióticos<sup>49, 50, 62-79</sup>.

En la mayoría de los ensayos se utilizó fibrinógeno humano en roedores, atribuyendo la posible falla de las anastomosis por la diversidad de especies. En otros ensayos se ha demostrado que independientemente de que el fibrinógeno sea de extracción humana o de la propia especie en estudio no acarrea diferencias, ni afecta la respuesta en las variables dependientes, actividad fibroblástica, depósitos de hidroxiprolina, presencia de micro fugas, micro abscesos e incluso dehiscencia<sup>64, 72, 80</sup>.

Comercialmente el sello de fibrina se prepara con 60 a 120mg/dL de fibrinógeno, 400 a 1200 UI/ml de trombina y 40 mmol/L de cloruro de calcio, además del antifibrinolítico. El modificar las concentraciones de sus componentes tiene como consecuencia efectos distintos a los esperados normalmente, ya que puede ser más un sello adhesivo que hemostático y viceversa; por ejemplo, al aumentar la concentración de fibrinógeno se obtiene un mayor efecto hemostático que adhesivo<sup>81, 82</sup>. Byrne y colaboradores refieren que al modificar la concentración de fibrinógeno a 39 mg/dL se obtiene la concentración ideal para un máximo efecto de cicatrización de la herida y posiblemente de anastomosis intestinales<sup>83</sup>.

Se ha aprobado la fibrina humana en el cierre de anastomosis con diferentes suturas; como seda y ácido poliglicólico, encontrando que existe menor inflamación local<sup>82, 83</sup>, ausencia de reacción granulomatosa o de cuerpo extraño, poco o nulo edema local que mejora la cicatrización incluso en modelos con peritonitis, y al proporcionar antimetabólitos como 5-fluorouracilo, la fibrina protege la anastomosis, aumentando la angiogénesis y la actividad fibroblástica respecto a los controles<sup>84</sup> e incrementando la presión de estallamiento<sup>85</sup>.

En un estudio en el que se utilizó sello sintético (2-octil-cianocrilato), se demostró menor resistencia a la presión de estallamiento y mayor índice de rupturas a nivel de la anastomosis, considerando que este efecto se debió a la rápida polimerización del sello por su constitución química y su agresividad con las serosas, tanto física (aumento de la temperatura por la polimerización) como por toxicidad (por los radicales cianato residuales)<sup>74</sup>. En grupos con isquemia provocó lesión local y mayor número de adherencias por la respuesta inflamatoria tan agresiva. Lo anterior también lo observaron autores como Kanellos y col.<sup>74, 75</sup>, quienes utilizaron 2-octil-cianocrilato y encontraron más adherencias que en el grupo control, sin que hubiera significancia estadística. De la misma forma, y al igual que otros investigadores<sup>76, 77</sup>, no existieron diferencias en la presión de estallamiento ni en el proceso de cicatrización expresado por infiltración de células inflamatorias, neoangiogénesis, depósito de colágena o actividad fibroblástica ( $p = >0.05$ ).

Nursal y colaboradores también utilizaron este sello en anastomosis de alto riesgo al provocar isquemia a 1cm del sitio de la anastomosis<sup>78</sup>. Midieron la presión de estallamiento, y ésta resultó ser menor en los grupos a los que se administró cianocrilato. Cuando se utilizó hidroxiprolina no hubo diferencia entre el grupo de estudio y el control. Con este compuesto se presenta menor o nula toxicidad, ya que los monómeros polimerizan lentamente y eliminan residuos ciano-A. A diferencia de los derivados previos, el cianocrilato no ofrece ventajas en la fase temprana de cicatrización colónica en el grupo con y sin isquemia; en la fase tardía existe un retardo en la cicatrización probablemente por la reacción inflamatoria local intensa<sup>78</sup>. En cambio, se ha observado mayor flexibilidad, acción bacteriana y resistencia en su uso externo<sup>86-89</sup>.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Estudios como el de Noguera y col. En 1994, realizaron un diseño experimental en ratas mostrando el papel del adhesivo de fibrina Tissucol® en la formación de adherencias perianastomóticas en colon. Demostrando que utilizar Tissucol® en la anastomosis no interfiere en la localización de adherencias perianastomóticas.

En resultados preliminares en un ensayo clínico fase IV desarrollado por Lago Oliver J, et al, en el 2012 retoman el uso de adhesivos tisulares como fármacos en la línea de sutura, favoreciendo la cicatrización, este grupo español concluye que los adhesivos a base de fibrina son capaces de prevenir la fuga anastomótica en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo con una reducción de fuga del 61%, siendo recomendado su uso rutinario<sup>101</sup>.

Al respecto, el estudio de mayor peso estadístico y con resultados favorables hasta la actualidad es el ensayo clínico multicentrico italiano-francés, Silecchia sobre la prevención de fugas en la anastomosis gastro-yeyunal en cirugía bariátrica con el uso de adhesivos biológicos a base de fibrina<sup>102, 103</sup>.

Es cierto que no existen a la fecha estudios sustentables que apoyen el uso de adhesivos sintéticos en anastomosis del tracto digestivo, como lo es en el caso de los adhesivos biológicos. Se sabe que el uso de adhesivos sintéticos en tubo digestivo es prácticamente inaceptable por el alto riesgo de fuga en la anastomosis, por lo que continúa siendo de carácter experimental.

Es por lo anterior que se decide realizar este estudio experimental comparativo y demostrar la utilidad de los sellantes sintéticos como alternativa en la confección de anastomosis intestinales.



## 2.3 OBJETO DE ESTUDIO.

### CONEJOS DE ESPERIMENTACIÓN.

En un conejo adulto (4-4,5 kg) o sub adulto (2,5-3 kg), el tubo digestivo tiene una longitud total de 4,5-5 m. Después de un esófago corto, se encuentra el estómago, simple, que forma un depósito y que contiene aproximadamente 90-100 g de una mezcla de alimentos más o menos pastosa. El intestino delgado que le sigue mide alrededor de 3 m de longitud por un diámetro aproximado de 0,8-1cm. El contenido del mismo es líquido, sobre todo en la primera parte. Además es normal encontrar porciones de una decena de centímetros, vacíos de todo contenido. El intestino delgado desemboca en la base del ciego. Este segundo depósito mide aproximadamente 40-45 cm de longitud por un diámetro medio de 3-4 cm. Contiene 100-120 g de una pasta homogénea que tiene un contenido de materia seca (MS) del 22%. En su extremidad, el apéndice cecal (10-12 cm) tiene un diámetro más delgado. Su pared está constituida por un tejido linfoide. Muy cerca de su unión con el intestino delgado, es decir de la «entrada» del ciego, se encuentra el inicio del colon, es decir la «salida» del ciego. De hecho, el ciego aparece como un callejón sin salida ramificado en divertículos sobre el eje intestino delgado - colon (Figura 2). Los estudios de fisiología muestran que este callejón, que sirve de depósito, es un lugar de paso obligado; el contenido circula desde la base hacia la punta pasando por el centro del ciego, y a continuación vuelve hacia la base, a lo largo de la pared. Después del ciego se encuentra el colon de cerca de 1,5 m; plisado y ondulado cerca de 50 cm (colon proximal) y liso en su parte terminal (colon distal).

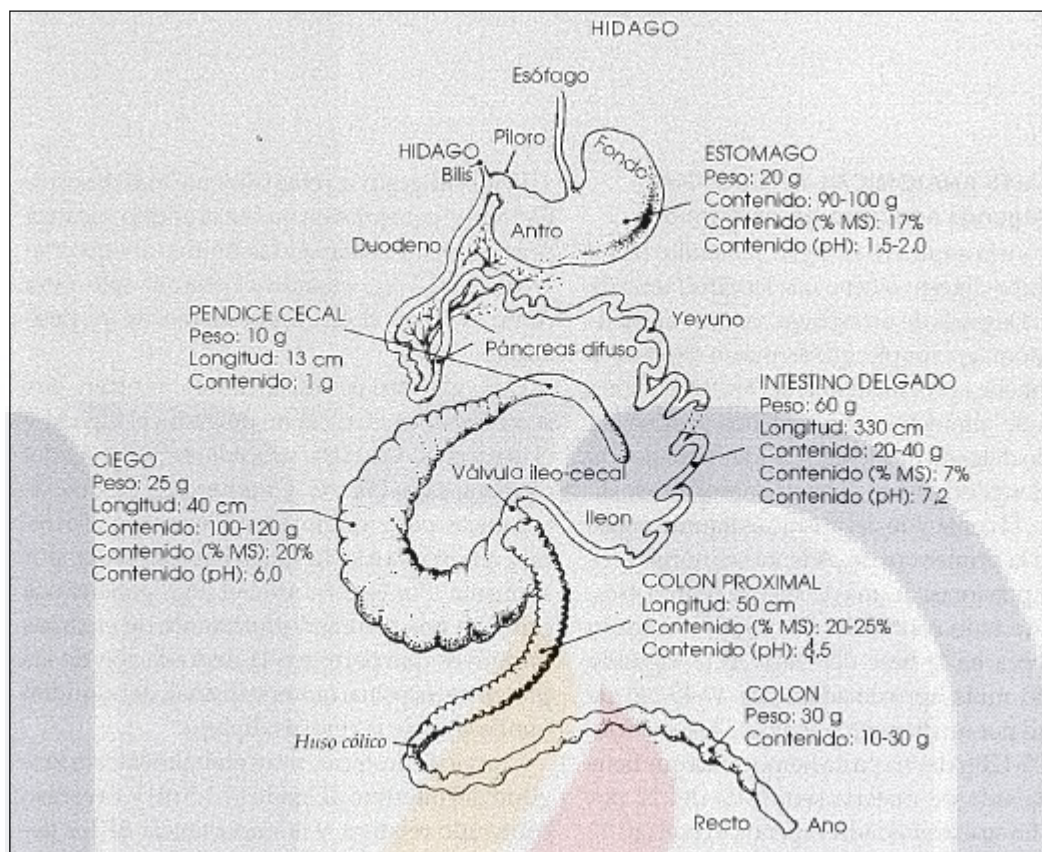


Figura No. 2. Esquema del aparato digestivo del conejo.



Figura No.3. Anatomía digestiva en cadáver de conejo.

El tubo digestivo, relativamente más desarrollado en el conejo joven que en el adulto, alcanza prácticamente su tamaño definitivo en un conejo de 2,5-2,7 kg, cuando el animal sólo pesa como máximo el 60-70 por ciento de su peso adulto. Dos glándulas importantes vierten sus secreciones en el intestino delgado: el hígado y el páncreas. La bilis, procedente del hígado, contiene sales biliares y numerosas sustancias orgánicas pero ninguna enzima: es una secreción que ayuda a la digestión pero sin actuar por sí misma. Por el contrario, el jugo pancreático contiene una cantidad importante de enzimas digestivas que permiten la degradación de las proteínas (tripsina, quimotripsina), del almidón (amilasa) y de las grasas (lipasa).

Conviene destacar, muy globalmente, la longitud del intestino delgado (3-3,5 m) y su escaso contenido relativo, y la importancia de los depósitos, estómago y ciego; el 70-80 por ciento del contenido seco total del tubo digestivo está concentrado efectivamente en estos dos segmentos. Por último, la proporción de agua del contenido puede variar muy sensiblemente de un segmento al otro, como consecuencia de las secreciones del organismo así como de la absorción de agua.

### **TRÁNSITO DIGESTIVO Y CECOTROFIA**

Las partículas alimenticias consumidas por el conejo llegan rápidamente al estómago. Encuentran allí un medio muy ácido y permanecen en él algunas horas (de tres a seis, aproximadamente), pero sufren pocas transformaciones químicas. En efecto, se produce una fuerte acidificación que provoca la solubilización de numerosas sustancias, como también el inicio de la hidrólisis de proteínas por acción de la pepsina.

El contenido del estómago se inyecta progresivamente en el intestino delgado mediante pequeñas descargas merced a las poderosas contracciones estomacales. Desde su entrada en el intestino delgado, el contenido se diluye por el aflujo de bilis, por las primeras secreciones intestinales y finalmente por el jugo pancreático. Bajo la acción de las enzimas contenidas en estas dos últimas secreciones, los elementos fácilmente degradables quedan liberados, franquean la pared intestinal y se reparten por la sangre en dirección a las células del organismo. Las partículas no degradadas, después de una permanencia total aproximada de 90 minutos en el intestino delgado, entran en el ciego. Tienen que permanecer necesariamente allí un determinado tiempo (de 2 a 12 horas).

Durante este periodo son atacadas por las enzimas de las bacterias que viven en el ciego. Los elementos que se degradan por esta nueva forma de ataque (ácidos grasos volátiles principalmente) quedan liberados y a su vez franquean la pared del tubo digestivo y se introducen en la sangre. El contenido del ciego es evacuado hacia el colon. Aproximadamente la mitad, está formada por partículas alimenticias grandes y pequeñas que no han sido degradadas anteriormente, y la otra mitad, por el cuerpo de las bacterias que se han desarrollado en el ciego a expensas de los elementos que llegan del intestino delgado.

Hasta esa fase, el funcionamiento del tubo digestivo del conejo no difiere del de los demás monogástricos. En cambio, su originalidad reside en el funcionamiento dual del colon proximal.

En efecto, si el contenido cecal penetra en el colon durante las primeras horas de la mañana sufre pocas transformaciones bioquímicas en el interior de éste. La pared cólica segrega una mucosidad que envuelve progresivamente las bolas que se han formado por efecto de las contracciones de la pared. Dichas bolas se encuentran reunidas en racimos alargados, se les llama cecotrófias. En cambio, si el contenido cecal se introduce en el colon en otro momento del día, sufre otro tipo de modificaciones. Es decir, se observan en el colon contracciones sucesivas de sentido alterno; unas tienden a evacuar normalmente el contenido, y las otras, por el contrario, a empujarla hacia el ciego. A causa de la diferencia de potencia y de velocidad de desplazamiento de dichas contracciones, el contenido es en cierta forma exprimido como una esponja que se aprieta. La parte líquida, que agrupa las sustancias solubles y las partículas pequeñas (menores de 0,1 mm), es empujada, en su mayor parte, hacia el ciego, mientras que la parte sólida, que contiene sobre todo las partículas grandes (de más de 0,3 mm), forma las cecotrófias duras que serán evacuadas en las camas. Merced a ese funcionamiento dual, el colon fabrica dos tipos de cecotrófias: las duras y las blandas. Si bien las cecotrófias duras son evacuadas en las camas, por el contrario, las cecotrofias blandas las recupera el animal al echarlas por el ano. Para ello, en ese momento el conejo se vuelve hacia atrás, aspira las cecotrófias blandas cuando salen del ano y se las traga sin masticar. Por eso, y sin ningún inconveniente, el conejo puede practicar la recuperación de las cecotrofias incluso si se encuentra sobre tela metálica. Al final de la mañana, se las encuentra en gran número en el estómago donde pueden representar hasta las tres cuartas partes de su contenido. A partir de ese momento, el contenido de las cecotrofias sigue una digestión idéntica a la del resto de los alimentos. Teniendo en cuenta las partes recicladas, una, dos, tres o incluso cuatro veces, y la naturaleza de los alimentos, el tránsito digestivo del conejo dura de 18 a 30 horas aproximadamente (20 horas de promedio).



Conviene recordar que la mitad del contenido de las cecotrofas está constituido por los residuos alimenticios no degradados totalmente, así como por los restos de las secreciones del tubo digestivo; aproximadamente la otra mitad se compone de cuerpos bacterianos. Estos últimos representan una apreciable aportación de proteínas de buen valor biológico, así como de vitaminas hidrosolubles.

Temperatura corporal, C°	38,5 - 40
Respiración / minuto	30 - 60
Volumen de aire / minuto litros	0,37 - 1,14
Consumo oxígeno, ml/g y hora	0,47 - 0,85
Pulsaciones / minuto	130 - 325
Volumen de sangre, ml/Kg	57 - 65
Presión sanguínea, mmHg	90 130 / 60 - 90

Tabla No. 5. Constantes fisiológicas del conejo adulto.

### 3.- JUSTIFICACIÓN.

Con el uso actual de adhesivos tisulares en diferentes ámbitos de la cirugía, surge la inquietud de demostrar si estos agentes sintéticos ofrecen iguales o mayores ventajas técnicas y mejoras en la cicatrización a nivel de la anastomosis intestinal en conejos de experimentación.





#### **4.- HIPÓTESIS DE ESTUDIO.**

El uso de adhesivos sintéticos como medio de unión en las anastomosis intestinales colónicas mejora la cicatrización y evitan la dehiscencia de la anastomosis intestinal por lo que su utilidad es segura.

##### **a). HIPOTESIS NULA (Ho).**

No son seguros los adhesivos sintéticos aplicados como medio de unión en anastomosis intestinales colónicas en conejos Rex de experimentación.

##### **b). HIPOTESIS ALTERNA (Ha).**

Los adhesivos sintéticos son seguros aplicados como medio de unión en las anastomosis intestinales colónicas en conejos Rex de experimentación.

## **5.- OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar la eficacia de los adhesivos sintéticos como medio de unión en anastomosis intestinales, eliminando el uso de materiales de sutura, en animales de experimentación (conejo Rex).

## **6.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- a). Valorar el grado de cicatrización en etapas tempranas en los tres grupos de estudio, valorando: La cantidad de fibrina, la fibrosis y la respuesta inflamatoria local.
- b). Demostrar la seguridad del uso de adhesivos en las anastomosis intestinales, y reportar las complicaciones como dehiscencia de la anastomosis, necrosis, adherencias y abscesos perianastomóticos.
- c). Determinar las ventajas técnicas respecto al tiempo quirúrgico empleado por grupo de estudio.

## 7.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es seguro el uso de adhesivos sintéticos como medio de unión en las anastomosis intestinales colónicas?

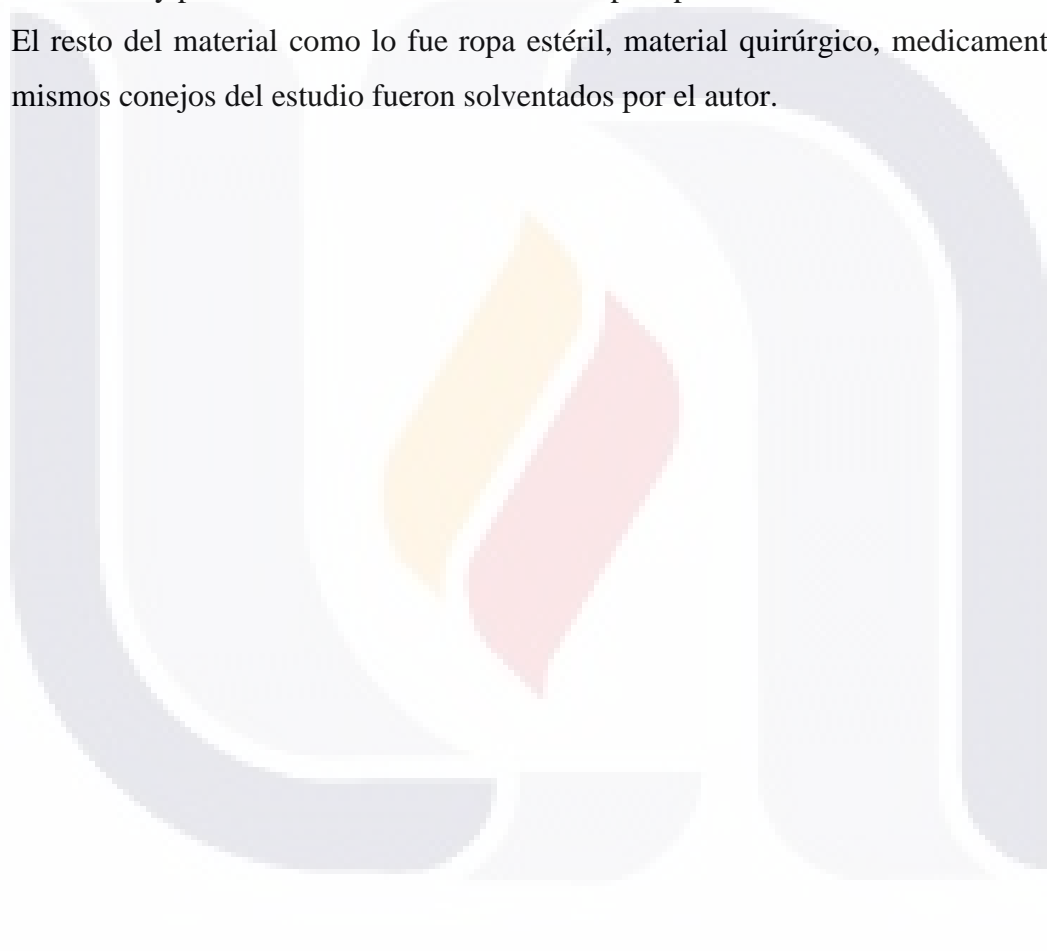
¿El uso de adhesivos sintéticos podría sustituir el material de sutura en la anastomosis intestinal de colon?



## **8.- RECURSOS Y LOGÍSTICA.**

Contamos con el apoyo de la empresa Baxter\* quien proporcionó el sellante sintético CoSeal\*, para el grupo C en estudio, así como el grupo de Johnson & Johnson quien proporcionó el sellante tisular Dermabond\* para el grupo B en estudio. Se utilizó material de sutura de ETHICON\* para el grupo control, prolene 6/0 doble armada punta atraumática para la anastomosis intestinal de colon, Vicryl\* 4/0 para el cierre de la pared abdominal y por ultimo Prolene\* cuticular 3/0 para piel.

El resto del material como lo fue ropa estéril, material quirúrgico, medicamentos y los mismos conejos del estudio fueron solventados por el autor.



## **9.- METODOLOGÍA DE ESTUDIO.**

### **a). TIPO DE ESTUDIO**

-Estudio experimental en modelo animal, conejo Rex.

-Estudio prospectivo, comparativo, transversal.

### **b). CARACTERÍSTICAS DEL UNIVERSO.**

Universo: Se utilizaron 30 conejos hembra tipo Rex, distribuidos en 3 grupos de manera aleatorizada, tratados de acuerdo a la norma oficial mexicana nom-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Se adaptó un espacio físico de un domicilio como área de trabajo para el procedimiento quirúrgico.

Todos los conejos fueron operados por el mismo cirujano.

### **c). CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Conejos hembra clínicamente sanos, sin ningún tipo de manejo experimental previo, mantenidos en condiciones de biotério.

### **d). CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Conejos clínicamente enfermos.

Muerte del conejo durante el perioperatorio.

Complicaciones propias del procedimiento anestésico o quirúrgico que dificultaran la evaluación de las variables a estudiar.

### e). CRITERIOS DE SALIDA Y FINALIZACIÓN.

La detección de fuga en cualquier momento del seguimiento posquirúrgico, manifestada por datos clínicos de sepsis abdominal se consideró criterio de salida y finalización del estudio.

### f). DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS.

1.) Primer grupo: Grupo A o grupo control, 10 conejos sometidos a sección intestinal total de colon y anastomosis intestinal con material de sutura prolene 6-0s, puntos separados, sin adhesivo.

2) Segundo grupo: Grupo B, grupo en estudio, 10 conejos sometidos a sección intestinal total de colon y anastomosis intestinal aplicando adhesivo sintético (2 octil - cianocrilato) Dermabond\*, con dos puntos cardinales de fijación con prolene 6-0s.

3) Tercer grupo: Grupo C, grupo en estudio, 10 conejos sometidos a sección intestinal total de colon y anastomosis intestinal aplicando adhesivo sintético (CoSeal\*), con dos puntos cardinales de fijación con prolene 6-0s.

### g) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Calculo del tamaño de la muestra para obtener grupos representativos en nuestro universo, se utilizó la siguiente formula.

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

$$n = \frac{30 \cdot 0.5^2 \cdot 1.96^2}{0.05^2(30-1) + 0.5^2 \cdot 1.96^2}$$

$$n = \frac{30 \cdot 0.25 \cdot 3.8}{0.0025(29) + 0.25 \cdot 3.8} = 28.5$$

$$n = \frac{30 \cdot 0.25 \cdot 3.8}{0.0025(29) + 0.25 \cdot 3.8} = 28.5$$

$$n = \frac{30 \cdot 0.25 \cdot 3.8}{0.0025(29) + 0.25 \cdot 3.8} = 28.5$$

$$n = 27.9$$

En cada uno de los tres grupos homogéneos de conejos, lo que los hace comparables, se analizaron:

#### **h). VARIABLES INDEPENDIENTES.**

1.- **ANASTOMOSIS CON SUTURA.** Se confeccionó una anastomosis a nivel de colon transversal con 12 puntos discontinuos en toda la circunferencia de la anastomosis, sin aplicar sellante tisular.

2.- **ANASTOMOSIS CON ADHESIVO TISULAR USO TÓPICO DERMABOND\*.** Se confeccionó una anastomosis a nivel de colon transversal con dos puntos cardinales con Prolene 6/0 y adhesivo tisular tópico Dermabond\* en toda la circunferencia de la anastomosis.

3.- **ANASTOMOSIS CON ADHESIVO TISULAR VASCULAR COSEAL\*.** Se confeccionó una anastomosis a nivel de colon transversal con dos puntos cardinales con Prolene 6/0 y adhesivo tisular vascular CoSeal\* en toda la circunferencia de la anastomosis.

#### **i). VARIABLES DEPENDIENTES**

1.- **PRESIÓN DE ESTALLAMIENTO.** En la reintervención de cada animal, se realizó la sección intestinal a dos centímetros distales y dos proximales del sitio de la anastomosis, ligando con seda un extremo del segmento intestinal el otro extremo se colocó catéter conectado a jeringa de 20cc por donde se insufló aire para medir la presión de estallamiento a nivel de la anastomosis en centímetros de agua.



2.- **ACTIVIDAD CICATRIZAL.** Se realizó el análisis de aquellos factores que intervienen en el proceso cicatrizal, tales como producción de fibrina, fibrosis, infiltración de polimorfonucleares como mediadores de la fase aguda, infiltración de linfocitos como mediadores de fase crónica e infiltración por mononucleares.

3.- **PRESENCIA DE COMPLICACIONES.** Se analizaron las complicaciones macroscópicas como dehiscencia total o parcial de la anastomosis, necrosis de la anastomosis, adherencias y abscesos perianastomóticos.

4.- **DURACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.** Se tomó el tiempo transcurrido entre el inicio de la anastomosis hasta su término en cada uno de los grupos.

### **9.1 ESPECIFICACIONES TÉCNICAS.**

Cada uno de los grupos que previamente se aleatorizaron se mantuvieron en condiciones de biotério, se les alimento con conejina y agua purificada en proporciones iguales a libre demanda.

Cada conejo fue operado con 12 horas de ayuno respetando el tiempo de ayuno para líquidos en estos animales.

Se administró una hora antes de la intervención quirúrgica una dosis profiláctica de antibiótico Enrofloxacin, (Floxi-Jet\* 5%) calculado de forma individual a 1ml por cada 5 kg de peso corporal vía intramuscular, en cada uno de los conejos en estudio.

En el posquirúrgico se inicio dieta con líquidos a las 12 horas, y dieta normal con conejina 8 horas después de haber tolerado los líquidos.

Al quinto día fueron sometidos a nueva laparotomía para valorar macroscópicamente las condiciones de la cavidad abdominal y el sitio de la anastomosis, reportando en cada uno de los grupos los resultados obtenidos.

En el segmento intestinal seccionado se insufló aire intraluminal para valorar la resistencia de las anastomosis y la presión de estallamiento midiéndola en cm de agua. Se realizó examen histopatológico del segmento anastomosado en todos los grupos, valorando el tejido de cicatrización a este nivel.

Los animales se sacrificaron al término de la segunda intervención quirúrgica, bajo efecto anestésico profundo se inyectó una dosis letal de pentobarbital intracardiaco a dosis de 50mg/kg de peso de manera estandarizada para cada conejo, corroborando el cese de la actividad cardíaca.

## **9.2 DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS.**

### **TÉCNICA ANESTÉSICA.**

En cada uno de los grupos en la primera cirugía como en la reintervención se pre medicó al animal con Xilacina al 10% vía intramuscular una dosis de 1m/100kg de peso, estandarizado para cada grupo como sedante y analgésico.

Se administro anestesia local con lidocaína al 2% sobre línea media abdominal en todo el trayecto de la incisión de la laparotomía, aproximadamente 1ml en cada conejo.

Una vez bajo los efectos de sedación se administró anestesia general con Pentobarbital por vía endovenosa en vena auricular a una dosis de 1ml/2.5kg de peso.

Pentobarbital sódico..... 0,063g. Vehículo c.b.p..... 1ml.  Presentación 100ml.	Anestésico general, a dosis baja actúa como sedante e hipnótico en pequeñas especies.	Caninos y felinos: Para anestesia, quirúrgica aplicar 1ml/2.5kg de peso, como eutanásico 50-60mg/kg de peso. Vía de administración intravenosa lenta o intraperitoneal.	Vigilar los reflejos, frecuencia cardiaca y respiratoria. En caso de sobredosis, ventilar y administrar un analéptico respiratorio. Producto de uso exclusivo en medicina veterinaria. No se deje al alcance de los niños.
Clorhidrato de xilacina..... 100mg. Vehículo c.b.p.....1ml.  Presentación 50ml.	Esta indicado para sedar equinos y facilitar su manejo. Es utilizado en intervenciones quirúrgicas para sedación y como preanestésico.	ANESTÉSICO. 1ml/100kg de peso vía endovenosa. 1.1-2.2ml/100kg de peso por vía intramuscular.  SEDANTE Y ANALGÉSICO. 0.3ml/100kg de peso vía endovenosa. 0.5ml/100kg de peso por vía intramuscular.	No usar este producto 3 días antes del sacrificio de los animales destinados al consumo humano. No utilizar la leche de los animales tratados hasta 3 días después de la última aplicación. No se recomienda su uso en hembras en el último mes de gestación. Producto de uso exclusivo veterinario. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere recta médica.

Tabla No.6. Anestésicos empleados, indicaciones, dosis y precauciones.



Fotografía 1. Mesa de procedimientos quirúrgicos y material.

## TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Se realizó la intervención por el mismo cirujano con técnica estandarizada para cada grupo.

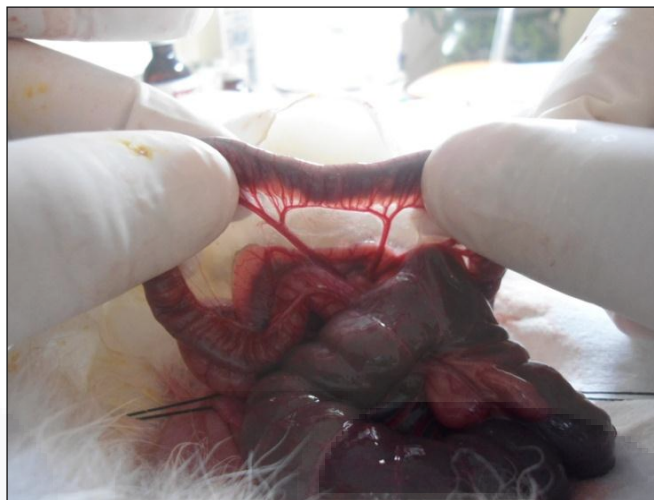
Bajo anestesia general se colocó el conejo en tabla de operación, se realizó sujeción de las cuatro extremidades, se realizó asepsia y antisepsia abdominal con yodopovidona, se colocó campo estéril y sobre la línea media se realizó incisión de 6 cm a 8 cm aproximadamente, separando la pared abdominal con puntos de fijación con seda 2/0, se eviscera en su totalidad hasta identificar colon, se realiza ventana a través del mesenterio, se procede a realizar sección intestinal total, se aísla con apósitos el área a trabajar, se extrae material intestinal de ambos segmentos tanto proximal como distal, se introduce pasta tipo macarrón para alinear los segmentos y facilitar la anastomosis a manera de tutor.

Al termino de cada anastomosis por grupo se cierra pared abdominal con material absorbible Vicryl\* 4/0, y piel con punto subdérmico con Prolene\* cuticular 3/0.

En cada uno de los grupos se realizaron los mismos pasos con excepción del tipo de anastomosis la cual a continuación se describe.



Fotografía 2. Incisión en línea media.



Fotografía 3. Evisceración, mesocolon transverso.



Fotografía 4. Sección intestinal de colon transverso, introducción del tutor intestinal.





Fotografía 5. Sección intestinal alineada, preparación de la anastomosis termino terminal.

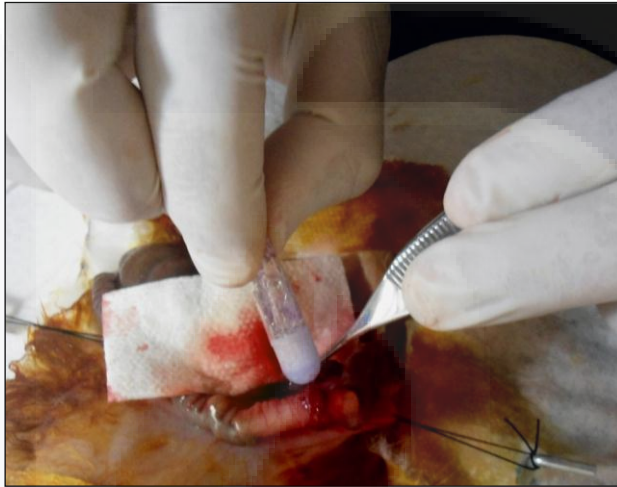
**DESCRIPCIÓN DE LAS ANASTOMOSIS.**

En el grupo A o grupo de sutura convencional, se colocaron dos puntos con Prolene 6/0 como referencias o puntos cardinales, y se realizó anastomosis intestinal termino terminar mediante 12 puntos interrumpidos en un solo plano con Prolene 6-0 cada punto equidistante a 1mm aproximadamente.



Fotografía 6. Anastomosis intestinal termino terminal, puntos separados.

En el grupo B o grupo Dermabond\*, se colocaron dos puntos de Prolene\* 6/0 como referencias o puntos cardinales, se realizó anastomosis termino terminal uniendo la anastomosis con el sellante tisular Dermabond\* sobre toda la circunferencia de la anastomosis, dejando secar el adhesivo durante 30 segundo tal y como lo indica el fabricante.



Fotografía 7. Anastomosis intestinal termino terminal con sellante Dermabond\*.



En el grupo C o grupo CoSeal\*, se colocaron dos puntos de Prolene\* 6/0 como referencia o puntos cardinales, se realizó anastomosis termino terminal uniendo la anastomosis con el sellante sintético CoSeal\*, sobre toda la circunferencia de la anastomosis, dejando secar el adhesivo durante 60 segundos tal y como lo indica el fabricante.



Fotografía 8. Anastomosis intestinal termino terminal con adhesivo tisular Coseal\*.

En la reintervención después de hacer el análisis macroscópico y reportar los hallazgos quirúrgicos, se realizó sección intestinal del segmento anastomosado aproximadamente 2cm proximales y 2cm distales de la línea de anastomosis, para el análisis histopatológico.



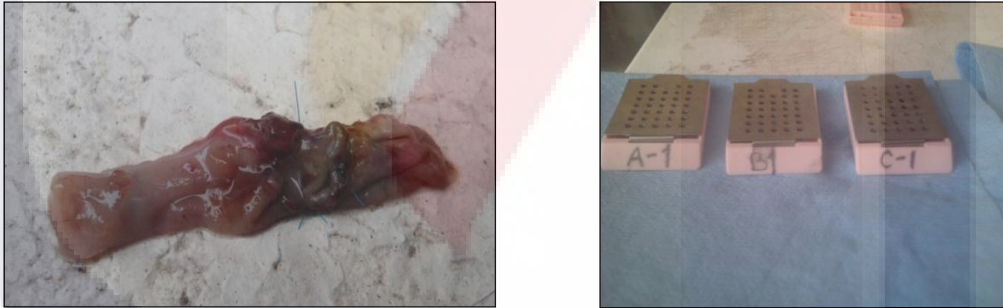
Fotografía 9. Dehiscencia de la anastomosis en el grupo de Dermabond\*.



Fotografía 10 y 11. *Second look*, sepsis abdominal por dehiscencia en el grupo Coseal\*.

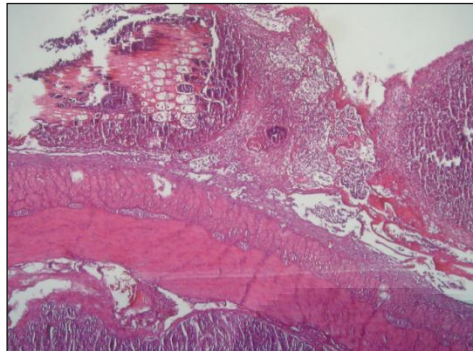
## TÉCNICA DE HISTOLOGÍA

Una vez tomada el segmento intestinal a analizar, mediante inmersión se incluyó en formalina neutra al 10% para el análisis microscópico. Se realizaron dos tinciones por muestra una para infiltrado inflamatorio con hematoxilina y eosina de Harris y otra para revisión de fibrina y fibroblastos con tricrómica de Masson. Utilizando la escala ordinal de Ehrlich y Hunt Modificada por Phillips<sup>66</sup>, se clasificó la cicatrización según su contenido en leve, moderado e intenso, este último con >50% de fibroblastos en el corte analizado, y la presencia de < 10% de células inflamatorias. Al quinto día de la intervención se busco mayor presencia de fibroblastos, que nos darán colágena madura, y por ende una cicatrización adecuada.

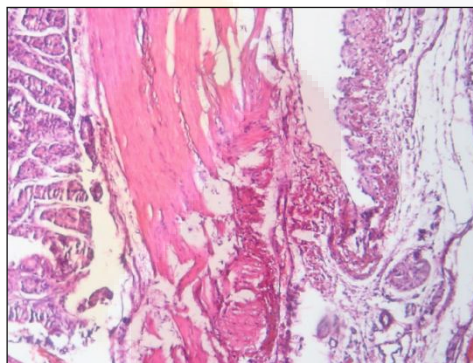


Fotografía 12 y 13. Segmento intestinal corte y preparación para el análisis.

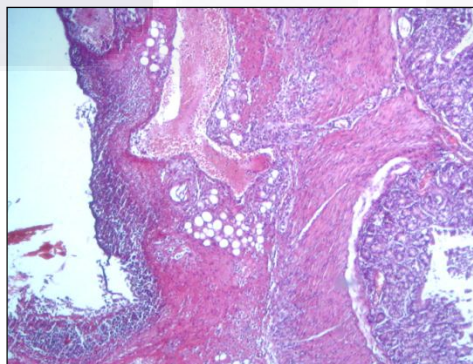
**MICROSCOPIA DE LUZ.**



Fotografía 14. Fotomicrografía 5x h&e. Pared intestinal con inflamación aguda y crónica leve en la serosa, grupo sutura.



Fotografía 15. Fotomicrografía 5x h&e. Pared intestinal con inflamación aguda y crónica intensa en la serosa grupo Dermabond\*.



Fotografía 16. Fotomicrografía 5x h&e. Pared intestinal con inflamación aguda y crónica moderada en la serosa, grupo Coseal\*.

## **11.- ASPECTOS ÉTICOS.**

Los conejos utilizados como modelo experimental se manejaron de acuerdo a las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 con cada una de las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, que a la fecha continúan vigentes.

El objetivo ético principal, inducir de manera humanitaria la muerte de los animales (eutanasia), empleados en la investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, con el propósito de eliminar o disminuir al mínimo el dolor y el estrés previo y durante el procedimiento.

Para lograrlo cualquier técnica aplicada debe causar en el animal: rápida inconsciencia, paro cardíaco y/o respiratorio y pérdida de la función cerebral.

Además, debe reducir al mínimo la perturbación emocional, la incomodidad y/o el sufrimiento experimentado por la persona que lleve a cabo el procedimiento.

## **12.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con los grupos en estudio se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 18.0, y se efectuó un análisis descriptivo en cada una de las variables estudiadas.

En la estadística descriptiva para las variables cuantitativas siendo grupos de distribución libre se utilizó mediana y rangos.

Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.

Para la estadística inferencial y el análisis comparativo utilizamos  $X^2$  para variables dicotómicas, y KRUSKAL WALLIS para tres o más grupos, considerando un valor significativo para  $p = <0.05$ .

### 13.- RESULTADOS

De manera aleatorizada se distribuyeron tres grupos de diez conejos hembra cada uno, todos bajo condiciones de biotério.

Gracias a esta distribución es que los grupos de manera independiente se hacen comparables.

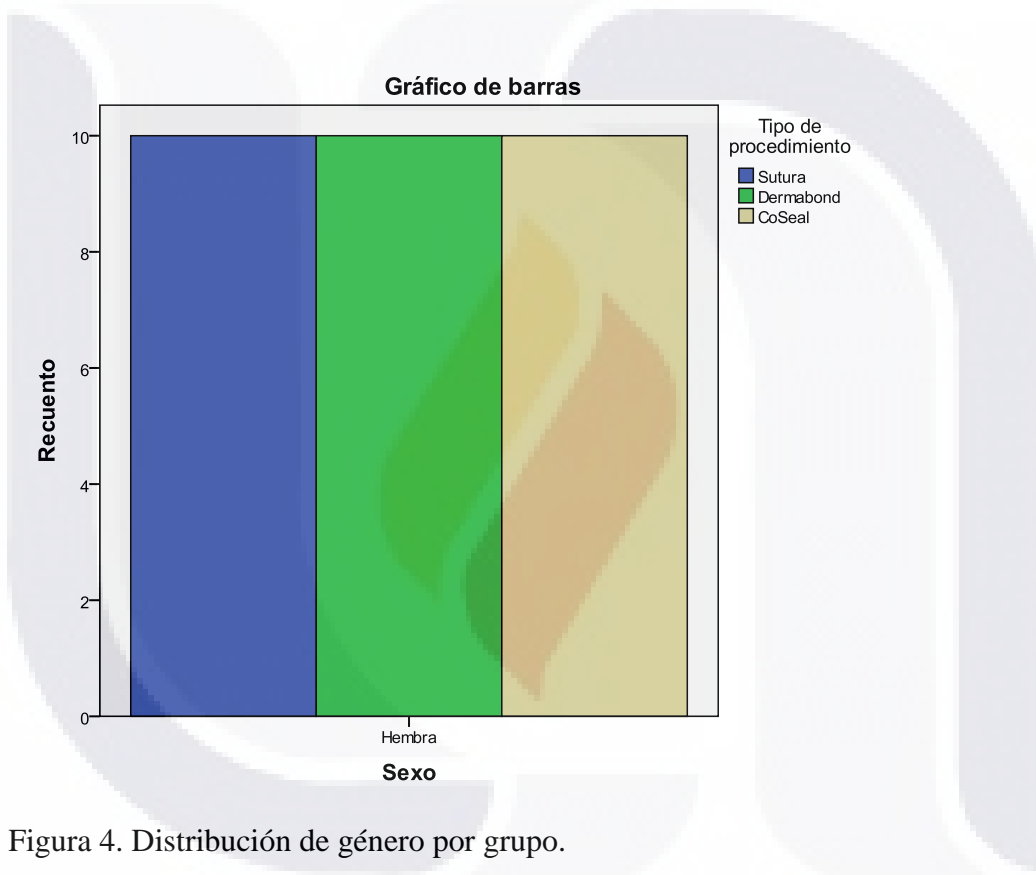


Figura 4. Distribución de género por grupo.

El presente estudio sólo incluyó conejos hembra como lo muestra la figura No. 4



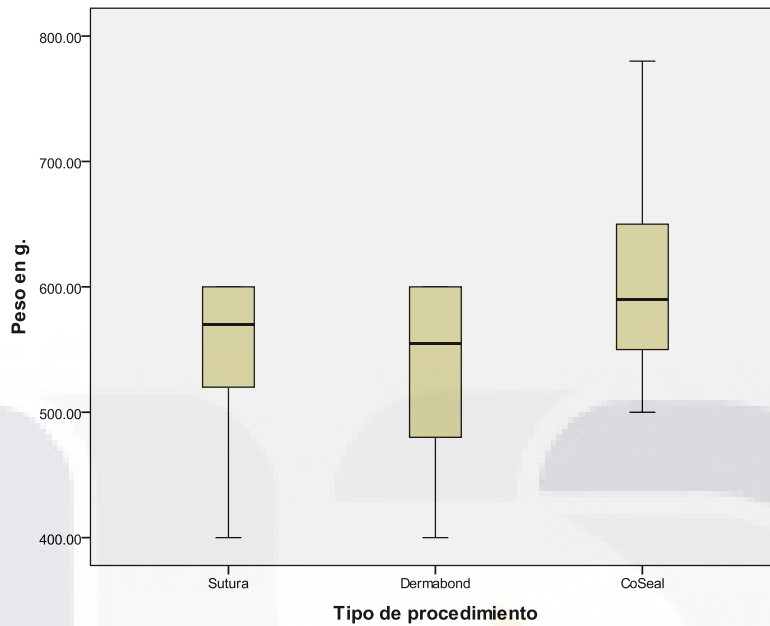


Figura 5. Comparación entre el peso por grupo con mediana y rangos.

En la figura No.5 se grafica el peso por grupo, en el grupo A o grupo control una mediana (M) de 570gr, con rangos (R) desde 400 a 600gr. El grupo B o Dermabond\* con una M=555gr, y R entre 400 y 600. Y el grupo C con una M=590gr, con R entre 500 y 780. El valor de  $p=0.87$ , esto nos indica que no hay diferencia significativa con relación al peso entre los grupos.

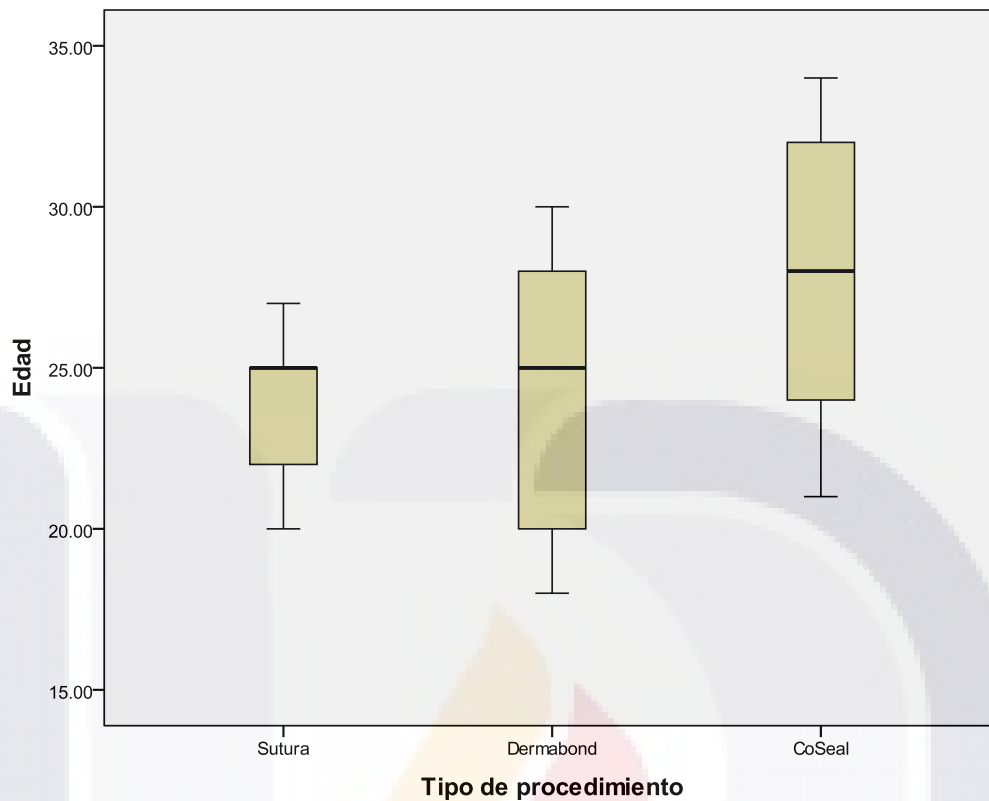


Figura 6. Comparación entre la edad por grupo con M y R.

Se muestra en la figura No.6, las medias de edad en días, grupo control M= 25 días, con R entre 20 y 27días. Grupo B o Dermabond\*, M=25 días, con R= entre 18 y 30. Grupo C o Coseal\*, con M=28 días, y R entre 21 y 34gr, con una p=0.7 sin haber significancia estadística para la edad por grupo.



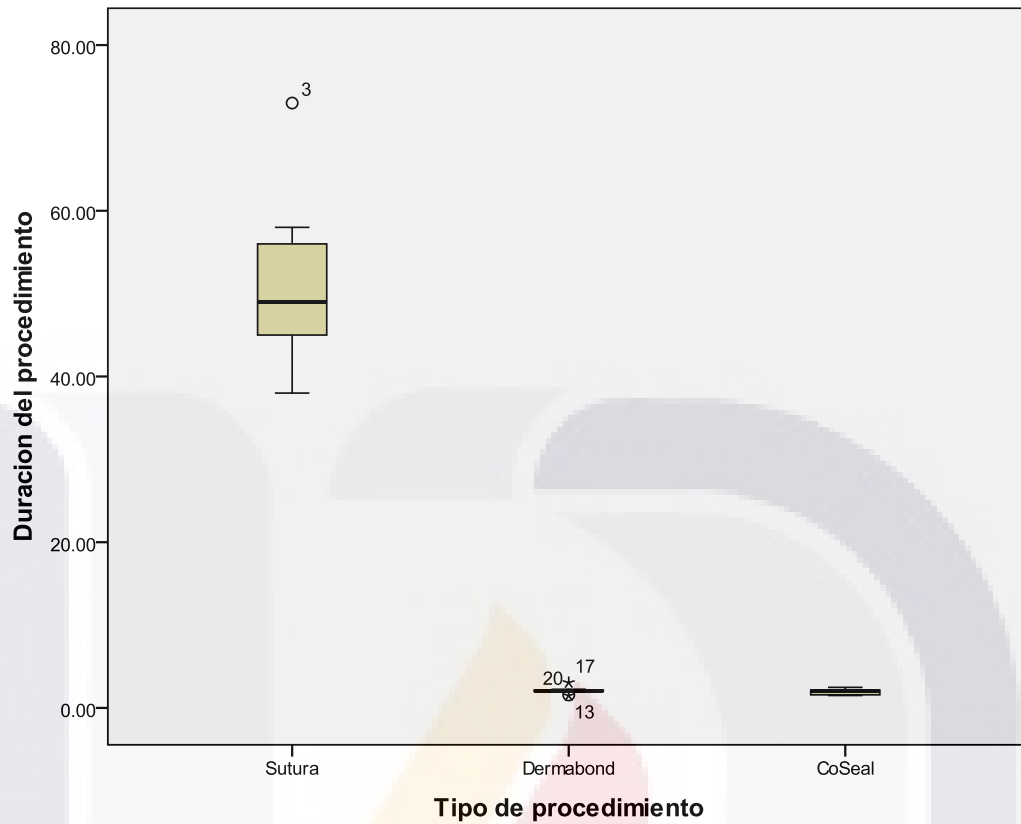


Figura 7. Tiempo de duración de la anastomosis por grupo en minutos.

Se muestra en la figura No. 7, la duración de la anastomosis en minutos por grupo. Grupo A o control, una M= 49 min, y R= entre 38 y 73 min. Grupo B o Dermabond\* una M= 2.05, con un R entre 1.48 y 3.05 minutos. El grupo C o Coseal\*, una M= 2.09, con un R entre 1.5 y 2.48 minutos, con una  $p = <0.001$  siendo la duración del tiempo quirúrgico significativo para los grupos en estudio.

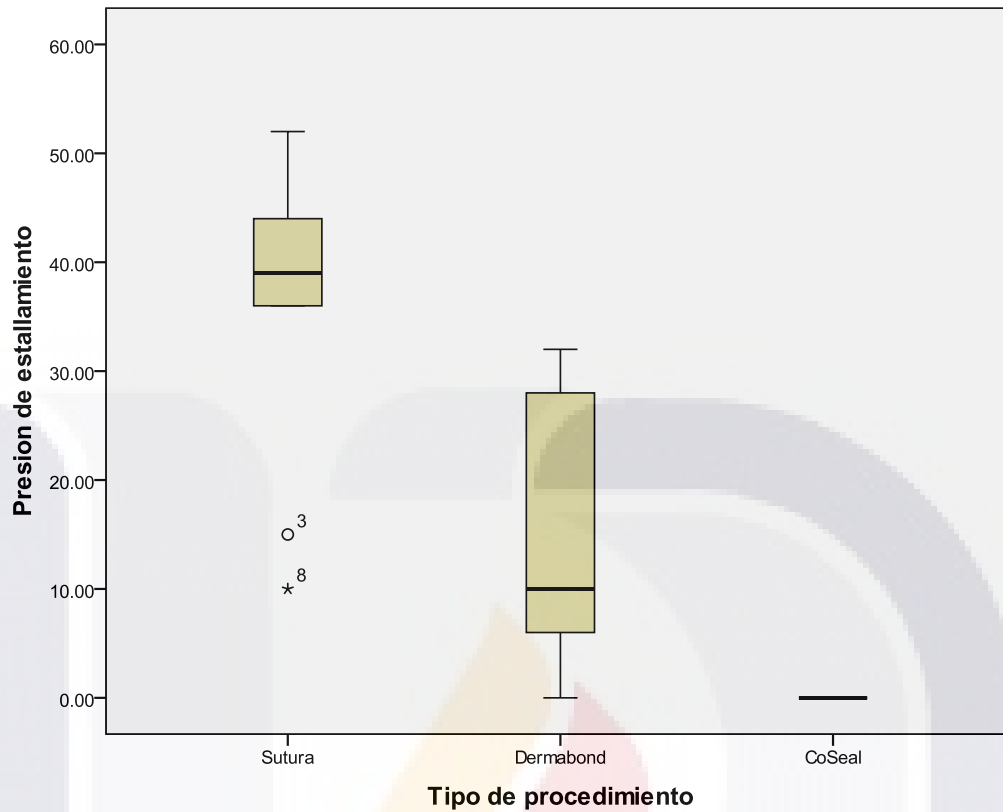


Figura 8. Presión de estallamiento intestinal en centímetros de agua por grupo de estudio.

En la figura No.8 se grafica, la presión de estallamiento a la cual fue sometido el segmento intestinal anastomosado en cada uno de los grupos. Fue imposible comparar la presión de estallamiento entre los tres grupos, ya que todos los integrantes del grupo C o Coseal\* tuvieron dehiscencia de la anastomosis, por lo que se desestiman los valores para el grupo A y B. Mostrando un valor de  $p=0.000$

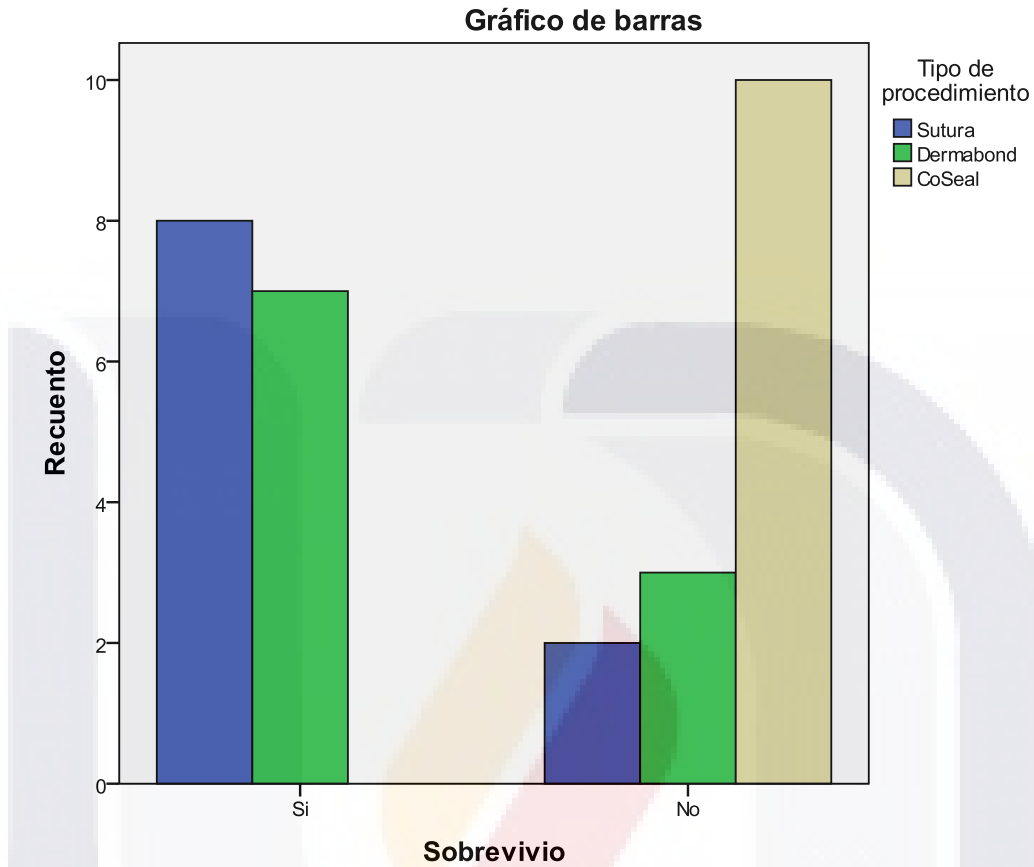


Figura 9. Número de casos vivos por grupo de estudio.

Se muestra en la grafica 9 el número de casos que sobrevivieron por grupo de estudio, en el grupo control 8 conejos sobrevivieron, en el grupo Dermabond\* hubo tres defunciones y en el grupo Coseal\* los 10 conejos fallecieron, realizando chi-cuadrada de Pearson obtenemos una  $p = <0.001$  siendo significativa para el grupo A.

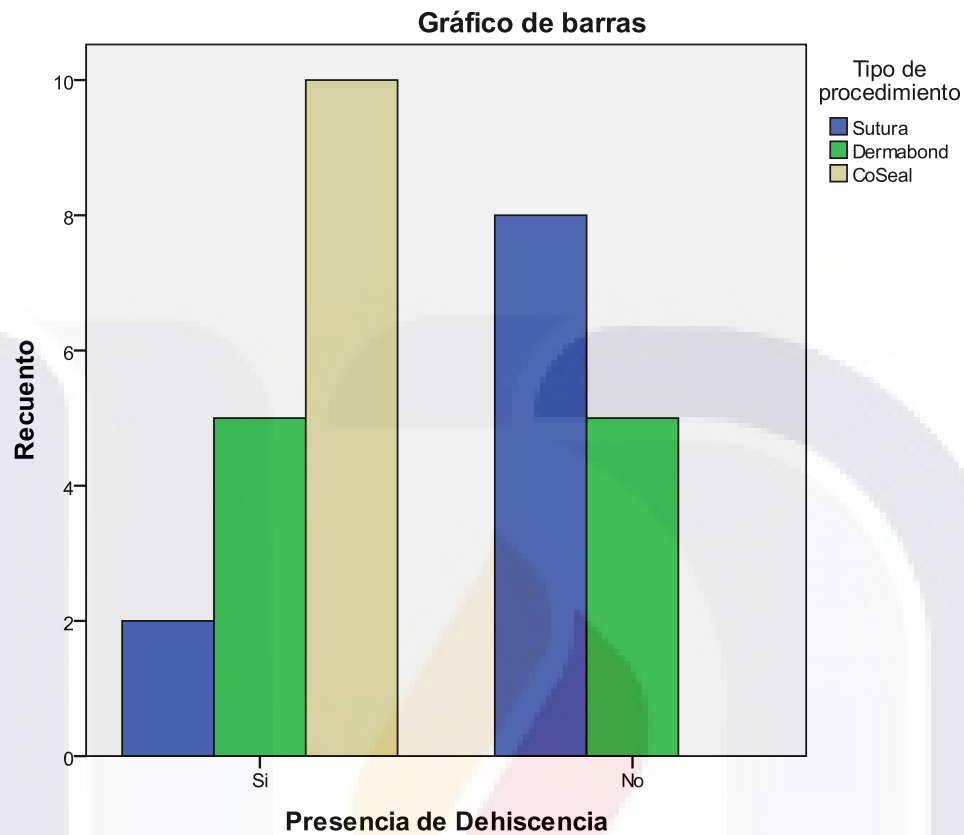


Figura 10. Número de casos con dehiscencia de la anastomosis por grupo.

En el grupo control se reportaron dos casos de dehiscencia de la anastomosis, en comparación a los grupos en estudio, el 50% de los casos con Dermabond\* tuvieron dehiscencia de la anastomosis colónica y todos los casos del grupo Coseal\* se dehiscieron. Al aplicar  $X^2$  se obtiene una  $p = <0.001$

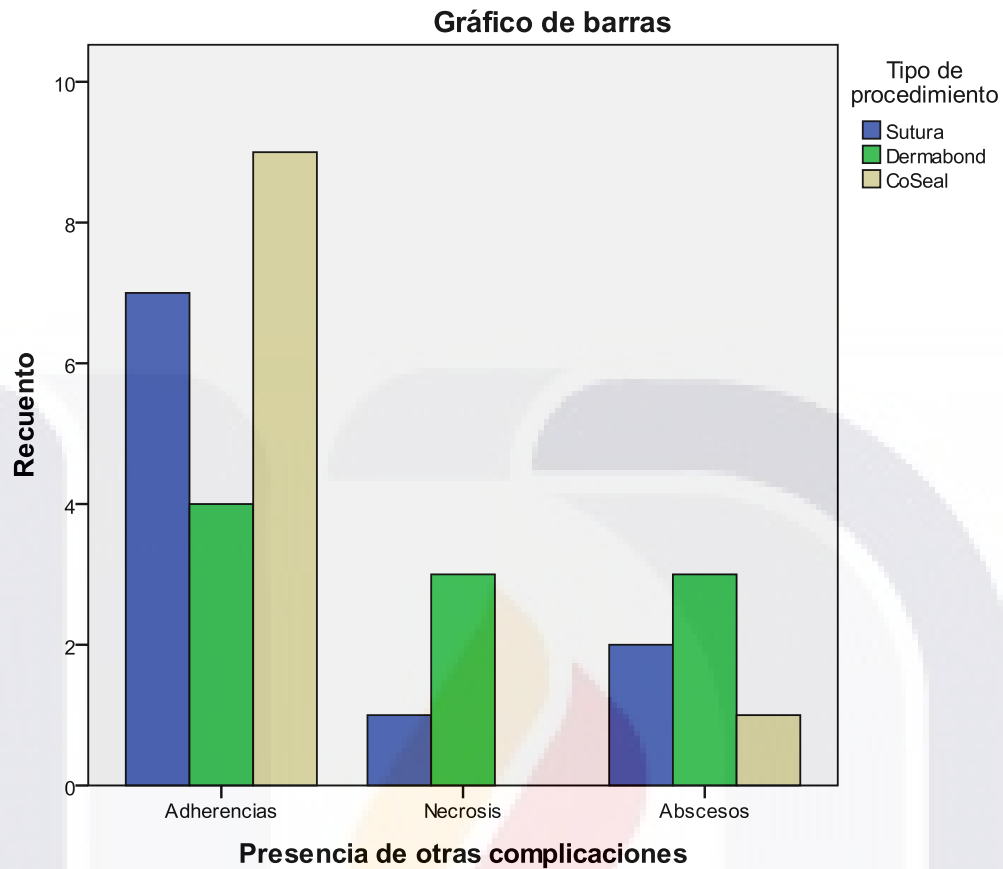


Figura 11. Gráfico de complicaciones por grupo de estudio.

En la gráfica No.11 se muestran el resto de complicaciones encontradas en el *second look*, por grupo de estudio. Se analizaron la presencia de adherencias, necrosis a nivel de la anastomosis y abscesos perianastomóticos. Las adherencias fueron el hallazgo que más se presentó en los tres grupos, al aplicar  $X^2$  se obtuvo una  $p= 0.171$ , sin haber diferencia estadística entre los grupos estudiados.

## 2.- ACTIVIDAD CICATRIZAL.

Luego del procedimiento la pieza de intestino seccionada se envió a estudio histopatológico para determinar el grado de cicatrización en cada uno de los grupos.

El grado de fibrina, fibrosis y respuesta inflamatoria local se reporta en la siguiente tabla.

FIBRINA	GRUPO A ANASTOMOSIS CON SUTURA	GRUPO B ANATOMOSIS CON DERMABOND	GRUPO C ANASTOMOSIS CON COSEAL
AUSENCIA (0)	5	0	0
LEVE (+)	5	4	7
MODERADO (++)	0	6	3
INTENSO (+++)	0	0	0
TOTAL	10	10	10

Tabla No. 7. Resultados de los cortes histológicos, grado de fibrina por grupo.

FIBROSIS	GRUPO A ANASTOMOSIS CON SUTURA	GRUPO B ANATOMOSIS CON DERMABOND	GRUPO C ANASTOMOSIS CON COSEAL
AUSENCIA (0)	2	3	10
LEVE (+)	0	7	0
MODERADO (++)	5	0	0
INTENSO (+++)	3	0	0
TOTAL	10	10	10

Tabla No. 8. Grado de fibrosis por grupo.

INFLAMACIÓN AGUDA PMN	GRUPO A ANASTOMOSIS CON SUTURA	GRUPO B ANATOMOSIS CON DERMABOND	GRUPO C ANASTOMOSIS CON COSEAL
AUSENCIA (0)	1	4	0
LEVE (+)	7	0	3
MODERADO (++)	2	0	7
INTENSO (+++)	0	6	0
TOTAL	10	10	10

Tabla No. 9. Respuesta inflamatoria aguda local por grupo.

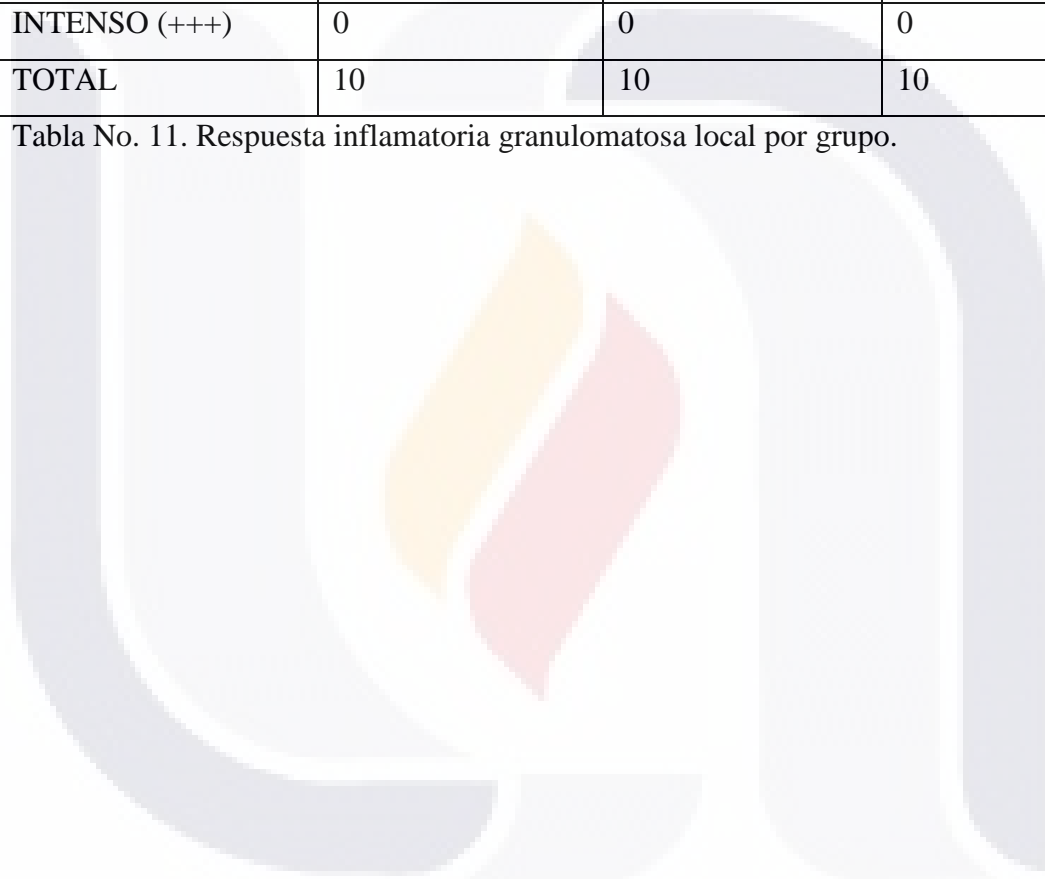
INFLAMACIÓN CRONICA LINFOCITOS	GRUPO A ANASTOMOSIS CON SUTURA	GRUPO B ANATOMOSIS CON DERMABOND	GRUPO C ANASTOMOSIS CON COSEAL
AUSENCIA (0)	0	0	0
LEVE (+)	3	6	8
MODERADO (++)	4	4	2
INTENSO (+++)	3	0	0
TOTAL	10	10	10

Tabla No. 10. Respuesta inflamatoria crónica local por grupo.



INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA MACROFAGOS	GRUPO A ANASTOMOSIS CON SUTURA	GRUPO B ANATOMOSIS CON DERMABOND	GRUPO C ANASTOMOSIS CON COSEAL
AUSENCIA (0)	10	10	10
LEVE (+)	0	0	0
MODERADO (++)	0	0	0
INTENSO (+++)	0	0	0
TOTAL	10	10	10

Tabla No. 11. Respuesta inflamatoria granulomatosa local por grupo.



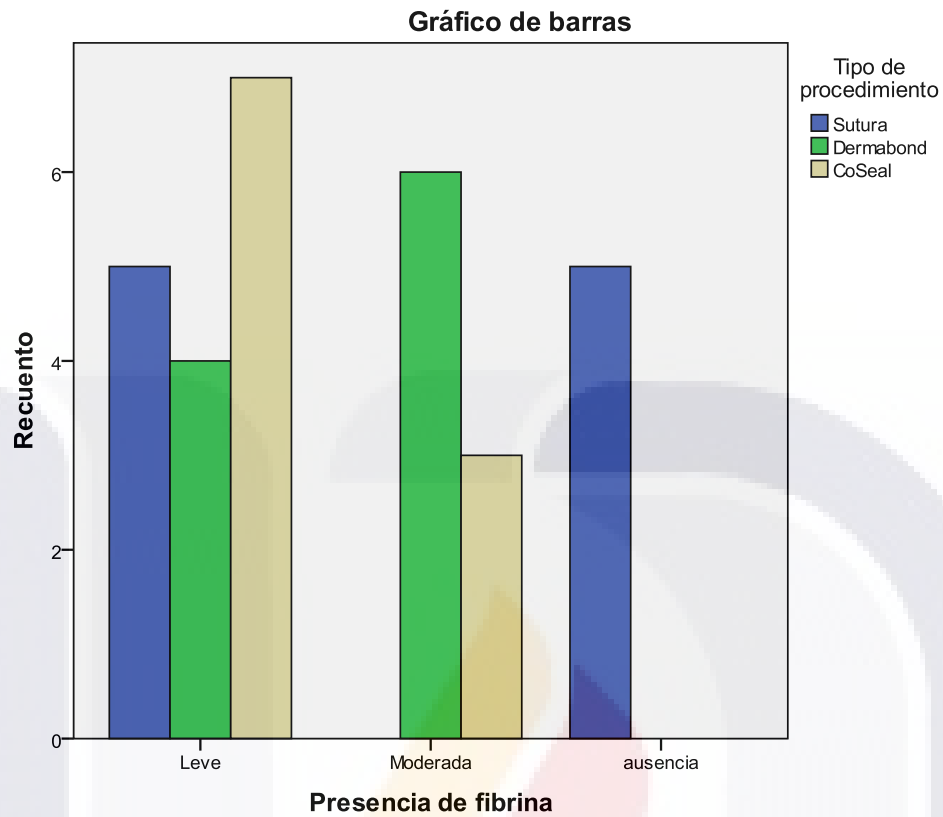


Figura 12. Fibrina formada en las anastomosis intestinales por grupo de estudio.

Después del corte histopatológico y del análisis bajo microscopio de luz se encontró que la presencia de fibrina en leve cantidad se presentó de manera más consistente en todos los grupos de estudio, con una  $p= 0.002$

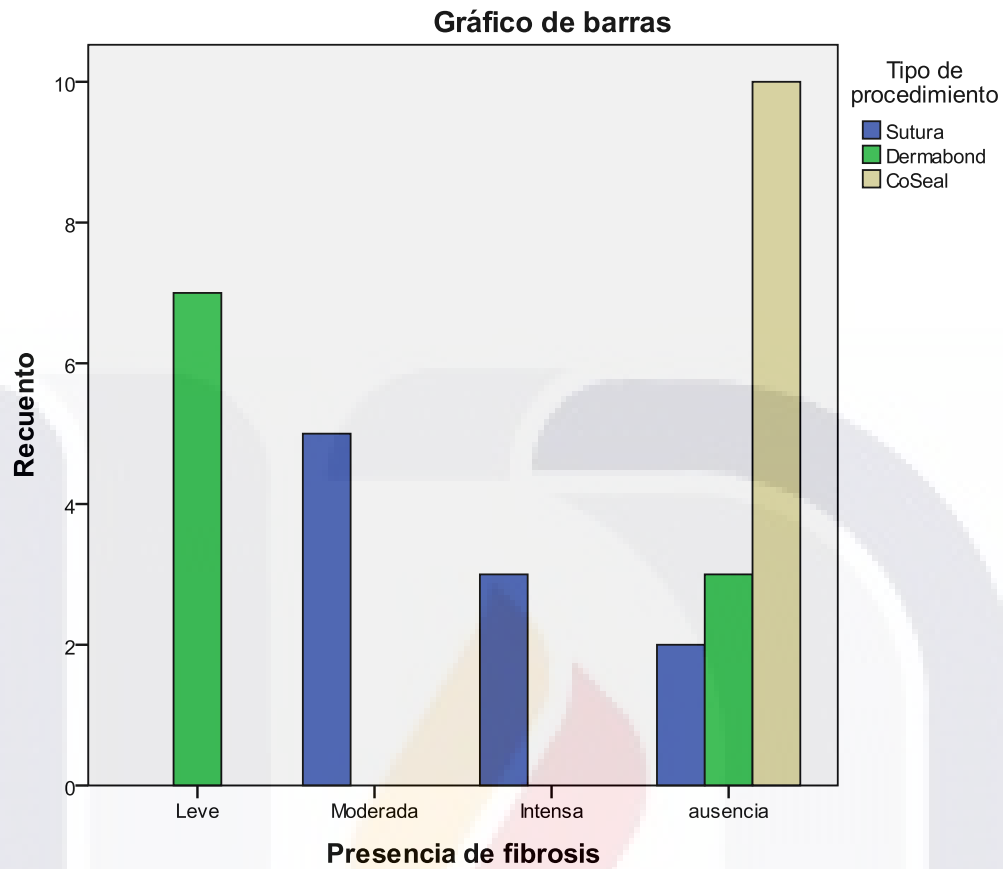


Figura 13. Fibrosis formada en las anastomosis intestinales por grupo de estudio.

La presencia de fibrosis es de moderada a intensa en el grupo control, en el grupo Dermabond\* la cantidad de fibrosis fue leve resaltando el grupo de Coseal\* con ausencia de fibrosis, con un valor de  $p = <0.001$

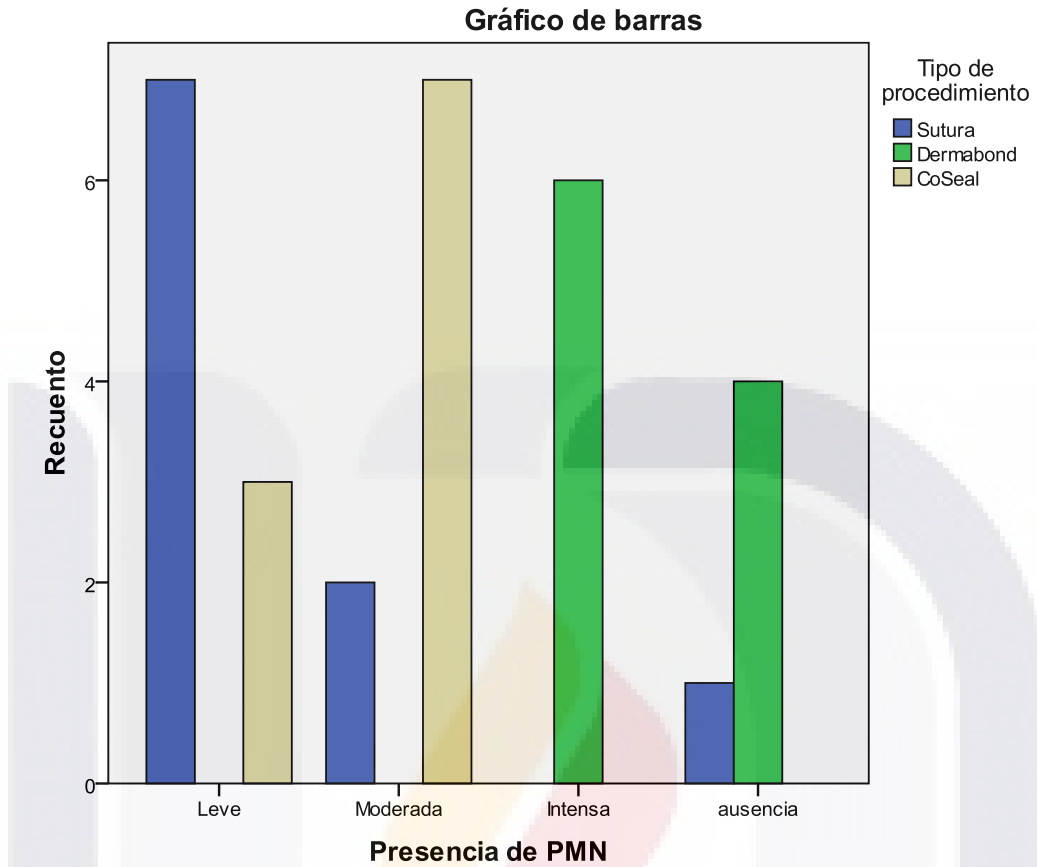


Figura 14. Respuesta inflamatoria aguda local por grupo de estudio.

Existe mayor respuesta inflamatoria aguda ante la aplicación de los adhesivos sintéticos, en el grupo de Dermabond\* de manera intensa y moderada para el grupo de Coseal\*, en comparación al grupo control que muestra leve o moderada presencia de PMN. Teniendo significancia estadística con una  $p = <0.05$

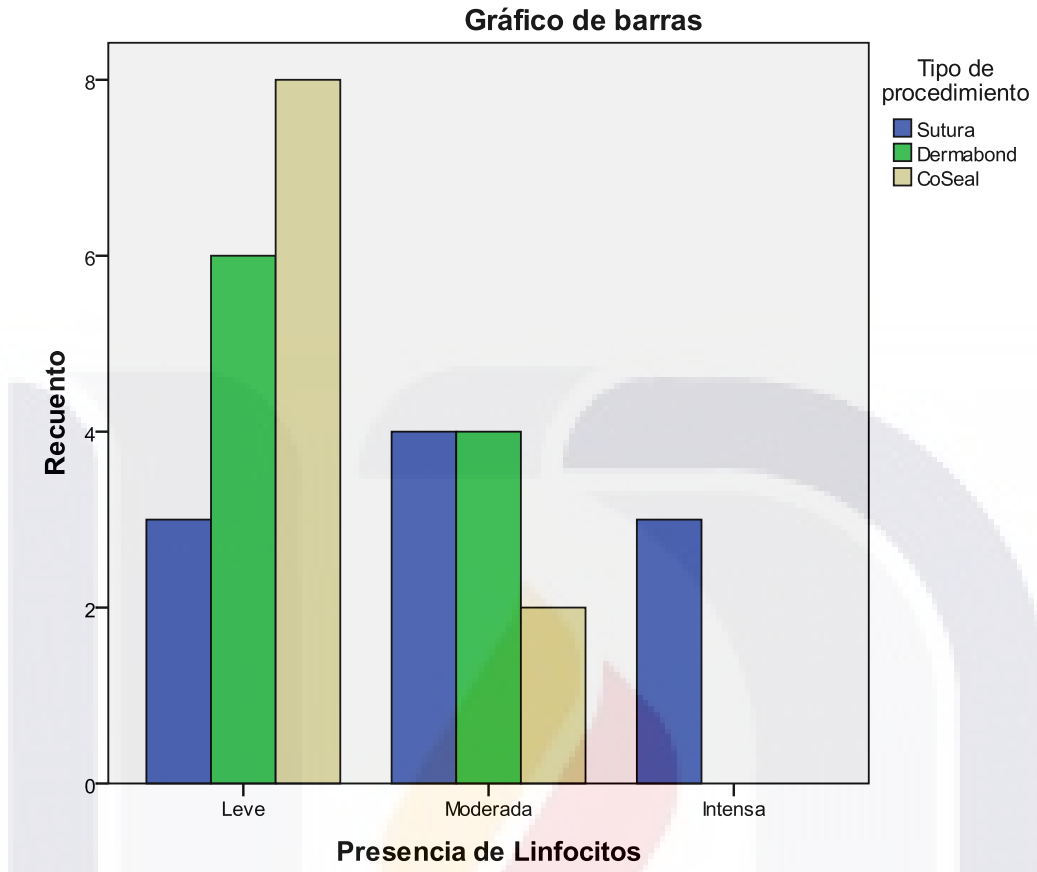


Figura 15. Respuesta inflamatoria crónica local por grupo de estudios.

La respuesta inflamatoria crónica local en las anastomosis intestinales por grupo tiene una distribución semejante, con una  $p= 0.060$ , por lo que no existe diferencia estadística con respecto a la presencia de linfocitos por grupo de estudio.

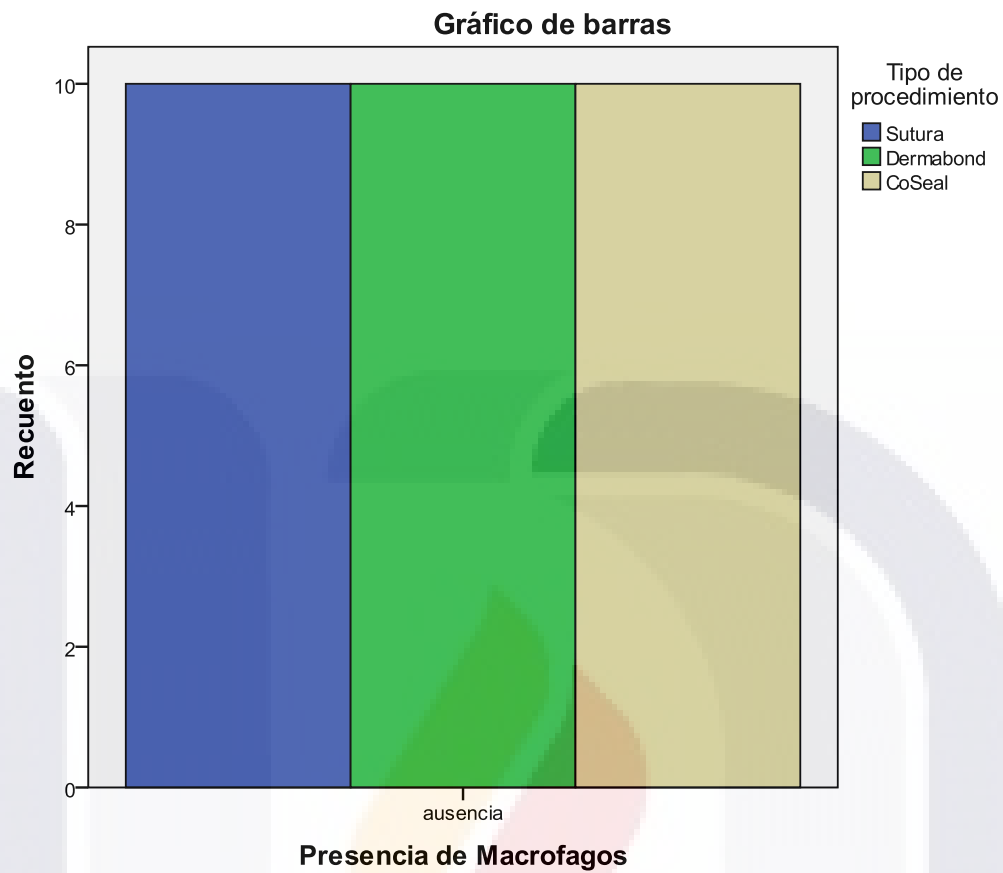


Figura 16. Inflamación granulomatosa por grupo de estudio.

No hubo presencia de macrófagos en los cortes analizados en ninguno de los tres grupos en estudio.

## 14.- DISCUSIÓN.

Desde su primer intento en los años cincuentas, el uso de sellantes tisulares se ha mantenido como una alternativa más aplicada a la cirugía digestiva, con el afán de asegurar una anastomosis intestinal, disminuyendo la morbi - mortalidad que ésta lleva ante la complicación con sutura convencional.

Sin embargo el uso de adhesivos ya sea de origen sintético o natural no se encuentra completamente aceptado para su manejo en este tipo de intervenciones siendo hasta el momento únicamente de carácter experimental.

Pocos son los estudios con alto nivel de evidencia que demuestren la utilidad de los adhesivos sintéticos en las anastomosis intestinales como medio de unión.

Con los antecedentes, decidimos realizar este estudio experimental utilizando dos adhesivos sintéticos de uso comercial para confeccionar anastomosis intestinales a nivel de colon transversal en conejos de experimentación.

Respecto a los resultados encontrados al aplicar la estadística inferencial con la prueba de KRUSKAL WALLIS para tres grupos, encontramos diferencia estadística entre los grupos en relación al tiempo quirúrgico y la presión de estallamiento con una  $p = < 0.05$ . Es decir el tiempo quirúrgico en las anastomosis con el adhesivo sintético, (promedio de 2.08 min.) es considerablemente menor que en el grupo control (media de 50.9 min.).

La presión de estallamiento no es valorable entre los tres grupos ya que el 100% de los casos del grupo en estudio Coseal\* tuvieron dehiscencia de la anastomosis por lo que se desestiman los valores para el grupo A y B, haciéndolos no comparables.

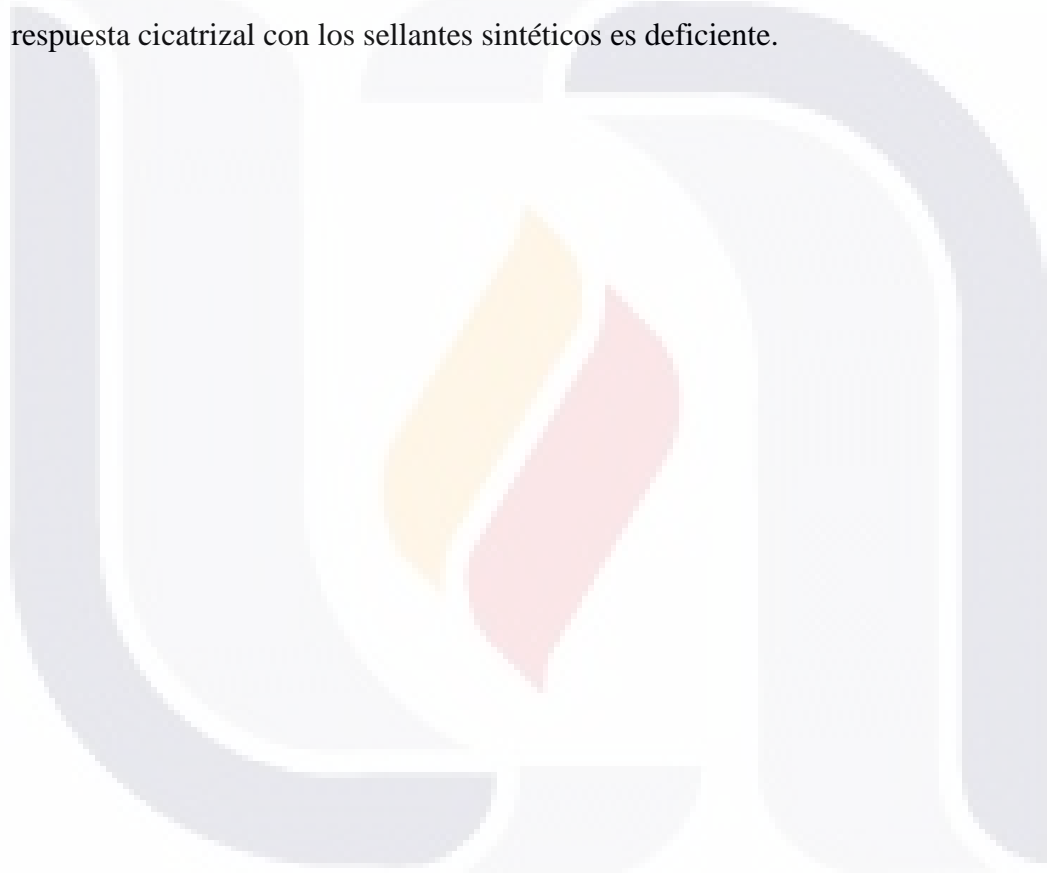
En el grupo control hubo una mortalidad del 20%, 30% para Dermabond\* y del 100% en el grupo Coseal\*. Los sellantes sintéticos presentaron mayores complicaciones de entre ellas las dehiscencias, la cual se presentó con mayor frecuencia, llevando a los conejos a sepsis abdominal y muerte.

Respecto al análisis histopatológico se encontró la presencia de fibrina de leve intensidad de manera consistente en los tres grupos.



Existe mayor respuesta inflamatoria aguda representada por la presencia de PMN con la aplicación de adhesivos sintéticos, en el grupo de Dermabond\* de forma intensa y moderada en el grupo Coseal\*. Este hallazgo pudiera ser el más importante, ya que al perpetuarse el proceso inflamatorio agudo pudiera contribuir al retardo en la fibrosis y con ello a la dehiscencia de la anastomosis.

En el grupo control de sutura convencional hubo desarrollo de fibrosis en cantidad moderada a intensa, lo que sustenta la aseveración anterior, dejando en claro que la respuesta cicatrizal con los sellantes sintéticos es deficiente.



## **15.- CONCLUSIONES.**

El uso de adhesivos sintéticos como medio de unión en las anastomosis intestinales colónicas en conejo Rex de experimentación, no es seguro ni eficaz por el alto porcentaje de dehiscencia de la anastomosis y mortalidad que mostró nuestro estudio.

Hasta el momento no es seguro sustituir el material de sutura convencional por adhesivos sintéticos en una anastomosis intestinal de colon.



## 16. - BIBLIOGRAFÍA.

1. Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. Br J Surg 1970;57:109-118.
2. Irvin TT, Goligher JC, Johnston D. A randomized prospective clinical trial of single-layer and two layer inverting anastomoses. Br J Surg 1973;60:461-464.
3. Corman ML. Intestinal stomas. In: Corman ML, editor. Colon and rectal surgery. 3rd edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1993. pp.1077-1149.
4. Fielding LP, Stewart-Brown S, Bresovsky L, Kearny G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. Br Med J 1980;281:411-414.
5. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. Ann Surg 1973;177:513-518.
6. Irvin TT, Goligher JC. An etiology of disruption of intestinal anastomoses Br J Surg 1973;60:461-464.
7. Stewart R. Influence of malignant cells on healing of colonic anastomoses. Experimental observations. J R Soc Med 1973;66:1089 - 1091.
8. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of corticosteroid on the healing bowel anastomoses. Am Surg 1984;71:267-270.
9. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. Br J Surg 1985;72:606-609.
10. Gottrup F. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum: collagen distribution and relation to mechanical strength. Am J Surg 1981;141:222-227.

11. Wise L, McAlister W, Stein T, Schuck P. Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;141:190-194.

12. Cronin K, Jacson DS, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126:747-753.

13. Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Collagen metabolism in small intestinal anastomosis. *Am J Surg* 1985;150:315-317.

14. Hawley PR, Failk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1970;57:896-900.

15. Yamakawa T, Patin CS, Sobel S, et al. Healing of colonic anastomosis following resection for experimental diverticulitis. *Arch Surg* 1971;103:17-21.

16. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippine F, Barsanti LA. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials* 2001; 22(1): 59-66.

17. Venbrocks R, Hähn W, Jaeger K. Changes in the concentration of hydroxyproline in plasma following anastomosis in the intestines. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373(2): 78-81.

18. Ertuck S, Yuceyar S, Temiz M, Ekcı B, Sakoglu N, Balchi H et al. Effects of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose antiadhesion barrier on ischemic colonic anastomosis: an experimental study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(4): 529-534.

19. Thomson FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract  
*Surg Clin North Am*. 77; 549. 1997.

20. Tekin K, Aytekin F, Ozden A, Bilgihan A, Erdem E, Sungurtekin U, Güney Y. Antithrombin III prevents deleterious effects of remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomosis. *Am J Surg* 2002; 184(2): 160-165.
21. Karahasanoglu T, Alcicek S, Altunkaya E, Sahinler I, Goksel S, Sirin F, Osbal A. Effect of fibrin glue on irradiated colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(10): 1240-1243.
22. Kanellos I, Mantzoros I, Goulimaris I et al. Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomosis of the rat. *Tech Coloproctol* 2003; 7(2): 82-84.
23. Polat C, Arikan Y, Vatansev C, Akbulut G et al. The effects of increased intra-abdominal pressure on colonic anastomoses. *Surg Endosc* 2002; 1314-1319.
24. Nursal TZ, Anarat R, Bircan S, Yildirim S, Tarim A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg* 2004; 187(1): 28-32.
25. Anders A, Mats S, Ola S, Jan D, Hans L. Intestinal perfusion during pneumoperitoneum with carbon dioxide, nitrogen, and nitric oxide during laparoscopic surgery. *Eur J Surg* 2000; 166:70-6.
26. Meldrum DR, Moore FA. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *J Am Surg* 1997; 174: 676-83.
27. Matsumoto T. Ed. 1972. *Tissue Adhesives in Surgery*. Flushing, NY: Medical Examination Publishing Co.
28. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy E. Variable histotoxicity of histoacryl\* when used in a subcutaneous site: An experimental study. *Laryngoscope* 1991; 101:339-43.

29. Fispula DR, Shwu-Maan L, Link RP, Strausber SL, Strausberg RL. Structural and functional repetition in a marinna mussel adhesive protein. *Biotechnol Prog.* 90' 6:171-7
30. Ferry JD. The conversion of fibrinogen to fibrin: Events and recollections from 1942-1982. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408:1-10
31. Fispula DR, Structural and functional repetition in a marine mussel adhesive proterin. *Biotechnol Prog* 1990.
32. Ferry JD. The conversion of fibrinogen to fibrin: Events and recollection from 1942-1982. *Ann N Y Acad Sci* 1983.
33. Sierra DH. Fibrin sealant adhesive system: a review of the chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomater Appl* 1993; 7:309-52
34. Schexneider Katherine I. Fibrin Seleants in surgical or traumatic hemorrhage. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:323-326
35. Cohen DJ, Coyhe JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17:118
36. Spotnitz WD, Falstrom JK, Rodeheaver GT. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77:651-69
37. Schlag G, Redl H, Turnher M, Dinges HP. The importance of fibrin in wound repair. *Trumatology and orthopedics* 1986; 7:3-12
38. Dunn CJ, Goa KI. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy. *Drugs* 1999; 58 (5): 863-86
39. Kirkegaard P, Christensen AB, Ibsen J, Hegediüs V, Christiansen J. Experimental Nonsuture Colonic Anastomoses. *Am J Surg* 1980; 139:233-6.

40. Seidenberg B, Garrow E, Pimental R, Hurwitt ES. Studies on the use of plastic adhesive in gastrointestinal surgery (see coments). *Ann Surg* 1963; 158: 721.
41. Woodward SC, Herrmann JB, Cameron JL, Brandes G, Pulaski EJ, Leonard F. Histotoxicity of cyanoacrilate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg* 1965; 162: 113.
42. Lehman R, Hayes G, Leonard F. Toxicity of alkyl-2-cyanoacrilates: I. Peripheral nerves. *Arch Surg* 1966; 93: 441-6.
43. Hachida M, Naruns P, Morris S, Irie I, Cochran AJ, Morton DL. Bronchial anastomosis with a tissue adhesive. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 344-9.
44. Mizuno K. Applications of adhesives to surgery on skin and digestive tracts. *Tokyo J Med Sci* 1963; 71: 152-71.
45. Sabanathan S, Eng J, Richardson J. The use of tissue adhesive in pulmonary resections. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1993; 7: 657-60.
46. Gorozpe CJI, González-Villamil J, Santoyo-Haro S, Castañeda-Vivar JJ. Cierre de la piel con cianoacrilato en las heridas quirúrgicas después de la obstrucción tubaria bilateral. *Ginec Obst Mex* 1997; 65: 64-7.
47. Vanholder R, Misotten A, Roels H, Matton G. Cyanoacrilate tissue adhesive for closing skin wounds: a double blind randomized comparison with sutures. *Biomaterials* 1993; 14: 737-42.
48. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg clinic North Am* 1997; 77:509-28
49. Garwal A. Varma A. Sarkar C. Histopathological changes following the use of biological and synthetic glue for dural grafts: no Br. *J. Neurosurg.* 1998; 12\_213-6



50. Vinazzer H, Fibrin Sealing: physiologic and biochemical background. *Facial Plast Surg* 1985; 2:291-5
51. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am Journal of Surg.* 2001; 182:40S-44S.
52. Papatheofanis FJ. The Principles and Applications of Surgical Adhesives. *Surg Annu.* 1993; 25, 49-81.
53. Singer AJ, Thode HC. A review of the literature on octyl cyanoacrylate tissue adhesive. *Am Journal of Surg.* 2004; 187:238-248.
54. Sachdeva AK, Loiacano LA, Amiel GE. Variability of clinical residents entering training programs in surgery. *Surgery.* 1995; 118:300-308.
55. Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives: an advance in wound care. *JAMA* 1997; 277:1559-1560.
56. Toriumi DM, O'Grady K, Desai D. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.*1998; 102:2209-2219.
57. Osmond MH, Quinn JV, Sutcliffe T. A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the management of selected pediatric facial lacerations. *Acad Emerg Med.* 1999; 6,171-7.
58. Zempsky WT, Grem C, Nichols J. Prospective comparison of short-term outcomes of simple facial lacerations closed with steri-strips or Dermabond. *Acad Emerg Med* 2001; 8:438-439.
59. Guerra RM, Bomant E, Pérez MC. Vigencia de la Tecnología de la adhesión tisular con cianoacrilatos. *Memorias V Cong. Soc Cubana Bioingeniería Habana* 2003.

60. Matthews SCW. Tissue bonding: the bacteriological properties of a commercially-available cyanoacrylate adhesive.

British Journal of Biomedical Science. 1993; 50: 17-20.

61. González Y, Serrano LR, Molina Y. Estudio de las propiedades antimicrobianas del adhesivo tisular Tisuacryl. Memorias V Cong. Soc. Cub Bioingeniería Habana 2003.

62. Jackson MR, Macphee MJ, Drohann WN, Alving BM. Fibrin sealant: Current and potential clinical applications. Blood Coagulation&Fibrinolysis 1996;7:737-45

63. Silver FH, Wang MCH, Pins GD. Preparation and use of fibrin glue in surgery. Biomaterial 1995; 16:891-903

64. Justo-Janeiro J, Pavón VA. Primera experiencia clínica en México con un sello de fibrina. Cir Gen 1997; 19:103-8

65. Dreslade A, Rose EA, Jeevannandam y, Reemtsama K, Bowman FO, Malm JK. Preparation of fibrin glue from single-donor fresh- frozen plasma. Surgery 1985; 97:750-5

66. Van Der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Van den Ingh HF, Jeekel H. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomoses in the rat. Br J Surg 1991; 78:49-53.

67. Houston KA, Rotstein OD. Fibrin sealant in high-risk colon anastomosis. Arch Surg 1988; 123:230-4.

68. Karahasanoplu T, Alcicek S, Altunkaya E, Sahinler I, Goksel S, Sirin F, Ozbal A. Effect of fibrin glue in irradiated colonic anastomosis. Dis Colon Rectum 1997; 40:1240-3.

69. Byrne DJ, Hardy J, Wood RA, McIntosh R, Hopwood D, Cushieri A. Adverse influence of fibrin sealant on the healing of high-risk sutured colonic anastomosis. *J R Coll Surg Edinb* 1992; 37:394-8.

70. Haukipuro K, Hulkko OA, Alavaikko MJ, Laitinen ST. Sutureless colon anastomosis with fibrin glue in the rat. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:601-4.

71. Van Der Ham AV, Kort WJ, Weijma IM, Jeekel H. Transient protection of incomplete colonic anastomosis with fibrin sealant. An experimental study in the rat. *J Surg Res* 1993; 55:256-60.

72. Van Der Ham Ay, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh H, Jeekel H. Effect of fibrin sealant in the integrity of colonic anastomosis in rats with faecal peritonitis. *Eur J Surg* 1993; 159:425-32.

73. Van Der Ham AV, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh HF, Jeekel H. Healing of ischemic colonic anastomosis: Fibrin sealant does not improve wound healing. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:884-91.

74. Van Der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Van den Ingh HF, Jeekel H. Effect of antibiotic in fibrin sealant on healing colonic anastomosis in rat. *Br J Surg* 1992; 79:525-8.

75. Saclarides TJ, Woodard DO, Bapna M, Economou SG. Fibrin glue improves the healing of irradiated bowel anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:249-52.

76. Shinohara K, Kobayashi E, Yoshida T, Toyama M, Kiyozaki H, Fujimura A, Miyata M. Effect of fibrin glue on small and large bowel anastomosis in the rat. *Eur Surg Res* 1998; 30:8-12.

77. Hulkko OA, Haukipuro KA, Laitinen ST. Fibrin glue protection of primary anastomosis in the obstructed left colon. An experimental study in the rat. *Acta Chir Scand* 1998; 154:49-52.

78. Jansson OK, Zilling TL, Walther BS. Healing of colonic anastomosis: Comparative experimental study of glued, manually sutured and stapled anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:557-62.

79. Moazami N, Oz MC, Bass LS, Treat MR. Reinforcement of Colonic Anastomosis with a Laser and Dye-Enhanced Fibrinogen. *Arch Surg* 1990; 125:1452-4.

80. Oka H, Harrison RC, Burhenne HJ. Effect of Biologic Glue in the Leakage Rate of Experimental Rectal Anastomosis. *Am J Surg* 1982; 143:561-64.

81. McGregor JR, Reinbach DH, Dahili SW, O'Dwyer PJ. Effect of fibrin Sealant on Perianastomotic Tumor Growth in an Experimental Model of Colorectal Cancer Surgery. *Dis Col Rec* 1993; 36:834-39.

82. García Pérez A, Ocampo Magaña J, Mora Ibáñez L, García de León-Gómez J, Muñoz Reyes J, Portilla de Buen E y cois. Vasovasostomía experimental: Una técnica con Fibrina. *Bol Col Mex Urol* 1998; 15:16-22.

83. Byrne DJ, Hardy RA, Wood RA, McIntosh R, Cuschieri A. Effect of fibrin glues on the mechanical properties of healing wounds. *Br J Surg* 1991; 78:841-3.

84. Capitan MLC, Rodriguez NE, Morales CS, Sánchez GF, Del Río LFD, Cabos Ostos E. Experimental study of sutureless colorectal anastomosis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1284-90.

85. Yilmas HG, Odabasi M, Buyukbayram H, Bac B. Effectiveness of fibrin tissue adhesive for colocolic anastomosis reliability. *Ulus Travma Derg* 2001; 7:87-90.

86. Hollander JE, Singer AJ. Lacerations management.

Ann Emerg Med 1999; 34:356-67.

87. Nursal TZ, Anarat R, Bircan S, Yildirim S, Terim A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomosis. Am J Surg 2004; 187:28-32.

88. Reiner AP Fibrin glue increasingly popular for topical surgical hemostasia.

Lab Med 1999;30(3): 189-193.

89. White MB, Barbul A. General principles of wounds healing.

Surg Clin North Am. 1997;75:509-28.

90. Ben-David K, Sarosi GA, Cendan JC, Howard D, Rossidis G, Hochwald SN. Decreasing morbidity and mortality in 100 consecutive minimally invasive esophagectomies. Surg Endosc. 2012;26:162-7.

91. Poon RT, Fan ST. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy. Adv Surg. 2008;42:33-48.

92. Ivanov D, Cvijanovic´ R, Gvozdenovic´ L. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. Srp Arh Celok Lek. 2011;139:333-8.

93. Schnurriger B, Inaba K, Wu T, Eberle BM, Belzberg H, Demetriades D. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage. J Trauma. 2011;70:603-10.

94. Kolkert JL, Havenga K, Ten Cate Hoedemaker HO, Zuidema J, Ploeg RJ. Protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable device: the C-Seal feasibility study. Am J Surg. 2011;201:754-8.

95. De Stefano A, Bettarini F, Di Mare G, Neri A. Enteric anastomosis and Tachosil1. *Minerva Chir.* 2011;66:183–8.
96. Yuan Y, Hu Y, Xie TP, Zhao YF. Omentoplasty for preventing anastomotic leaks after esophagogastrostomy. *Surgery.* 2011;149:853–4.
97. Kabon B, Rozum R, Marschalek C, Prager G, Fleischmann E, Chiari A, et al. Supplemental postoperative oxygen and tissue oxygen tension in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2010;20:885–94.
98. Bonanomi G, Prince JM, McSteen F, Schauer PR, Hamad GG. Sealing effect of fibrin glue on the healing of gastrointestinal anastomoses: implications for the endoscopic treatment of leaks. *Surg Endosc.* 2004;18:1620–4.
99. Hjortrup A, Nordkild P, Christensen T, Sjøntoft E, Kjaergaard J. Rectal anastomosis with application of luminal fibrin adhesive in the rectum of dogs. An experimental study. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:422–5.
100. Zilling TL, Jansson O, Walther BS, Ottosson A. Sutureless small bowel anastomoses: experimental study in pigs. *Eur J Surg.* 1999;165:61–8.
101. Lago Oliver J, et al. Utilización de adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de fugas anastomóticas en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo: resultados preliminares del ensayo clínico fase IV multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado simple ciego: Protissucol001. *Cir Esp.* 2012.
102. Silecchia G, Boru CE, Mouiel J, Rossi M, Anselmino M, Tacchino RM, et al. Clinical evaluation of fibrin glue in the prevention of anastomotic leak and internal hernia after laparoscopic gastric bypass: preliminary results of a prospective, randomized multicenter trial. *Obes Surg.* 2006;16:125–31.

103. Silecchia G, Boru CE, Mouiel J, Rossi M, Anselmino M, Morino M, et al. The use of fibrin sealant to prevent major complications following laparoscopic gastric bypass: results of a multicenter, randomized trial. *Surg Endosc.* 2008;22:2492–7.



