

Cirugía y Cirujanos

Volumen 73
Volume

Número 1
Number

Enero-Febrero 2005
January-February

Artículo:

Presión de estallamiento en anastomosis de colon normal e isquémico en ratas, con adhesivos tisulares biológicos y sintéticos

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Presión de estallamiento en anastomosis de colon normal e isquémico en ratas, con adhesivos tisulares biológicos y sintéticos

Dr. Óscar Alejandro Fariñas-Llamas,* Dr. Abel Orozco-Mosqueda,* Dr. Eliseo Portilla-del Buen, **
Dra. Caridad A. Leal-Cortés, ** Dr. Isaac Emmanuel Ruiz-Chávez,* Acad. Dr. Alejandro González-Ojeda*

Resumen

Objetivo: determinar presiones de estallamiento en anastomosis de colon normal e isquémico de ratas, así como frecuencia y complicaciones con adhesivos biológicos y sintéticos.

Material y métodos: estudio experimental en ratas Sprague-Dawley con 200 a 250 g de peso. Se dividieron en cuatro grupos, uno control y tres de estudio. La anastomosis se realizó con 12 puntos de polipropileno 6-0. Cada uno de los grupos tuvo dos subgrupos (colon normal = 10 y colon isquémico = 10), para un total de 80 ratas. El grupo 2 utilizó 2-octil-cianoacrilato; grupo 3, N-2-butil-cianoacrilato; grupo 4, fibrinógeno 40 mg/ml con trombina 1000 us/ml. Mediante una bomba de infusión a 1/ml por minuto de NaCl 0.9% se creó presión en el segmento del intestino anastomosado, cuantificando la presión de estallamiento con manómetro de mercurio al quinto día. Se efectuó inferencia estadística con t de Student, ANOVA de una vía y χ^2 o exacta de Fisher.

Resultados: la presión de estallamiento del grupo control fue 127.8 ± 16.21 en colon normal versus 109 ± 17 colon isquémico ($p < 0.05$); grupo 2, 145.5 ± 89 colon normal versus 97.6 ± 40 colon isquémico ($p = 0.136$); grupo 3, 145.7 ± 34 colon normal versus 130.8 ± 15.33 colon isquémico ($p = 0.22$); grupo 4, 239 ± 26.4 colon normal versus 196.5 ± 14.3 colon isquémico (0.000). Las presiones de estallamiento fueron mayores en el grupo 4 ($p < 0.001$). Fuera de la anastomosis constituyó el principal sitio de estallamiento. Las adherencias y la obstrucción intestinal representaron las complicaciones observadas con mayor frecuencia en ambos grupos de cianoacrilato.

Conclusiones: existió aumento en la presión de estallamiento en los grupos tratados con fibrinógeno, lo cual expresó aumento de la fuerza tensil de la anastomosis. Las presiones fueron semejantes al tratar las anastomosis con cualquiera de los adhesivos sintéticos.

Palabras clave: adhesivos tisulares, anastomosis de colon, presión de estallamiento.

Summary

Objective: We wanted to determine bursting pressure in normal and ischemic colonic anastomoses in rats as well as the frequency and type of complications with the use of biological and synthetic adhesives.

Material and methods: We designed an experimental study using 80 Sprague-Dawley rats, weighing between 200 and 250 g, divided into four groups: one control group and three study groups. Anastomoses were realized using one layer of interrupted 6-0 polypropylene sutures. Each group was divided into two categories: normal colon ($n = 10$) and ischemic colon, induced by dividing mesenteric blood vessels ($n = 10$). Group 2 used 2-octyl-cyanoacrylate, group 3 used N-2-butyl-cyanoacrylate, and group 4 used 40 mg/ml fibrinogen with 1000 u/ml of thrombin. Bursting pressure was measured with a manometer creating pressure in the anastomotic bowel using an infusion pump at 1 ml/min of NaCl 0.9%. Statistical analysis was performed with Student's t test, one-way ANOVA, chi square test or Fisher's exact test.

Results: Group 1: (control) normal 127.8 ± 16.21 versus 109 ± 17 with ischemia ($p < 0.05$); group 2: normal 145.5 ± 89 versus ischemic colon 97.6 ± 40 ($p = 0.136$); group 3: normal 145.7 ± 34 versus 130.8 ± 15.33 with ischemia ($p = 0.22$); group 4: normal 239 ± 26.4 versus 196.5 ± 14.3 with ischemia (0.000). Bursting pressure was statistically significant in group 4, showing greater pressures ($p < 0.001$). Bursting segment was shown to be higher outside the anastomoses. Complications such as adhesions and intestinal obstruction were seen more frequently in both cyanoacrylate groups.

Conclusions: An increased bursting pressure was shown in fibrinogen groups, having a greater tensile strength of the anastomoses. Pressures were similar when anastomoses were treated with any of the other two synthetic adhesives.

Key words: tissue adhesives, colonic anastomoses, bursting pressure.

* Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

** División de Cirugía Experimental, Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Alejandro González-Ojeda

José Enrique Rodo 2558, Col. Prados Providencia, 44670 Guadalajara, Jalisco. Tel.: (01 33) 3641 8873. E-mail: avygail@infosel.net.mx

Recibido para publicación: 17-08-2004.

Aceptado para publicación: 14-09-2004.

Introducción

La anastomosis intestinal ha mejorado notablemente en cuanto a técnicas y resultados para resolver diversos problemas, tanto en cirugía electiva como de urgencia. Dentro de las complicaciones, la principal es la dehiscencia, su incidencia varía de 10 a 50% mediante sutura convencional,^{1,2} asociándose con alta morbilidad (50%) y mortalidad (20%).^{3,4} Múltiples factores generales (edad avanzada, malnutrición, cáncer),⁵⁻⁷ locales (infección intraabdominal, baja tensión de oxígeno, radiación) o sistémicos (quimioterapia, uremia, diabetes, esteroides),^{5,8,9} 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.¹⁰⁻¹⁵

La presión intraluminal elevada y la gran cantidad de microorganismos en el colon contribuyen para que la anastomosis de colon sea considerada de alto riesgo para la formación de dehiscencia.¹⁶⁻¹⁸

Se han realizado diversos procedimientos para asegurar la impermeabilidad de la anastomosis de colon: omentoplastia,^{19,20} uso de endotubos, anillos ajustables internos (perforados y biodegradables), y otros que no han mostrado buenos resultados ni diferencias con la anastomosis manual o mecánica.^{21,22} Debido a esto, se han buscado nuevas e innovadoras alternativas como la aplicación de sustancias adhesivas que se han utilizado en diversas áreas quirúrgicas con buenos resultados.^{23,24} Éstas pueden ser biológicas, entre las que encontramos las elaboradas con fibrina, constituidas por moléculas y proteínas del paso final de la coagulación, son biodegradables y no provocan toxicidad en los tejidos; dado que mejoran la angiogénesis tienen efectos benéficos en la curación de heridas. El cianoacrilato, adhesivo no biológico, es uno de los más representativos y actúa polimerizando mediante reacción exotérmica, sin embargo, se ha informado toxicidad tisular al generar una respuesta inflamatoria local.²⁵

La aplicación de ambos adhesivos (cianoacrilatos y fibrina) en anastomosis de colon se ha evaluado a través de diversos diseños experimentales, así como la posibilidad de agregar un factor de seguridad para prevenir dehiscencias y sus complicaciones, es decir, para mejorar el cierre de la unión intestinal. A través de modelos mecánicos se ha medido la presión de estallamiento mostrando la resistencia y fuerza tensil de dicha unión.^{26,27} En el año 2003 la *Food and Drug Administration* aprobó los adhesivos de extracción 100% humana,²⁸ que tienen ventajas en términos de biocompatibilidad y biodegradabilidad comparados con los anteriores adhesivos, los cuales se preparaban con algunos componentes de extracción bovina.

De igual forma, se han utilizado diferentes tipos de cianoacrilato (metil, etil, butil y octil) con mejorías en flexibilidad y menor reacción inflamatoria²⁹ en modelos de anastomosis colónica; los resultados han sido diversos. Orozco Mosqueda y colaboradores probaron adhesivos biológicos, como el se-

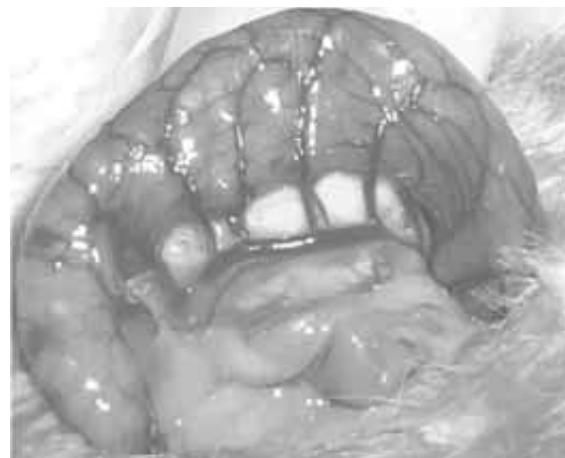


Figura 1. El modelo de alto riesgo por isquemia se produjo mediante la ligadura y sección de la arteria marginal del colon sigmoides.

llo de fibrina, en diferentes concentraciones para aumentar la resistencia de la anastomosis de colon sigmoides en un modelo con ratas en el que se midió la presión de estallamiento *in situ*. Se optó por desarrollar un modelo de colitis por isquemia, el cual demostró claramente que una anastomosis sobre colon con irrigación sanguínea comprometida tiene mayor riesgo de complicaciones comparada con anastomosis de colon normal. La presión de estallamiento se midió en mmHg al quinto día (60 mmHg en promedio, $p < 0.01$) y aumentó significativamente con el uso del sello a 40 y 120 mg/ml de concentración de fibrinógeno. Sorpresivamente, al usar menor concentración de fibrinógeno (40 mg/ml) y trombina a concentración de 1000 us/ml hubo mayor resistencia a la presión de estallamiento.

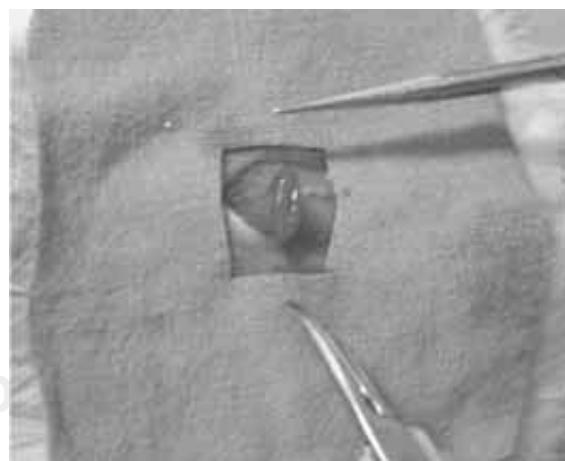


Figura 2. Anastomosis del colon con 12 puntos interrumpidos utilizando polipropileno 6-0, cada punto equidistante a 1 mm en una sola capa.

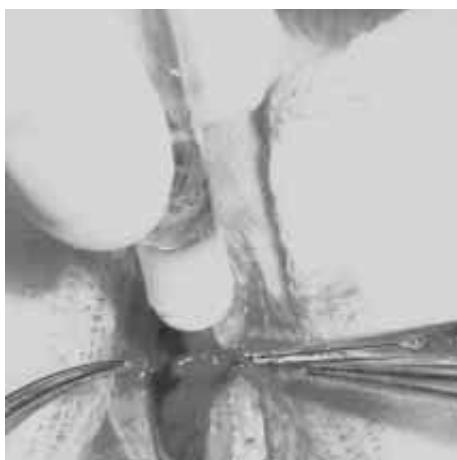


Figura 3. Aplicación del 2-octil-cianoacrilato sobre la anastomosis.

miento, con lo cual se infirió que en la rata aumenta el poder adhesivo a concentraciones bajas de fibrinógeno y la resistencia en colon normal e isquémico.³⁰

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar y comparar adhesivos sintéticos y no sintéticos de última generación para mejorar la fuerza tensil de la anastomosis con isquemia (inducida de forma experimental) y sin isquemia, determinada mediante un modelo de presión de estallamiento y definir la frecuencia y tipo de complicaciones entre los grupos.

Material y métodos

Estudio experimental llevado a cabo en el Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente y la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Espe-

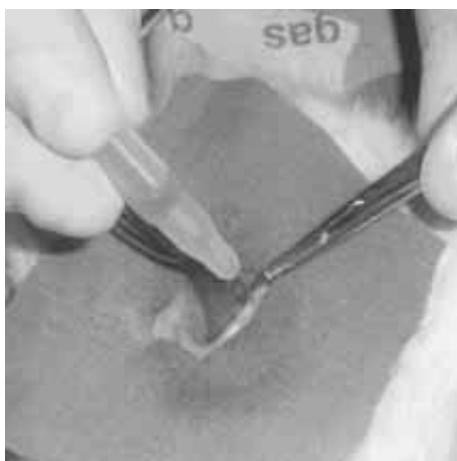


Figura 4. Aplicación del 2-butil-cianocrilato.

cialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, del 1 de agosto de 2003 al 15 de mayo de 2004.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley tratadas bajo condiciones de biocontrol y acorde con la Norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999. Se incluyeron hembras de 200 a 250 g de peso, se realizó coproparasitoscópico de control a fin de descartar cualquier parasitos que pudiera intervenir en el proceso de cicatrización. Las ratas se dividieron en cuatro grupos, uno de control y tres de estudio, cada uno con dos subgrupos, uno de colon normal (sin inducir isquemia) ($n = 10$) y otro con isquemia inducida por ligadura de los vasos marginales, a los cuales se les consideró de “alto riesgo” ($n = 10$). En total fueron estudiados 80 animales. Se utilizó polipropileno (prolene 6-0) para realizar anastomosis.

- *Grupo 1:* no se empleó ningún tipo de adhesivo tisular al final de la anastomosis.
- *Grupo 2:* se utilizó 2-octil-cianoacrilato.
- *Grupo 3:* con N-2-butil-cianoacrilato.
- *Grupo 4:* recibió gel de fibrina a la siguiente concentración: fibrinógeno 40 mg/ml y trombina 1000 us/ml.

Procedimiento quirúrgico

Se aplicó anestesia con dihidrobenzoperidol a dosis de 10 mg/kg para inducción inicial y posteriormente con clorhidrato de ketamina (Ketalar, Parke-Davis, Istanbul), solución inyectable a 40 mg/kg para anestesia general; la vía de administración de ambos fármacos fue intramuscular. Todas las ratas presentaron respiración espontánea durante el procedimiento. Se utilizaron instrumentos limpios no estériles para el procedimiento quirúrgico. Se realizó incisión de 3 cm en línea media abdominal, llegando a peritoneo; se localizó colon izquierdo y aproximadamente a 3 cm de la reflexión peritoneal se efectuó corte de colon. Los grupos de “alto riesgo” fueron aquellos en los que se provocó isquemia mediante la ligadura y corte proximal y distal de la arteria marginal (figura 1). Se unieron los segmentos de intestino mediante 12 puntos interrumpidos, utilizando polipropileno 6-0 (Prolene®, Ethicon, FRG) (figura 2); cada punto equidistante a 1 mm en una sola capa.³¹

Aplicación del adhesivo

En el grupo 1 se realizó procedimiento quirúrgico sin aplicar adhesivos. En el grupo 2 (2-octil-cianoacrilato), el adhesivo se aplicó directamente por goteo para cubrir la superficie de la anastomosis (figura 3). En el grupo 3 (N-2-butil-cianoacrilato) se aplicó adhesivo igual que en el grupo 2, con la diferencia de que se incluyó aplicador con fácil control de goteo sobre la anastomosis (figura 4). La aplicación de fibrina en el grupo 4 se realizó en dos recipientes separados; la presentación del adhesivo cuenta con un sistema para aplicación directa sobre la anastomosis (figura 5).



Figura 5. Aplicación del gel de fibrina sobre la línea de suturas.

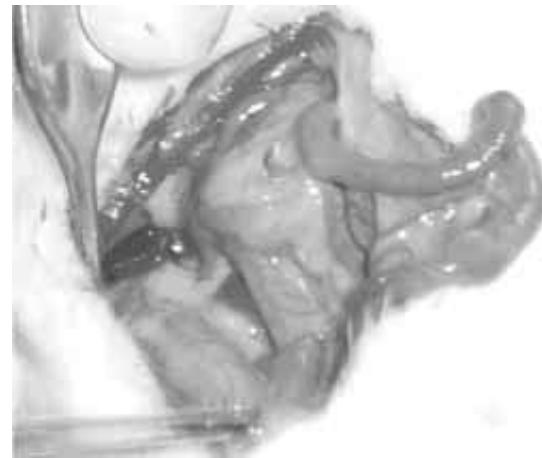


Figura 6. Al quinto día postoperatorio se reintervino cada animal e inspecciónó la cavidad en busca de cualquier complicación y graduación del proceso adherencial.

Validación del modelo de isquemia y determinación del momento para medición de la presión de estallamiento

Con el propósito de determinar el momento preciso para la medición de las variables de respuesta, se realizó una fase pre-experimental que consistió en medir las presiones de estallamiento en diferentes días después del acto quirúrgico (días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 postanastomosis) y se identificó el momento más adecuado para realizar la medición de la principal variable de respuesta (presión de estallamiento). Ésta se midió en grupos de 10 animales en la primera fase, observando que del primer al cuarto día del postoperatorio no hay resistencia al aumento de presión intraluminal (presiones alrededor de 0), al quinto día la presión alcanzó 60 ± 29.8 mmHg y a partir de ese día las presiones fueron muy semejantes a las observadas en colon intacto, por lo que el quinto día se consideró como el momento más adecuado para medir la presión de estallamiento.

Otra parte de la fase pre-experimental consistió en medir presiones de estallamiento en colon sin anastomosis, con y sin isquemia, y colon con anastomosis, con y sin isquemia. Al

quinto día observamos marcadas diferencias estadísticamente significativas a favor del colon bien irrigado, tanto intacto como con anastomosis, con mayor resistencia a la presión, como se observa en el cuadro I.

Cuidados postoperatorios

Al concluir el procedimiento, los animales fueron colocados en jaulas metabólicas y les fue colocada agua purificada y alimento balanceado al día posterior, con consumo *ad libitum* sin ninguna restricción. Diariamente se observaron cada uno de los animales y se procedió a la evaluación de variables al quinto día.

Evaluación de anastomosis

Al quinto día postoperatorio se reintervino e inspecciónó la cavidad en busca de abscesos macroscópicos (figura 6) y datos de obstrucción intestinal, considerándose negativa o positiva (parcial o total) y evaluando si el segmento proximal a la anastomosis presentaba incremento de diámetro dos ve-

Cuadro I. Medición de las presiones de estallamiento en colon con y sin anastomosis, y con irrigación normal o isquemia inducida, en 10 ratas por cada modelo

Modelo	Presión de estallamiento	Valor de p
1. Colon normal sin anastomosis	316.0 ± 24.58	1 versus 2, p < 0.001
2. Colon isquémico sin anastomosis	190.5 ± 9.84	
3. Colon normal con anastomosis	148.0 ± 14.75	3 versus 4, p < 0.001
4. Colon isquémico con anastomosis	128.0 ± 8.56	

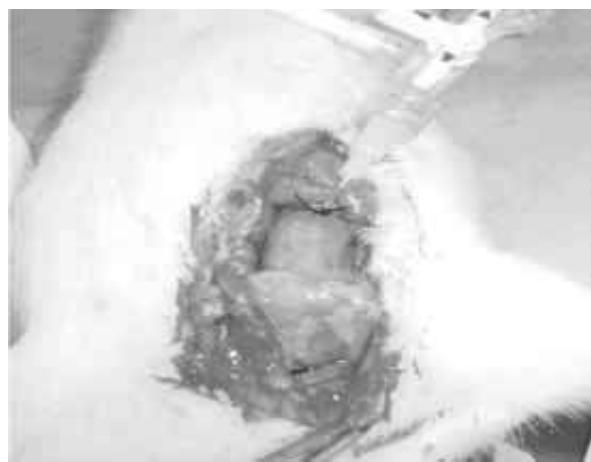


Figura 7. Sistema hidrostático a fin de conocer la presión de estallamiento que traduce la resistencia de la anastomosis al aumento de la presión intraluminal. Determinación del sitio preciso de ruptura (antes, en o después de la anastomosis).

ces el segmento distal a la anastomosis. Se utilizó la clasificación de la formación de adherencias formulada por Knightly y colaboradores.³²

- *Grado 0:* sin adherencias.
- *Grado 1:* adherencia única, delgada y fácil de separar.
- *Grado 2:* adherencias débiles y poco numerosas.
- *Grado 3:* adherencias numerosas que incluyen extensiones parietales.
- *Grado 4:* adherencias numerosas y extensas que incluyen mesenterio, intestino, omento y se extienden a la pared abdominal.

Finalmente, la anastomosis se trató con cuidado sin quitar adherencias mediante la disección del segmento distal y proximal al sitio de la misma, ligando el extremo distal con seda y el extremo proximal se ligó y se insertó catéter de poliuretano de 2 mm de diámetro conectado a una llave de tres vías.

Mediante bomba de infusión a 1 ml por minuto de NaCl 0.9%, se creó presión en el segmento de intestino anastomosado, cuantificando la presión de estallamiento con manómetro

de mercurio (de la forma descrita por Kuzu y colaboradores²⁶), tomando el punto en el que ésta cae bruscamente como la presión de estallamiento. Se localizó el sitio de ruptura, ya sea a nivel de la anastomosis o fuera de ella, en cualquier zona de la preparación intestinal estudiada (figura 7).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como promedio \pm media o error estándar de la media. La comparación entre grupos se realizó con t de Student y análisis de varianza de una vía. Las variables cualitativas se analizaron con χ^2 o prueba exacta de Fisher cuando fuese apropiado. Todo valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Por no ser un ensayo clínico que implique seres humanos, sólo se tomó en cuenta lo siguiente: los animales (ratas Sprague Dawley) que se utilizaron como modelo experimental fueron manejadas de acuerdo con la *Norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio*;³³ se utilizó el menor número posible de animales, otorgándoles un trato digno y sin sufrimiento al momento del sacrificio. El protocolo fue registrado por el Comité de Investigación con el número 2003/249/009. El proyecto recibió financiamiento oficial institucional. Todos los productos empleados fueron adquiridos por licitación. No advertimos ningún conflicto de intereses. El proyecto también fue auspiciado por el programa “Seminario de Metodología Aplicada a la Investigación en Salud (Lectura Crítica Aplicada a la Literatura Médica)”, Coordinación de Investigación en Salud, Delegación Jalisco, IMSS.

Resultados

Al momento de la reintervención se evaluó la integridad de la anastomosis y macroscópicamente no observamos abscesos perianastomóticos o peritonitis. La obstrucción se presentó predominantemente en grupos de adhesivos sintéticos (cua-

Cuadro II. Obstrucción intestinal

Grado de obstrucción	Grupo control		Grupo octil		Grupo butil		Grupo fibrina		Suma
	C/I	S/I	C/I	S/I	C/I	S/I	C/IS/I	S/I	
Sin obstrucción	9	10	5	5	9	8	9	10	65
Obstrucción parcial	1	0	2	2	1	2	1	0	9
Obstrucción total	0	0	3	3	0	0	0	0	6

C/I= con isquemia;

S/I = sin isquemia

Cuadro III. Clasificación del proceso adherencial dividido en los cuatro grupos de estudio

Grado de adherencias*	Grupo control		Grupo octil		Grupo butil		Grupo fibrina		Suma
	C/I	S/I	C/I	S/I	C/I	S/I	C/I	S/I	
Grado 0 (sin adherencias)	6	8	0	0	0	0	7	7	28
Grado 1 (adherencia única)	3	2	1	2	6	7	3	3	27
Grado 2 (débiles y poco numerosas)	1	0	0	0	3	2	0	0	6
Grado 3 (numerosas, extensiones parietales)	0	0	4	2	1	0	0	0	7
Grado 4 (numerosas y extensas)	0	0	5	6	0	1	0	0	12

* Clasificación de Knightly y colaboradores³²

C/I= con isquemia; S/I = sin isquemia

dro II); los grupos de fibrina y N-2-butil-cianoacrilato se comportaron de manera similar ($p = 0.29$). Se observó obstrucción en 50% de los grupos tratados con octil-cianoacrilato, a diferencia de 15% de los grupos con N-2-butil-cianoacrilato ($p = 0.001$); el grupo control fue semejante al de fibrina ($p = 1.000$), con pocas obstrucciones, y el grupo de octil-cianoacrilato fue el único que presentó obstrucciones totales. Para esta complicación no observamos diferencia entre el modelo de anastomosis normal y anastomosis con isquemia en ninguno de los grupos.

Las adherencias se presentaron predominantemente en los grupos de adhesivos sintéticos (cuadro III). No encontramos diferencia entre 2-octil-cianoacrilato *versus* N-2-butil-cianoacrilato ($p = 1.000$); el grupo de fibrina presentó menor número de adherencias al compararlo con el de 2-octil-cianoacrilato ($p = 0.000$) y el N-2-butil-cianoacrilato ($p = 0.000$), y muy semejante al grupo control ($p = 0.72$). Las adherencias más extensas fueron en el grupo de octil-cianoacrilato, que al compararlo con N-2-butil-cianoacrilato resaltó esta diferencia ($p = 0.000$).

La media y desviación estándar de la presión de estallamiento en cada grupo se especifica en el cuadro IV. Existió diferencia de presión de estallamiento en todos los grupos al comparar la anastomosis con y sin isquemia, presentando mayor presión los grupos de anastomosis normal sin isquemia. En el control esta diferencia fue significativa ($p = 0.021$), como también lo fue en el grupo de fibrina ($p = 0.000$). Observamos mayor presión de estallamiento en ambos grupos tratados con cianoacrilatos cuando la anastomosis era normal comparados con aquellos con isquemia, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Al comparar grupos de adhesivos entre sí observamos presiones de estallamiento más elevadas para el grupo de fibrina, incluso respecto al grupo control ($p = 0.000$). Cuando se contrastó el grupo control *versus* ambos grupos de cianoacrilatos no hubo diferencia significativa ($p = 0.5$), como tampoco entre los dos grupos de adhesivos sintéticos ($p = 0.6$).

El sitio de ruptura, dentro o fuera de la anastomosis, fue determinado por observación del punto específico donde se

Cuadro IV. Presiones de estallamiento y comparación intragrupo

Grupos	Sin isquemia		Con isquemia		Valor p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Valor p	
Grupo control	127.80 ± 16.21	109.00 ± 16.98	0.021		
2-octil-cianoacrilato	145.8 ± 89.07	97.60 ± 39.76	0.136		
N-2-butil-cianoacrilato	145.70 ± 34.44	130.80 ± 15.33	0.227		
Fibrina	239.00 ± 26.44	196.50 ± 14.35	0.000		

DE = desviación estándar

Cuadro V. Sitio de ruptura durante la medición de la presión de estallamiento

Sitio de ruptura	Grupo control		Grupo octil		Grupo butil		Grupo fibrina		Suma total
	C/I	S/I	C/I	S/I	C/I	S/I	C/I	S/I	
En la anastomosis	8	6	7	1	1	1	1	1	26
Fuera de la anastomosis	2	4	3	9	9	9	9	9	54

presentó la fuga de la solución inyectada (cuadro V). Se observó con mayor frecuencia fuera de la anastomosis en los grupos de fibrina y N-2-butil-cianoacrilato, sin encontrar diferencias entre ellos ($p = 1.000$). Por otro lado, en el grupo control y de 2-octil-cianoacrilato observamos diferencia marginal ($p = 0.056$) ya que en este último el sitio predominante fue a nivel de la anastomosis. También este grupo presentó mayor número de rupturas a nivel de la anastomosis al compararlo con el de fibrina ($p = 0.03$) y con el de N-2-butil-cianoacrilato ($p \leq 0.05$).

Discusión

La calidad de aporte sanguíneo de una anastomosis es de gran importancia y depende primariamente de la vasculatura intrínseca. Cualquier factor que altere este delicado balance (devascularización, excesiva manipulación, tensión en la

anastomosis) provocará dehiscencia. Más aún, cualquier factor local que altere la microcirculación colónica será más propicio a invitar a la complicación. La isquemia incide directamente en una insuficiente hidroxilación de lisina y prolina, indispensables para la síntesis de colágena. De esta manera se sabe que presiones parciales de oxígeno menores a 25 mmHg son incompatibles con la cicatrización, y con una presión de 55 mmHg se tiene 10% de probabilidad de presentar dehiscencia.^{9,34} Ante estas evidencias y los hallazgos que encontramos en la fase pre-experimental del proyecto, constatamos que el modelo de isquemia resulta en mayor riesgo para sufrir complicaciones y, por lo tanto, con este modelo es posible valorar la capacidad de los adhesivos para fortalecer la línea de suturas de las anastomosis colónicas.

Los adhesivos tisulares, biológicos o sintéticos han mejorado la calidad de la anastomosis, demostrando su utilidad en diversas áreas quirúrgicas, lo cual nos ha permitido establecer

Cuadro VI. Estudios comparativos con diferentes adhesivos biológicos en modelos experimentales diversos

Autor	Año	Adhesivo	Tipo de estudio	Resultado
Houston y cols. ⁵⁵	1988	Tisseel®	Anastomosis de colon con y sin esteroides	Retarda la cicatrización No mejora presión de estallamiento Tendencia a formación de abscesos
Van Der Ham y cols. ⁵⁶	1991	Tissucl®	Anastomosis con prolene 7-0	PE al cuarto día fue más baja que en el grupo control Hidroxiprolina más baja en los grupos de estudio
Byrne y cols. ⁶¹	1991	Transglutine®	Comparación de cierre de heridas en piel de rata con concentraciones diferentes de fibrina	58 g/l de fibrinógeno y 1000 U/ml de fibrina (inhiben el cierre)* 29-39 g/l de fibrinógeno y 200-600/ml de fibrina (incrementan soporte al estrés)
Van Der Ham y cols. ⁵⁷	1992	Tisseel®	Anastomosis con y sin isquemia	La fibrina no mejora cicatrización (la inhibe) No previene formación de adherencias
Van Der Ham y cols. ⁵⁸	1993	Tissucl®	Anastomosis con y sin peritonitis	Sin mejoría en la cicatrización de la anastomosis
Tayfun y cols. ⁶⁰	1997	Tissucl-Tisseel®	Anastomosis en colon radiado	Sin mejoría en la cicatrización de la anastomosis
Justo-Janeiro y cols. ⁷³	1997	Thrombogen®	Anastomosis de alto riesgo para desarrollar dehiscencia o fistulas en humanos	Menor número de complicaciones
Capitan y cols. ⁶²	2000	Tisseel®	Anastomosis con seda, ácido poliglicólico y fibrina	Menor inflamación local Adecuada cicatrización
Yilmaz y cols. ⁶³	2001	Tisseel®	Anastomosis con y sin peritonitis	Adecuada cicatrización
Kanellos y cols. ⁶⁴	2004	Tisseel®	5-fluorouracilo	Protegió la anastomosis Aumenta la angiogénesis y fibroblastos Mejora la PE
Presente serie	2004	Quixil®	Anastomosis con y sin isquemia. PE comparando fibrina/butil/octil-cianocrilato	La fibrina mejora la PE, siendo ésta estadísticamente mayor en el grupo de fibrina comparado con los demás grupos

PE = presión de estallamiento.

una línea de investigación utilizando estos adhesivos en modelos experimentales de alto riesgo. Los cuadros VI y VII resumen los resultados informados en la literatura internacional.

Adhesivos biológicos con base de fibrina

El sello de fibrina está compuesto por cuatro elementos:

- *Fibrinógeno*, principal componente estructural del sello, precursor de fibrina que junto con las plaquetas forman el coágulo.
- *Trombina*, permite la conversión del fibrinógeno en polímero de fibrina.
- *Calcio*, en su forma de cloruro tiene como objetivo convertir enlaces no covalentes de monómeros de fibrina en enlaces covalentes y así transformarlos en polímeros de fibrina.
- *Ácido tranexámico*, actúa como antifibrinolítico, inhibe la conversión de plasminógeno en plasmina.³⁵

Comercialmente el sello de fibrina se prepara con fibrinógeno a concentraciones que oscilan entre 80 y 120 mg/ml, trombina a razón de 1000 U/ml y cloruro de calcio a 40 mmol/l y el ácido tranexámico a concentraciones de 92 mg/ml.

Este adhesivo biológico ha mostrado beneficios en la curación de heridas al producir hemostasis³⁶⁻³⁸ por contener proteínas del paso final de la cascada de la coagulación (fibrinógeno y trombina), estimulando así el flujo de macrófagos que producen factores tisulares (citocinas) que incrementan la angiogénesis, proliferación de fibroblastos y producción de colágeno.³⁹⁻⁴¹ La primera generación de adhesivos de fibrina humana utilizada en Estados Unidos fue Tisseel® (Baxter Healthcare), aprobado por

la *Food and Drug Administration* en 1998.⁴² El uso de este adhesivo ha sufrido cambios en su estructura hasta llegar a la segunda generación (aceptada en marzo del 2003), Crosseal® (Quixil: Omrix Biopharmaceuticals Ltd. Tel-Hashomer, Israel),²⁸ con productos de extracción humana (Tisseel® contiene aprotinina bovina como antifibrinolítico, a diferencia de Quixil® que contiene ácido tranexámico) y cloruro de calcio.

Son ventajas de la fibrina humana la biodegradabilidad, biocompatibilidad,²⁵ no se asocia a inflamación, reacción a cuerpo extraño, tejido necrótico o fibrosis extensa,^{43,44} en comparación con generaciones pasadas de fibrina, las cuales se asociaban a reacciones alérgicas⁴⁵ debidas principalmente a los componentes de extracción bovina, así como a transmisión viral,⁴⁶ principalmente parvovirus B19,⁴⁷ hepatitis C y B.⁴⁸

Las propiedades a las que se hace referencia son las que permitieron en nuestro grupo con fibrina presentar menos complicaciones en términos de adherencias y obstrucción intestinal.

Adhesivos biológicos con base de colágeno

Se han efectuado estudios con una combinación de colágeno y trombina bovina, la cual provee de una matriz para el sellado, promoviendo así formación del coágulo (Flo-Seal, Sulzer Spine-tech, Anaheim, California),⁴⁹ sin presentar mejores resultados a la fibrina humana.

Adhesivos sintéticos de cianoacrilato

Los adhesivos no biológicos o sintéticos comprenden al grupo de cianoacrilatos (metil, etil, butil y octil) que mediante una

Cuadro VII. Diferentes series de modelos experimentales y empleo de adhesivos sintéticos no biodegradables

Autor	Año	Adhesivo	Tipo de estudio	Resultado
Gennaro y cols. ⁶⁶	1976	Metil-2-cianoacrilato	Anastomosis de colon	Histotoxicidad Abundancia de tejido cicatrizal Lesión de la mucosa
Kirkegaard y cols. ⁶⁷	1980	Isobutil-cianoacrilato	Anastomosis de colon	No hay diferencia en la PE Retardo en la cicatrización pero sin influir en la fuerza de la anastomosis
Kanellos y cols. ⁶⁸	2002	2-octil-cianoacrilato	Anastomosis de colon	Más adherencias sin significancia estadística Sin diferencias en PE
Nursal y cols. ⁷¹	2004	Octil-cianoacrilato	Anastomosis de alto riesgo	Menor o nula toxicidad No ofrece ventajas en fase temprana de cicatrización
Presente serie	2004	Butil/octil-cianoacrilato	Anastomosis con y sin isquemia	La fibrina mejora la PE, siendo ésta estadísticamente mayor en el grupo de fibrina comparado con los demás grupos.

PE=presión de estallamiento.

reacción exotérmica al ponerse en contacto con superficies actúan formando una cubierta resistente.²⁹ El 2-octil-cianoacrilato (Dermabon, Ehicon, Inc. Norwood, Mass) es cuatro veces más resistente y es más flexible, está indicado en una amplia variedad de heridas;⁵⁰ fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en marzo de 2002.⁵¹

Otros adhesivos sintéticos se han caracterizado por reacción a cuerpo extraño, como la gelatina de resorcinol y formaldehído que desarrolla problemas de compatibilidad tisular y dehiscencia de anastomosis.^{52,53} Otro adhesivo es la proteína marina adhesiva, obtenida de mejillones, que combina varios oligopéptidos y polipéptidos; dado que no se ha logrado su producción masiva no se cuenta con estudios experimentales y clínicos que permitan conocer su utilidad.⁵⁴

Los adhesivos tisulares han sido probados en estudios de anastomosis de colon bajo diferentes circunstancias. Mediante un diseño comparativo de colon, en 1988 Houston y colaboradores informaron el uso de fibrina y esteroides. Observaron que el tratamiento a corto plazo retarda la cicatrización de la anastomosis, y la fibrina no proporciona firmeza ni mejora la presión de estallamiento, e incluso existe mayor tendencia a la formación de abscesos.⁵⁵

En 1991 Van Der Hamm y colaboradores compararon la degradación de colágena e hidroxiprolina con la presión de estallamiento de una anastomosis realizada con prolene 7-0 y reforzada con fibrina. Encontraron que los días 2 y 7 no existió diferencia de las presiones en los grupos y al día 4 la presión de estallamiento fue más baja que en el grupo control ($p < 0.001$), correspondiendo estos hallazgos con la medición de colágena. La concentración de hidroxiprolina fue más baja en los grupos de estudio que en el control, sin demostrar que mejore el cierre de la anastomosis; la posible explicación es por una reacción a la proteína extraña.⁵⁶ Posteriormente compararon grupos a los cuales se les realizó anastomosis, pero los convirtieron en alto riesgo produciendo isquemia. Concluyeron que la fibrina no mejora la cicatrización sino que la inhibe y no previene la formación de adherencias;^{57,58} también fue utilizada en anastomosis con peritonitis⁵⁹ y en colon radiado,⁶⁰ con similares resultados.

En los estudios anteriores se emplearon concentraciones elevadas de fibrinógeno a diferencia de lo realizado por Byrne y colaboradores,⁶¹ quienes compararon diferentes cierres de heridas en dorso de piel de rata con modelos mecánicos tratados previamente con fibrina, pero con concentraciones variables de la preparación. Los datos en este estudio indican que la inhibición de cierre de las heridas se observó a concentración de 58 g/l de fibrinógeno y trombina a concentración de 1000 U/ml. Las concentraciones de fibrinógeno de 29 a 39 g/l y la concentración de trombina de 200 a 600 unidades/ml incrementaron significativamente el soporte a la distensión, la energía de absorción y los valores de elasticidad de las heridas respecto a los controles. Se concluyó que los resultados

contradictorios sobre fibrina en otras investigaciones pueden deberse a una formulación inapropiada de las concentraciones, la cual está influida por sus propiedades adhesivas, y a efectos inesperados sobre el proceso de cierre de heridas. Altas concentraciones de fibrinógeno y trombina han demostrado inhibir la actividad de neutrófilos y macrófagos.⁶¹

A la luz de sus resultados se puede inferir que la concentración óptima de los componentes en los adhesivos de fibrina mejora el efecto de cierre y cicatrización, a lo cual se puede agregar que la evaluación de esta concentración es requerida en modelos de anastomosis intestinales de alto riesgo.⁶¹ Esta conducta posteriormente llevó a probar nuevamente la fibrina humana en el cierre de anastomosis con diferentes suturas: seda, ácido poliglicólico y fibrina, encontrando que existe menor inflamación local, ausencia de reacción granulomatosa o de cuerpo extraño, poco o nulo edema local, una adecuada cicatrización,⁶² mejora la cicatrización incluso en modelos con peritonitis,⁶³ y al proporcionar antimetabolitos como 5-fluorouracilo, la fibrina protegió la anastomosis, aumentando la angiogénesis y la actividad fibroblástica respecto a los controles,⁶⁴ incrementando así la presión de estallamiento.⁶⁵

Nuestros resultados muestran aumento de la fuerza tensil en el grupo de fibrina a una concentración de fibrinógeno de 40 mg/ml, diferente a la presentación comercial empleada para fines hemostáticos (concentración de 120 mg/ml de fibrinógeno). La modificación de las concentraciones de sus componentes tiene como consecuencia efectos distintos a los esperados normalmente, ya que puede ser más un sello adhesivo que hemostático.⁵⁸ Por lo descrito anteriormente, justificamos el uso del fibrinógeno a concentración de 40 mg/ml y no la recomendada para fines hemostáticos, que es mayor.

En el ámbito de adhesivos sintéticos, el uso de metil-2-cianoacrilato en anastomosis colónicas permitió desarrollar efectos adversos como la histotoxicidad, abundancia de tejido cicatrizal y lesión de la mucosa intestinal, además de su probable capacidad de carcinogénesis.⁶⁶ Al probar el isobutil-cianoacrilato en anastomosis de colon, Kierkegaard y colaboradores⁶⁷ no observaron diferencia de fuerza de la anastomosis, expresada por medición de la presión de estallamiento, y sí existió retardo histológico de la cicatrización, pero sin influir en la fuerza de la anastomosis.

Los resultados de nuestro estudio en el grupo con 2-octil-cianoacrilato mostraron menor presión de estallamiento y mayor ruptura a nivel de la anastomosis, que pueden corresponder a que polimeriza rápidamente por su constitución química y es más agresivo con las serosas, provocando toxicidad; en los 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 colaboradores,⁶⁸ quienes utilizaron 2-octil-cianoacrilato y encontraron más adherencias que en el grupo control, sin ser significativas estadísticamente ($p = 0.074$); de la misma forma no

existieron diferencias en la presión de estallamiento ($p = 0.897$) ni en el proceso de cicatrización expresado por infiltración de células inflamatorias, neoangiogénesis, depósito de colágeno o actividad fibroblástica ($p > 0.05$), condición también demostrada por otros investigadores.^{69,70} Nursal y colaboradores⁷¹ lo utilizaron en anastomosis de alto riesgo al provocar isquemia a 1 cm del sitio de la anastomosis; midieron la presión de estallamiento y su correspondencia a la medición de hidroxiprolina. Al séptimo día cuantificaron la presión de estallamiento, la cual fue menor en los grupos de cianoacrilato. La hidroxiprolina no presentó diferencia entre el grupo de estudio y el control ($p = 0.319$), aunque existe menor o nula toxicidad de este derivado, ya que los monómeros polimerizan lentamente y eliminan menos residuos ciano-A. A diferencia de los derivados previos, el cianoacrilato no ofrece ventajas en la fase temprana de cicatrización colónica en el grupo con y sin isquemia. En la fase tardía existe un retardo de la cicatrización, probablemente por la reacción inflamatoria local intensa,^{71,72} en cambio, se ha observado mayor flexibilidad, acción bactericida y resistencia en su uso externo.⁷⁰

Conclusiones

1. El adhesivo biológico de extracción humana a 100% (segunda generación) no había sido utilizado en anastomosis de colon. En comparación con adhesivos sintéticos a base de cianoacrilatos, la variación de la concentración de fibrinógeno empleada en este estudio demostró mejores resultados en términos de mayor fuerza tensil, tomando en cuenta que el punto crítico de la fuga de la anastomosis medida a través de presión de estallamiento exhibe la resistencia mecánica de la unión anastomótica,²⁷ presentándose ruptura fuera de la anastomosis y menor número de complicaciones como adherencias y obstrucción intestinal.
2. Respecto al N-2-butil-cianoacrilato y 2-octil-cianoacrilato, resalta la facilidad de su aplicación ante una lenta velocidad de polimerización del primero y, por ende, mayor ventaja como sellador de anastomosis sobre el otro adhesivo sintético. El 2-octil-cianocrilato tiene mayor velocidad de polimerizado y toxicidad demostrada por contener residuos de cianatos, características diferentes al monómero N-2-butil-cianoacrilato.
3. No obstante, ambos adhesivos sintéticos provocan mayor respuesta inflamatoria, al menos macroscópicamente, al comparar los resultados obtenidos en el grupo control y con el adhesivo biológico biodegradable; su consistencia y firmeza aparente no son sinónimos de impermeabilidad.
4. Observamos que estas características en anastomosis colónicas en rata, claramente producen eventos no deseados y no mejoran la capacidad mecánica de los adhesivos, sin embargo, aquellos con menor velocidad de polimeriza-

ción parecen tener un comportamiento más benévolos, menos lesivo, al menos en el modelo empleado.

5. Consideramos que el terreno de investigación en protección de anastomosis intestinales de alto riesgo es amplio y susceptible de encontrar nuevas medidas adyuvantes para la protección de las mismas y prevención de complicaciones letales como dehiscencia, sepsis y obstrucción mecánica.

Agradecimientos

Este estudio fue apoyado por el Fondo para el Fomento de la Investigación Médica (FOFOI), con folio 2003/042, y por el Fondo Regional del CONACYT Sistema SiMorelos (1999-0302009).

Referencias

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. Aetiology 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, Faulk 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 anastomoses following resection for experimental diverticulitis. *Arch Surg* 1971;103:17-21.
16. Bartlett JG. Patogenia de la sepsis intraabdominal. En: Wilson SE, Finegold SM, Williams RA, editores. *Infecciones intraabdominales*.

- Diagnóstico y tratamiento. Primera Edición. México: McGraw-Hill; 1987. pp.34-47.
17. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res* 1987;43:14-20.
18. Stagemann H, Stalder K. Determination of hydroxyproline. *Clin Chim Acta* 1967;18:267-273.
19. Garcia-Olmo D, Lucas FJ, Lopez-Fando J. The relation of the adhesion phenomenon and the experimental resistance of colonic anastomoses. The effect of epiplasty. *Nutr Hosp* 1994;9:385-393.
20. Merad F, Hay JM, Fingerut A, Flamant Y, Molkhou JM. Laborde Y. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection. *Ann Surg* 1998;227:179-186.
21. Fischer JE. Segmental resection for acute and chronic diverticulitis. In: Nyhus LM, Baker RJ, editors. *Mastery of surgery*. Vol. 2, 2nd edition. Boston: Little Brown; 1992. pp.1250-1263.
22. Pahlman L, Ejerblad S, Graf W, Kader F, Kressner U, Lindmark G, Raab Y. Randomized trial of a biofragmentable bowel anastomosis ring in high-risk colonic resection. *Br J Surg* 1997;84:1291-1294.
23. Jung M, Manegold BC, Brands W. Endoscopic therapy of gastrointestinal fistulae with fibrin tissue sealant. In: Waclawiczek HW, editor. *Progress in fibrin sealing*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. pp.45-59.
24. Redl H, Schlag G. Properties of different tissue sealants with special emphasis on fibrinogen-based preparations. In: Schlag G, Redl H, editors. *Fibrin sealant in operative medicine*. Berling: Springer-Verlag; 1990. pp. 27-38.
25. Gossain AK, Lyon VB, Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. The current status of tissue glues. II. For adhesion of soft tissues. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:1581-1584.
26. Kuzu MA, Kóksoy C, Kale IT, Tamk A, Terzi C, Elhan A. Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in rat. *Am J Surg* 1998;176:348-351.
27. Kologlu M, Sayek I, Kologlu B, Eng C, Onat D. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *Am J Surg* 1999;178:293-297.
28. American Red Cross. Crosseal fibrin sealant (human) package insert. Washington, DC: American Red Cross; 2003.
29. Zeebregts CJ, Heijmen RH, Van Den Dungen JJ, Van Schifgaarde R. Non-suture methods of vascular anastomosis. *Br J Surg* 2003;90:261-271.
30. Orozco-Mosqueda A, Leal-Cortés CA, Portilla-de Buen E, Vázquez-Camacho G, López-Ortega A, Muciño-Hernández I, y cols. Efecto de la reducción en la concentración de fibrinógeno de un sello de fibra para mejorar el poder adhesivo en anastomosis de colon normal y patológico. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68(Supl 3):156.
31. Waninger J, Kauffmann GW, Shah AI, Farthmann EH. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg* 1992;163:319-323.
32. Knightly JJ, Agostino D, Cliffton EE. The effect of fibrinolysis and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1962; 52:250-254.
33. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación. Miércoles 22 de agosto de 2001.
34. Thornton FJ, Barbul A. Healing of the gastrointestinal tract. *Surg Clin N Am* 1997;77:549-586.
35. Sierra DH. Fibrin sealant adhesive system: a review of the chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomater Appl* 1993;7:309-352.
36. Venkatesh KS, Ramnújam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1136-1139.
37. Willetts L, Dudley N, Tam PKH. Endoscopic treatment of recurrent tracheo-esophageal fistulae: long-term results. *Pediatr Surg Int* 1998;13:256-258.
38. Jessen C, Sharma P. Use of fibrin glue in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1985;39:521-524.
39. Banerjee SK, Glynn LE. Reactions to homologous and heterologous fibrin implants in experimental animals. *Ann NY Acad Sci* 1960; 86:1054-1057.
40. Leibovich SJ, Ross R. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol* 1976; 84:501-513.
41. Pohl J, Bruhn HD, Christophers E. Thrombin and fibrin-induced growth of fibroblasts: role in wound repair and thrombus organization. *Klin Wochenshr* 1979;57:273-277.
42. Baxter Healthcare Corp. Tisseel VH package insert. Glendale, CA: Baxter Healthcare; 2000.
43. McCarthy PM. Fibrin glue in cardiothoracic surgery. *Transfusion Med Rev* 1993;7:173-179.
44. Stricker RB, Lane PK, Leffert JD, Rodgers GM, Shuman MA, Corash L. Development of antithrombin antibodies following surgery in patients with prosthetic cardiac valves. *Blood* 1988;72:1375-1380.
45. Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitoh J, Saitoh K, Fukuda H, Hirabayasi Y, et al. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. *Anesthesiology* 1994;81:1074-1077.
46. Spotnitz VD. Fibrin sealant in the United States: clinical use at the University of Virginia. *Thromb Haemost* 1995;74:482-485.
47. Hino M, Ishiko O, Honda KI, Yamane T, Ohta K, Takubo T, et al. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol* 2000;108:194-195.
48. Joch C, Witzke G, Groner A, Phillips M. Clinical safety of fibrin sealants. Presented at the 9th Annual Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, November 1999; Lisbon, Portugal.
49. Reece BT, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg* 2001;182:40S-44S.
50. Bernard L, Doyle J, Friedlander SF, Eeichenfield L, Gibbs NF, Cunningham BB. A prospective comparison of octyl cyanoacrylate tissue adhesive (Dermabond) and suture for the closure of excisional wounds in children and adolescents. *Arch Dermatol* 2001;13:1177-1180.
51. Bulletin: Recent changes to FDA-approved labeling. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:410.
52. Matsumoto T. *Tissue adhesives in surgery*. Flushing, NY: Medical Examination Publishing Co.; 1972.
53. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy E. Variable histotoxicity of histoacryl® when used in a subcutaneous site: an experimental study. *Laryngoscope* 1991;101:339-343.
54. Filpula DR, Lee SM, Link RP, Strausberg SL, Strausberg RL. Structural and functional repetition in a marine mussel adhesive protein. *Biotechnol Prog* 1990;6:171-177.
55. Houston AK, Roststein OD. Fibrin sealant in high-risk colonic anastomoses. *Arch Surg* 1988;123:230-234.
56. van Der Hamm AC, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh GM, Jeekel J. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomoses in the rat. *Br J Surg* 1991;78:49-53.
57. van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh GM, Jeekel J. Healing of ischemic colonic anastomoses: fibrin sealant does not improve wound healing. *Dis Colon Rectum* 1992;35:884-890.
58. van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Jeekel J. Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: an experimental study in the rat. *J Surg Res* 1993;55:256-260.
59. van Der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Harry FGM, van Der Ingh, Jeekel H. Effect of fibrin sealant on the integrity of colonic anastomoses in rats with faecal peritonitis. *Eur J Surg* 1993;159:425-432.

60. Tayfun K, Serap A, Engin A, Ismet S, Suha G, Feridun S, Ahmet O. Effect of fibrin glue on irradiated colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1240-1243.
61. Byrne J, Hardy J, Wood RAB, McIntosh R, Cuschieri A. Effect of fibrin glues on the mechanical properties of healing wounds. *Br J Surg* 1991;78:841-843.
62. Capitan MLC, Rodriguez NE, Morales CS, Sánchez GF, Del Rio LFD, Cabot Ostos E, Ortega BJM, Loscertales AJ, Cantillana MJ. Experimental study of sutureless colorectal anastomoses. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1284-1290.
63. Yilmaz HG, Odabasi M, Buyukbayram H, Bac B. Effectiveness of fibrin tissue adhesive for colocolic anastomoses reliability. *Ulus Travma Derg* 2001;7:87-90.
64. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriadis H, Kalfadis S, Kelpis T, Sacas L, Betsis D. Healing of colon anastomoses covered with fibrin glue after immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-fluorouracil. *Dis Colon Rectum* 2004;47:510-515.
65. Kanellos I, Mantzoros I, Goulimaris I, Zacharakis E, Zavitsanakis A, Betsis D. Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomoses of the rat. *Tech Coloproctol* 2003;7:82-84.
66. Gennaro AR, Moreira CA. Nonsuture colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1976;19:245-249.
67. Kirkegaard P, Christensen AB, Ibsen J, Hegedus V, Christiansen J. Experimental nonsuture colonic anastomoses. *Am J Surg* 1980; 139:233-236.
68. Kanellos I, Matatzoros I, Demetriadis H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, Betsis D. Sutureless colonic anastomoses in the rat. A randomized controlled study. *Tech Coloproctol* 2002;6:143-146.
69. Adam JS, Henry CT. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am J Surg* 2004;187:238-248.
70. Hollander JE, Singer AJ. Lacerations management. *Ann Emerg Med* 1999;34:356-367.
71. 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;187:28-32.
72. Garwal A, Varma A, Sarkar C. Histopathological changes following the use of biological and synthetic glue for dural grafts: an experimental study. *Br J Neurosurg* 1998;12:213-216.
73. Justo Janeiro JM, Pavón VA. Primer experiencia clínica en México con un sello de fibrina. *Cirujano General* 1997;19:103-108.

