



11209  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.  
CÁTEDRA DE CIRUGÍA "CARLOS PERALTA"**

***"El uso de adhesivo de fibrina en anastomosis  
intestinal permite un cierre seguro y adecuado"***

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**P R E S E N T A :**

**Dr. Luis Manuel Miranda Pérez**

**DIRECTOR DE TESIS: Dr. Jorge Ortíz de la Peña**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO: Dr. Jorge Cervantes Castro**

**MÉXICO D. F.**

**OCTUBRE DEL 2004**



*Excelencia en Medicina*



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



*[Handwritten signature]*

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**Dr. Jorge Cervantes Castro**  
Profesor Titular del Curso de Cirugía General y de la Cátedra de  
Cirugía "Carlos Peralta"  
American British Cowdray Medical Center I.A.P..

*[Handwritten signature]*

**Dr. Jorge A. Ortiz de la Peña Rodríguez**  
Asesor de Tesis, American British Cowdray Medical Center I.A.P.

*[Handwritten signature]*

**Dr. José Javier Elizalde González**  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica  
American British Cowdray Medical Center I.A.P.



Autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de un trabajo recepcional.

NOMBRE: Luis Manuel Miranda  
Perz

FECHA: 22 Sept. 04

FIRMA: 

**“El uso de adhesivo de fibrina en anastomosis intestinal permite un cierre seguro y adecuado”.**

## **Dedicatoria**

Se dice que el destino no existe, que es una serie de circunstancias; que la verdad depende de varios factores y tiempos; que el tiempo es únicamente la suma de emociones que se pierden como un suspiro al viento.

Con el correr del tiempo y en paciente espera, te encuentras al final del camino, esperando estar juntos.

A mi madre, la Sra. Magdalena Miranda Pérez, no por aquella que se dedicó en tiempo completo a mí, no por la que dedicó su cuerpo y años a mi formación, si no por la mujer que a pesar de mis logros y fracasos me sigue amando como el primer día.

Para el Dr. Jorge Cervantes Castro, quién se dedicó estos años a su manera a impulsar día a día la enseñanza y la capacidad de resolver problemas, hacer de la cirugía un arte y un placer, recordar que "el mejor cirujano no es el que mejor opera, si no, el que sabe cuando no operar".

Para mi familia, toda aquella que apostó y depositó su confianza en el sueño de un proyecto y su resultado.

A todos aquellos, que de alguna manera han participado en éste resultado final; aquellos que minimizaron esfuerzos, aquellos que impulsaron con demoras y excusas, y por los que se quedaron en el camino.

Finalmente incluyo un sueño, una realidad y un sentimiento.



## **Agradecimientos**

La gratitud a la enseñanza es tu formación: Gracias Universidad Nacional Autónoma de México, gracias Facultad de Medicina; Ciudad Universitaria, gracias Centro Médico ABC.

Al ingresar al mejor programa de Cirugía General hace 4 años, se hizo un compromiso personal y grupal, no sólo por escrito o de palabras, si no por convicción y por reto a la superación.

A mi profesor titular de curso "Dr. Jorge Cervantes Castro" por aquello que no necesita decir, y sin embargo; sin pedirlo es un ejemplo a seguir. Al Dr. Guillermo Rojas Reyna por ser todos los días un personaje insustituible en la formación de los residentes y piedra angular del programa. Al Dr Felipe Cervantes Monteil por su actitud enérgica e irrefutable.

Al maestro Dr Leopoldo Guzman Navarro jefe de Cirugía del Hospital ABC por su forma inusual de enseñanza y paciencia. Al Dr. Cesar Decanini Terán por su confianza y el saber dar la pauta en cada cirugía. Al Dr. Jorge Ortiz de la Peña por sus enseñanzas, exigencias y haberme brindado el honor de ser tutor de ésta tesis. Para el Dr. Carlos Belmonte Montes por ser mi maestro y amigo, quien no necesita más que su presencia para dar confianza. A los doctores Alberto y Samuel por sus exigencias en quirófano y Clínica BRIMEX II. Para el Dr. David Lasky Marcovich por su peculiaridad insistencia a la perfección. Para el Dr. Elias Dergal quien con su experiencia reforzó conocimientos. Para el Dr. Rafael Padilla Longoria y Fernando Quijano Orvañanos quienes simplemente me dieron la confianza para iniciar cirugías. Para el maestro Miguel Benbassat. Para los doctores Manuel Muñoz, Enrique Luque y Eduardo Moreno quienes me recordaron que la habilidad para operar va después del saber. Para el Dr. Fernando Serrano Berry y Dr. Samuel Kleinfinger por brindarme un espacio en cada cirugía. Al Dr. Roberto Castañeda por su gran insistencia a la docencia. Para el Dr. Gustavo Varela quién me recuerda la importancia y el valor de la cirugía. Para el Dr. Gil Mussan que no sólo enseña, también aprende y comparte con los residentes.

En especial para mis compañeros de generación e insustituibles amigos, los doctores Jorge Ochoa, Gabriel Sánchez, Marcos González, Rafael Contreras, y Angel Torrontegui.

A mis amigos quienes me recuerdan día a día que la superación, la humildad, la honestidad son parte de la formación aquí aprendida: Claudio A. Ramírez, Walter Kuntz, Luis M. Flores, Nicolás Mervich, Pablo Vidal, Sergio González, Claudio Goffier, David González, Raúl Alvarado, Luis Fernández, Mijael Toiber, Ricardo Wellman, Natan Sarue, Sión Agami, Fernando Guerrero, Sergio Godoy, Wolfgang Gaertner y Rodrigo Muñoz, los veré al final del camino.

	<b>Paginas</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>4</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>5</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
Cicatrización en las anastomosis. ....	<b>8</b>
Antecedentes históricos "anastomosis manual" .....	<b>9</b>
Antecedentes históricos "adhesivos de fibrina" .....	<b>10</b>
Estado actual .....	<b>11</b>
Componentes de los adhesivos de fibrina. ....	<b>12</b>
Experimentación en animales .....	<b>14</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>15</b>
Técnica quirúrgica .....	<b>16</b>
Método estadístico .....	<b>20</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>26</b>



## **"El uso de adhesivo de fibrina en anastomosis intestinal permite un cierre seguro y adecuado".**

Dr. Luis Manuel Miranda Pérez

\*Residente de 4to año del programa de Cirugía General del Centro Médico ABC.

*Participación del departamento de Cirugía Experimental de Brimex II "Karl-Storz" y del departamento de Patología del Centro Médico ABC.*

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las anastomosis intestinales ofrecen todo un reto, ya que no sólo dependen de las habilidades del cirujano para su correcta construcción, sino que intervienen factores como: la técnica realizada, el tiempo quirúrgico empleado, el no comprometer su vascularidad, que se encuentre libre de tensión, un estado nutricional adecuado, el material de sutura empleado, el tiempo de reposo del segmento anastomosado, preparación intestinal, edad del paciente, reacción inflamatoria local, manipulación del tejido, etc.<sup>1-2</sup>

**Objetivos:** Demostrar que la anastomosis intestinal con adhesivo de fibrina es posible y segura.

Demostrar que la reacción inflamatoria es menor con el uso de adhesivo de fibrina en comparación con la anastomosis realizada con sutura.

Demostrar que el adhesivo de fibrina es seguro, utilizado de manera adecuada y única en una anastomosis intestinal, la cual requiere de tres condiciones fundamentales para su éxito: la preservación de su vascularidad, conservar una adecuada tensión y asegurar un buen estado nutricional del sujeto.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratas de la cepa Wistar en dos grupos de 15 y de manera aleatoria, fueron sometidas a cirugía. Se transectó ileon terminal en dirección transversal. En el grupo I se utilizó sutura para la anastomosis; en el grupo II se utilizó adhesivo de fibrina. Se inició vía oral de manera temprana (a las 6hr) y se sacrificaron a los 7 días.

**Resultados:** No se presentaron complicaciones ni mortalidad en el grupo I, mostraron adherencias grado 1+ en 10 de las 15 ratas (66.6%), no hubo formación de adherencias en las 5 ratas restantes (33.4%). En el grupo II, en una de las ratas (6.6%), se documentó colección interasa de líquido citrino; 13 de las 14 ratas restantes (86.5%) presentaron adherencias grado 1+ y la rata 15 no formo adherencias (6.6%). No hubo mortalidad.

**Conclusiones:** El adhesivo de fibrina es una alternativa adecuada y segura para realizar anastomosis intestinales sin poner en riesgo la fuerza de tensión y la perfusión intestinal; esta última, comprometida por la sutura al unir los bordes intestinales. El uso de adhesivo de fibrina reduce el tiempo quirúrgico, es sencillo de preparar, es accesible, confiable, ofrece un control hemostático seguro, de fácil aplicación, de integración y secado rápido.

**Palabras clave:** Anastomosis, adhesivo de fibrina, sutura, inflamación, reparación.

## INTRODUCCIÓN

### Cicatrización en las anastomosis.

En la etapa de cicatrización, se acumulan granulocitos durante las 3 primeras horas y la migración de células inflamatorias como macrófagos ocurre dentro de las primeras 24hr, aparecen los fibroblastos a los 2 días, permaneciendo por 48hr más y por consiguiente, la producción de colágena se presenta en éste tiempo; una reparación completa se presenta a partir de los 7 días.<sup>3-4</sup>

El principio de una correcta anastomosis intestinal se basa en afrontar de manera adecuada sus capas: serosa, muscular y las submucosas de ambos bordes intestinales.<sup>5</sup>

Durante años la construcción de una correcta anastomosis ha sido un reto para el cirujano y depende de varios factores:

<b>Factores técnicos de las anastomosis intestinales.</b>
Aposición correcta de la pared intestinal (invertida, evertida, terminal o later.
Planos de sutura (un plano, dos planos o tres planos)
Tipo de puntos ( interrumpidos o continuos)
Distancia entre los puntos colocados.
Distancia entre los puntos y el borde de la pared intestinal
Tipo de material utilizado (absorbible, no absorbible, monofilamento o multifilame
Tensión aplicada a la sutura.

*Waninger, J. M.D. et al. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. Am J Surg. Mar 1992: 163; 319-23.<sup>3</sup>*

Los neutrófilos y las bacterias locales producen enzimas proteolíticas, incluyendo colagenasa; la cual es mayormente producida durante la contaminación bacterial y reacción inflamatoria exagerada.<sup>6</sup> Existe una mayor concentración en la producción de la enzima colagenasa en el intestino, la cual aumenta durante la cicatrización, siendo mayor su estimulación en la cirugía de colón.

Autores como Halsted<sup>7</sup> y Hisashi<sup>8</sup> mencionan que la formación de adherencias durante esta fase de la reparación intestinal, se debe principalmente a iatrogenia médico-quirúrgica, como: la manipulación exagerada del tejido, desvascularizar el borde intestinal y a una mala técnica quirúrgica.



### **Antecedentes históricos "anastomosis manual"**

La anastomosis intestinal, representa uno de los procedimientos quirúrgicos más cotidianos en la práctica, son tan antiguas, que sus antecedentes se remontan a referencias tan antiguas como los escritos de Hipócrates (600 a c) y Celso (30 a c). Galeno se opuso a las anastomosis por las complicaciones que estas causaban, tales como las fistulas. En el año 963 d c, en Arabia Saudita se utilizaron mandíbulas de hormigas decapitadas para las anastomosis. Hacia el 1123, el clero dejó a la cirugía en manos de los barberos, quienes siguieron la práctica de Galeno al no tocar al intestino.<sup>9</sup>

Vesalio (1514-1564) retomó la sutura del intestino para imitar la cicatrización a través de un material de refuerzo. En el siglo XVI, Spivak utilizó grapas metálicas (de Michel) las cuales con ciertas modificaciones y aditamentos representan en la actualidad una forma segura de engrapado durante la realización de las anastomosis. Scacher en 1720 recomendó la colostomía e ileostomía para evitar las estenosis causada por las anastomosis con sutura. En 1739 Heisher describió que al poner en contacto la mucosa y la serosa con sutura, se presentaba estenosis. Larrey utilizó por primera vez el cierre en dos planos.<sup>9</sup> Lembert en 1826 utilizó los puntos seromusculares invaginantes, Halsted en 1887 recomendó que los puntos fueran serosubmucosos invaginantes; 3 años después, Cushing recomendó los puntos de seguridad en "U". Connell en 1892 utilizó por primera vez en sus anastomosis surgete serosubmucoso invaginante en primer plano y en un segundo plano puntos simples seromusculares invaginantes.<sup>10</sup>

Esta última forma de suturar es la de mayor aceptación actualmente.

Gambée en 1951 describió otra forma de anastomosar intestino, iniciando con puntos simples en la cara posterior dejando los nudos sobre la mucosa de tal manera que quedaban intraluminales y un segundo tiempo sobre la cara anterior con mismo puntos y dejando los nudos serosos extraluminales.<sup>11</sup>

Existen otras técnicas de sutura, sin embargo se ha avanzado más en la fabricación de diferentes materiales de sutura como los absorbibles, no absorbibles y metálicos, hasta la aparición de los adhesivos de fibrina en la década de los 40's.

Samperio publicó, que al utilizar catgut o seda en un plano evertido, podría causar adherencias, al colocarlos de manera invertida condicionaba estenosis, y en algunos casos la formación de granulomas al usar seda. Con el uso de ambas técnicas se presentaba dehiscencia espontánea y demostró que los mismos materiales en dos planos causaban estenosis.<sup>9</sup>

Se han reportado complicaciones de hasta un 27% en técnica con surgete, en comparación con aquellas anastomosis realizadas con puntos separados con un 5% de complicaciones.<sup>3</sup>

En la práctica cotidiana se recomienda utilizar puntos interrumpidos en un plano, conservando una distancia de 2-4 mm entre cada punto, realizando la anastomosis con la cantidad de puntos necesarios para cerrar la pared intestinal.<sup>12</sup>

Herrmann<sup>13</sup> mencionó que la tensión adecuada, para afrontar la pared intestinal, debe de ser moderada, para evitar necrosis de los bordes intestinales, favoreciendo la migración de fibroblastos y la angiogénesis, las cuales son necesarias para la reparación.

#### **Antecedentes históricos "adhesivos de fibrina"**

El primer concepto sobre el efecto hemostático de la fibrina lo realizó Bergel en 1909. Howerber en 1938 purificó la trombina. Con estos dos conceptos, en 1944 se conjugaron y se aplicaron sobre las heridas de piel de los soldados en la segunda guerra mundial. En la década de los 40's Detweiler<sup>14</sup> utilizó por primera vez de manera experimental adhesivo de fibrina en anastomosis neural y más recientemente, en la década de los 60's Inou fue el primero en utilizar adhesivo de fibrina en intestino de animales.<sup>15</sup>

En 1970 se describe la composición de un coágulo. En 1972 Matras aplicó el adhesivo para neuroplastía en modelo animal.<sup>16</sup> Hjortrup en 1986 y Kjergaard en 1987 fueron los primeros en demostrar la seguridad de los adhesivos de fibrina en las anastomosis en modelos animales diferentes.<sup>5-17</sup> Hjortrup, publicó que utilizar adhesivo de fibrina en las anastomosis de manera intraluminal es posible y seguro.<sup>18</sup>

En la cascada de la coagulación, el fibrinógeno se transforma en fibrina por la presencia de trombina y de calcio. La fibrina se polimeriza por la presencia del factor XIII y su resultado es un coágulo primario hemostático.

Matsumoto en 1967, documentó cuales serían los criterios para utilizar de manera adecuada los adhesivos de fibrina:<sup>19</sup>

- I.- La instancia quirúrgica que condiciona utilizar los adhesivos, es decir, su selección.
- II.- Aplicarlo sobre un tejido no friable.
- III.- Evitar la contaminación en el sitio de aplicación.

Los criterios para la aplicación de los adhesivos son:

- a) Cierre de la mucosa.
- b) Aproximación de la serosa.
- c) Aplicarlo sobre una anastomosis invaginante, tejido no maltratado y seco.
- d) No dejar espacios amplios para evitar fistulas.

Sweenwy mencionó una escala visual de la cantidad de colágeno perianastomótico formada, utilizando adhesivo de fibrina de manera adecuada, en comparación con la sutura, en la cual la degradación del colágeno no compromete la calidad de la anastomosis.<sup>20</sup>

## Estado actual

En Mayo de 1988 la FDA aprobó productos de fibrina para uso humano. Los productos comerciales actuales en el mundo son: Beriplast P (Aventis Behring, Marburg, Germany), Bolheal (Fujisawa, Osaka, Japan), Hemaseel APR (Haemacure Corporation, Sarasota, FL, USA), Quixil (Omrix, Brussels, Belgium), and Tisseel (Baxter Immuno, Vienna, Austria).

Estos contienen básicamente dos sistemas; uno con fibrinógeno (40 a 110 mg/ml) y otro con trombina (4 a 1000 UI/ml), ambos con diferentes catalizadores-estabilizadores como atropina (10000 KIU/ml) factor XIII (20 a 80 U/ml) y ácido tranexámico. *Tabla 1* La FDA exige un control biológico viral contra hepatitis B, VIH tipo 1 y 2, hepatitis C, HTLV III/LAV, Herpes virus, Epstein-Barr, Citomegalovirus, Varicela Zoster y polio virus. Actualmente se realiza un proceso de pasteurización en la manufactura de los productos, controlando en un 99.99% a los agentes patógenos.<sup>21</sup>

Tabla 1

		Componentes de los adhesivos de fibrina					
		Fibrinogen Human (mg/mL)	factor XIII Human (U/mL)	Thrombin Human (IU/mL)	Aprotinin Bovina (KIU/mL)	fibrinogen Virus -inactivated	Inactivated Viral Thrombin
Tisseel, Tisseucol (Duo Baxter-Immuno AG, Austria)	Frozen solution	70-110	10-50	500	3,000	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C
Tisseel, Tisseucol (KI Baxter-Immuno AG, Austria)	Lyophilizate	70-110	10-50	500 and 4	3,000	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C
Tisseel (VH KI Baxter-Immuno AG, USA)	Lyophilizate	75-115		500	3,000	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C
Beriplast P (Aventis Behring, Germany)	Lyophilizate	90 (65-115)	80 (40-80)	500 (400-600)	1,000	Pasteurization liquid solution, 10 h at 60°C	Pasteurization (liquid solution, 10 h at 60°C)
Hemaseel APR Haemacure, Canada) (As Tisseel VH KI Baxter-Immuno)	Lyophilizate	75-115		500	3,000	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C	Two-step vapor heat at 60°C and 80°C
Quixil (Omrix Biopharmaceuticals SA, Israel)	Frozen solution	60-100	None	1,000	None (transamic acid 92 mg/mL)	Solvent-detergent treatment, pasteurization	Solvent-detergent treatment, nanofiltration
Bolheal (Kaketsuken Pharmaceutical, Japan)	Lyophilizate	80	75	250	1,000	Dry heat (144 h at 65°C)	Dry heat (96 h at 65°C)
Biooel (LFB-Lille, France)	Lyophilizate	127	11	558	3,000	Solvent-detergent treatment	Solvent-detergent treatment
VIGuard F.S. (Vitek VI Technologies, USA)	Lyophilizate	50-65	3-5	200	None	Solvent-detergent treatment, ultraviolet C light	Solvent-detergent treatment, ultraviolet C light

Mark R. Jackson, M.D. *Fibrin sealants in surgical practice: An overview. American Journal of Surgery. August 2001; 182 (2) Supp*<sup>16</sup>



## **Componentes de los adhesivos de fibrina.**

### **Fibrinógeno**

Es una glucoproteína que pertenece a las proteínas de fase aguda, producida por el hígado, cuya transformación en un gel polimérico insoluble (fibrina) permite la coagulación del plasma, tiene un peso molecular de 340 Kd y una vida media de 3 a 5 días. Circula como dímero de disulfuro, formado por dos moléculas simétricas, cada una de las cuales consta de tres tipos de cadenas polipeptídicas. Los péptidos terminales de las cadenas de aminoácidos se denominan fibrinopéptidos, los cuales se forman por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno, esto conduce a la formación de monómeros de fibrina. Su concentración plasmática normal es de 200 a 400 mg/dL.

El fibrinógeno tiene además otras funciones en las cuales participa la agregación plaquetaria. Se le considera además, un reactivo de fase aguda y su síntesis puede aumentar más de 20 veces con un estímulo inflamatorio intenso.<sup>33</sup>

### **Trombina**

La trombina se forma en el hígado a partir de la activación del factor Xa y la formación del complejo "protrombinasa", el cual se puede formar sobre una célula o la superficie de la membrana de fosfolípidos. Tiene un peso molecular de 72 Kd con una vida media de 3 a 4 días, y es un factor dependiente de vitamina K. Su concentración plasmática normal es de 100 ug/L.

Una vez formada la trombina, ésta participa en la fibrino-transformación, al provocar la proteólisis de fibrinógeno para formar monómeros de fibrina, de esta manera libera los fibrinopéptidos.

Entre las diversas funciones de la trombina se encuentra la activación plaquetaria y la activación del factor XIII.<sup>33</sup>

### **Factor XIII**

Es una transglutaminasa compuesta por dos subunidades A y dos subunidades B. El factor XIII tiene un peso molecular de 320 Kd, es activado por la trombina en presencia de iones de calcio y tiene una vida media de 4 a 8 h. Las cadenas A contienen el sitio activo (cisteína), mientras que las cadenas B carecen de sitio activo y sólo funcionan como acarreadoras de proteínas. El factor XIII es la única enzima de la coagulación que no es proteasa de serina. Es producido por el hígado; sin embargo, los monocitos y macrófagos pueden sintetizarla, el factor XIII que se encuentra dentro de las plaquetas es probable que se produzca en los megacariocitos. Su concentración plasmática normal es de 10 ug/L.<sup>33</sup>

La principal función del factor XIII es la hemostasia, al unirse de manera cruzada con las cadenas alfa y gama de la fibrina, así como estabilizar el coágulo de la fibrina. En ausencia del factor XIII, el coágulo se forma, pero es inadecuado para la hemostasia.



Otra función importante es su participación en la reparación de los tejidos en la cicatrización, además de ser esencial para mantener el embarazo, también produce resistencia a la degradación por plasmina.

### Aprotinina

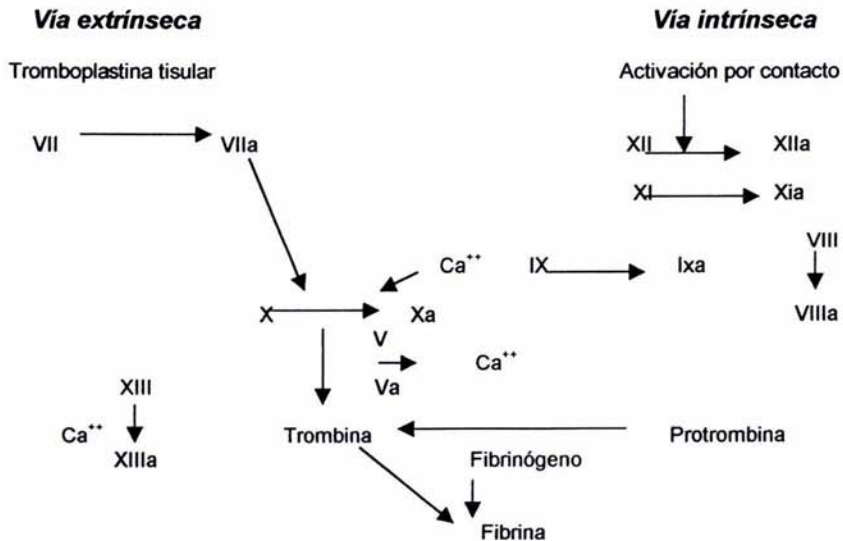
La aprotinina se descubrió y aisló, de manera independiente, por Kraut en 1930, la llamo inactivador de las caliceínas. La aprotinina pertenece a la familia de las serpinas (inhibidores de las proteasas séricas).

Se encuentra en los mastocitos de los bovinos. Es un inhibidor natural de numerosas proteasas como la quimotripsina, la caliceína tisular y plasmática, la plasmina y la tripsina. Se obtiene del pulmón bovino.

Es un compuesto formado por 16 aminoácidos distintos (cadena de 58 aminoácidos) y con un peso molecular de 6512 d. Su efecto inhibitor se debe a la formación de complejos aprotinina-proteasa; su unión a la caliceína aunque débil es terapéutico. El efecto anticoagulante se explica por esta inhibición a la caliceína.

La aprotinina inhibe la plasmina y la caliceína, afecta de manera directa a la fibrinólisis, inhibiendo la coagulación en su fase de contacto.<sup>33</sup>

Esquema simplificado de las dos vías de la cascada de la coagulación, en la cual se marcan los componentes de los adhesivos de fibrina, la letra "a" indica el factor que se activa.



Spotniz, M.D. Commercial fibrin sealants in surgical care. Am J Surg 2001; 182:8S-14S. <sup>31</sup>

La aplicación actual de los adhesivos de fibrina incluye: ayudar a la hemostasia, cirugías diversas como la neuroplastía, duroplastía, resección tumoral, reparación de aneurismas, cirugía cardiovascular, sellos pulmonares, adhesión de cartílago, cierre de fistulas, cirugía digestiva múltiple, utilizado de manera experimental en anastomosis intestinal sometida a radioterapia, circuncisión o extracción dental; se puede utilizar en pacientes que presentan desórdenes de hemostasia y en aquellos con trauma abdominal que involucra al hígado y bazo.<sup>4-22</sup>

Van der Hamm, demostró que la anastomosis intestinal realizada con adhesivo de fibrina es segura, pero que no impide que se formen adherencias y se acumule colágeno intravascular, ocasionando isquemia perianastomótica; así mismo, confirmó mediante estudios histopatológicos, la gran concentración de hidroxiprolina, aminoácido precursor de la proteína colágeno.

Utilizando antibióticos combinados in situ tales como clindamicina y cefalotina, demostró que existe disminución importante en la formación de adherencias, por la inhibición del acúmulo de hidroxiprolina. Además opinó que la peritonitis fecal no influye en la presentación de una mayor o menor cantidad en la formación de adherencias.<sup>2-23-24</sup>

Haukipuro, indicó la importancia de la hidroxiprolina en la formación de adherencias, isquemia en los bordes de anastomosis y trombosis vascular perianastomótica.<sup>25</sup>

Durante un experimento utilizando atroponina y agente antiplasminógeno, que son inhibidores naturales de proteasas, se observó un decremento importante en la formación de adherencias, a través, de reducir la degradación de fibrina. El mismo autor menciona que la inhibición en la formación de adherencias esta directamente relacionado con la concentración de fibrinógeno del producto. Mientras que el tiempo de coagulación esta en relación de la concentración de trombina.<sup>4-23</sup>

Los productos actuales de adhesivos de fibrina contienen atroponina y un agente antiplasminógeno.<sup>6</sup>

Gennaro mencionó que los adhesivos plásticos son peligrosos; son ácidos de éster con propiedades carcinógenas, disminuyen la fuerza ténsil de las fibras musculares longitudinales; y aunque no se han estudiado mas, él reportó una mortalidad del 22% a seis meses en su uso en anastomosis intestinal.<sup>26</sup>

### **Experimentación en animales**

La investigación biomédica usando modelos animales de experimentación ha mejorado mucho la calidad y expectativas de vida en todo el mundo, es esencial para la salud y bienestar de cada persona en nuestra sociedad. Si bien hay alguna controversia con relación al uso de animales en experimentos científicos, existe un consenso en la comunidad científica en torno a la necesidad de ello.

Nuestro proceder está apegado a las Declaraciones de Helsinki y Hong Kong adoptadas por la Asociación Médica Mundial en torno al uso de animales en experimentos biomédicos.



*Rata Wistar albina hembra.*

## **HIPÓTESIS**

La anastomosis intestinal realizada únicamente con el uso de adhesivo de fibrina permite un cierre adecuado y seguro, con menor reacción inflamatoria y de igual calidad que la realizada con sutura.

La calidad y cantidad de las adherencias está en relación a la curva de aprendizaje.

## **OBJETIVOS**

Demostrar que el adhesivo de fibrina permite un cierre adecuado y seguro al aplicarlo en una anastomosis intestinal.

Comparar la calidad de anastomosis intestinal con adhesivo de fibrina vs anastomosis intestinal con sutura.

Comparar reacción inflamatoria en las anastomosis intestinales con el uso de adhesivo de fibrina y de sutura.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

En dos grupos de 15 sujetos animales y de manera aleatoria se utilizaron ratas de la cepa Wistar de peso estándar entre los 250 y 300 g.

Los criterios de inclusión fueron todos los animales que no tuvieran cirugía abdominal previa y que se encontraran en peso adecuado. Se excluyeron aquellas que posterior a la cirugía muriesen por causas no relacionadas al procedimiento.



Utilizando halotano inhalado se inició sedación, se les aplicó anestesia IM e intraperitoneal con ketamina 15mg/kg (Ketalar Parker-Davis) y xilastine 5mg/kg (Rompum, Bayer).

Se colocaron en decúbito dorsal, en línea media se realizó incisión de laparotomía de 1cm; se disecó por planos hasta la cavidad abdominal, se exteriorizó un asa de yeyuno terminal, se transectó en su eje transversal hasta meso, se anastomosó intestino transectado en el mismo tiempo quirúrgico, se cerró la aponeurosis, con polipropileno 6-0 (Prolene; Ethicon, Johnson-Johnson) con puntos simples y piel de la misma manera.

### **Técnica quirúrgica**



*Colocación de rata Wistar hembra*



*Insición en piel hasta la aponeurosis*



*Insición sobre aponeurosis*



*Cavidad abdominal*



***Selección y transección de ileon***



***Anastomosis con adhesivo de fibrina***



***Anastomosis con adhesivo de fibrina***



***Anastomosis con sutura***



***Anastomosis terminada y cierre de pared***

En el grupo I se utilizó poliglactina 910 de 6-0 (Vicryl; Ethicon, Johnson-Johnson) en puntos simples de Halsted para la anastomosis.

En el grupo II se utilizó adhesivo de fibrina "Beriplast P" como material único para la anastomosis, con un punto de referencia, el cual se retiró en el mismo tiempo quirúrgico.

EL adhesivo de fibrina usado fue Beriplast P (Aventis Behring, Marburg, Germany), que contiene:

Combi-Set 1, que consiste de:

Frasco ampolla 1 con polvo liofilizado de fibrinógeno humano concentrado de 90 mg. Factor XIII de coagulación humano 60 U.

Frasco ampolla 2 con solución de aprotinina 1000 KIU y 1 ml de agua inyectable.

Combi-Set 2, que consiste en:

Frasco ampolla 3 con polvo liofilizado de trombina humana 500 UI.

Frasco ampolla 4 con solución de cloruro de calcio dihidratado 5.9 mg y 1 ml de agua inyectable.

Ambos se encuentran en paquetes separados a temperatura ambiente, no menor a 0° o mayor a 15°. Se combinan de manera sencilla y se colocan en sus aplicadores para ser utilizados.<sup>16</sup>



Se colocaron en canastas de guarda para su recuperación posquirúrgico y se inició vía oral a las 6hr con líquidos en combinación con analgésico (metamizol) y sólidos a las 12hr.





Se mantuvieron vivas durante siete días.

Se utilizó la siguiente escala de formación de adherencias:

0= No adherencias.

1+ Adherencias mínimas entre la anastomosis y el epiplón.

2+ Adherencias moderadas entre la anastomosis, el epiplón y algún segmento de intestino.

3+ Formación severa de adherencias entre la anastomosis, epiplón, segmentos distantes del intestino y otras vísceras huecas, incluyendo la formación de abscesos.<sup>27</sup>

El tiempo quirúrgico promedio del grupo I fue de 26.4 min. En el grupo II fue de 18.4 min.

El peso promedio del grupo I fue de 273.2g, el del grupo II fue de 276.3g. Cuadros I-II

**Cuadro I**

Rata	Sexo	Peso g	Tiempo qx min.	Complicación transop	Grado de adherencias
1	H	254	20	No	Adherencias 1+
2	H	265	28	No	Adherencias 1+
3	H	270	26	Sangrado	Adherencias 1+
4	H	267	29	No	No
5	H	292	26	No	No
6	H	279	25	No	No
7	H	298	20	No	Adherencias 1+
8	H	280	22	Sangrado	No
9	H	269	22	Sangrado	Adherencias 1+
10	H	258	23	No	Adherencias 1+
11	H	275	26	No	Adherencias 1+
12	H	275	28	No	Adherencias 1+
13	H	273	38	No	No
14	H	268	35	No	Adherencias 1+
15	H	275	29	Sangrado	Adherencias 1+
Peso promedio				273.2g	
Tiempo qx promedio				26.4 min	

**Cuadro II**

Rata	Sexo	Peso g	Tiempo qx min.	Complicación transop	Grado de adherencia
1	H	290	27	Sangrado	Colección la* 2+
2	H	298	20	No	Adherencias 1+
3	H	268	15	No	Adherencias 1+
4	H	258	18	No	Adherencias 1+
5	H	274	20	Sangrado	Adherencias 1+
6	H	283	22	No	Adherencias 1+
7	H	297	20	No	No
8	H	258	21	No	Adherencias 1+
9	H	261	18	No	Adherencias 1+
10	H	270	16	No	Adherencias 1+
11	H	269	19	No	Adherencias 1+
12	H	259	25	Sangrado	Adherencias 1+
13	H	283	20	Sangrado	Adherencias 1+
14	H	292	22	No	Adherencias 1+
15	H	285	15	No	Adherencias 1+
Peso promedio				276.3g	
Tiempo qx promedio				18.4 min.	

\*Colección Interasa

En un segundo tiempo quirúrgico, a los 7 días, se realizó laparotomía nuevamente, se exteriorizó asa anastomótica y se resecó con márgenes de 1cm. Se enviaron piezas quirúrgicas al Servicio de Patología.

### **Método estadístico**

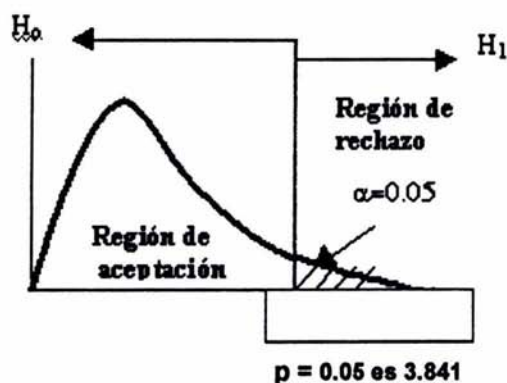
La Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) es el método más usual para comparar proporciones independientes. La  $\chi^2$  puede usarse con una pregunta de investigación con respecto a diferencias de proporciones o independencia entre dos factores; es el segundo uso lo que hace que la prueba sea aplicable a muchas situaciones de investigación.

Las diferencias entre frecuencia observada y frecuencia esperada se combinan para formar el procedimiento estadístico de Chi cuadrada  $\chi^2$

Si no hay relación entre las variables de las columnas y renglones, es decir, si son independientes una de la otra, las frecuencias observadas diferirán de las esperadas sólo por una cantidad pequeña, debido a la variabilidad muestral, y el valor de la estadística de  $\chi^2$  será también pequeño. Si existe una relación (o dependencia), las frecuencias observadas variaran de modo sustancial respecto de las esperadas y el valor de la medida estadística de  $\chi^2$  será grande.<sup>32</sup>

La distribución de  $\chi^2$  sólo tiene valores no negativos, y el centro (o media), de la distribución es igual al número de grados de libertad. (La desviación estándar de la distribución de  $\chi^2$ , también es igual al número de grados de libertad). Por tanto, sólo se necesita un parámetro, grados de libertad, para especificar cualquier distribución de  $\chi^2$ . Gráfica 1

Para utilizar la distribución  $\chi^2$  en la comprobación de hipótesis, se basa en tablas de valor crítico, que separa el área definida de aceptación de hipótesis y de rechazo de la misma.<sup>32</sup>



Gráfica; Distribución de  $\chi^2$ , con 1 grado de libertad y un valor crítico de  $p = 0.05$

La hipótesis nula y alterna, probada con el método  $\chi^2$  demuestra que las frecuencias observadas o frecuencias más extremas podrían ocurrir por casualidad, dados los valores fijos de los totales de renglones y columnas.

## RESULTADOS

Se estudiaron 30 ratas de la cepa Wistar con peso estándar entre los 250 a 300g entre julio y agosto del 2004 en la Unidad de Cirugía Experimental Brimex II "Karl-Storz" del Centro Médico ABC.

En dos grupos de 15 ratas y de manera aleatoria se sometieron a cirugía intestinal, realizándose anastomosis primaria.

En el grupo I con sutura de poliglactina 910 de 6-0. En el grupo II, utilizamos "Beriplast P" (Aventis Bhering Germany), el cual se preparó y aplicó a temperatura ambiente, con tiempo de secado de 30 segundos.



El grupo I no presentó complicaciones, ni mortalidad.

En el grupo II tampoco se presentó mortalidad; sin embargo, en la primer rata operada, se observó al tiempo de la segunda cirugía, una colección interasa de aspecto citrino, sin compromiso de la anastomosis, probablemente secundario a una mala técnica de aplicación del adhesivo.

Se sacrificaron a los 7 días de posquirúrgico.

En el grupo I se presentaron adherencias grado 1+ en 10 de las 15 ratas, 5 no presentaron adherencias, no se presentó morbilidad ni mortalidad.

En el grupo II se presentó colección interasa en la rata número 1 y con formación de adherencias grado 2+ en la misma rata, en 13 ratas se presentaron adherencias grado 1+, en una de las ratas no hubo formación de adherencias, no hubo mortalidad.

Cuadro III

**Cuadro III**

	# de ratas Grupo I	# de ratas Grupo II
<b>Adherencias</b>	<b>10</b>	<b>14</b>
<b>Estenosis</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Fistulas</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Dehiscencia</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Colección intrabdominal</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

En el grupo I, se presentaron adherencias en 10 de las ratas que corresponde al 66.4%, y en los 5 animales restantes (33.4%), no hubo adherencias. No se presentaron colecciones localizadas o distantes.

En el grupo II, se presentaron adherencias en 14 ratas (93.4 %), en tanto que en una de los animales restantes (6.6 %), no se presentó adherencias. Cuadro IV

Se comparó el número de ratas que formaron adherencias en ambos grupos, utilizando  $\chi^2$ , se encontró una  $p < 0.05$  estadísticamente significativa, indicando que la formación de adherencias es independiente del material utilizado para la realización de las anastomosis, entre ambos grupos.



*Laparotomía a los siete días, que muestra adherencias grado 1+ en ambas ratas*



*Laparotomía a los siete días, que muestra adherencias grado 1+*

#### **Cuadro IV**

	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>	<b>Total</b>
<b>Adherencias</b>	10	14	24
<b>No adherencias</b>	5	1	6
<b>Total</b>	15	15	30

Se comparo también los grados de adherencia con la misma prueba estadística.

En el grupo I, se presentaron en el 66.6% de las ratas adherencias grado 1+ y en el 33.4 % de las mismas no hubo adherencias, el grupo II presentó adherencias grado 1+ en el 86.8 %, y adherencias grado 2+ en el 6.6 % y sólo un 6.6 % de las ratas no presentó adherencias.

	Grupo I	Grupo II	Total
No adherencias =0	5	1	6
Adherencias 1+	10	13	23
Adherencias 2+	0	1	1
Adherencias 3+	0	0	0
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>30</b>

Se encontró un  $p < 0.05$  estadísticamente significativa, la cual indica, que existe independencia entre los tratamientos utilizados y el grado de adherencias formados.

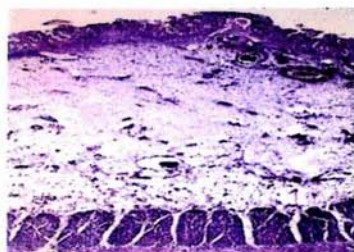


Figura 1 anastomosis con sutura

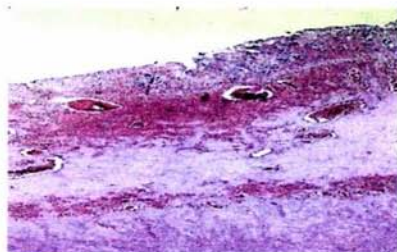


Figura 2 anastomosis con adhesivo de fibrina

Figura 1. Corte histológico que muestra eritrocitos sobre la mucosa y pérdida de la continuidad de ésta, abundantes fibroblastos y matriz con colágena. H y E.

Figura 2. Corte que muestra continuidad de la mucosa, sangrado antiguo sobre la submucosa, abundante fibrosis con matriz colagenosa minia. H y E.

## DISCUSIÓN

En cirugía, la prioridad es ofrecer excelentes resultados con materiales y técnicas de calidad, con lo cual, se debe lograr el menor porcentaje de error, complicaciones o morbimortalidad.

Muchos son los factores que contribuyen a lograr una anastomosis exitosa y estos son: preservación de una adecuada vascularidad (una perfusión y oxigenación adecuada permiten la síntesis de colágena), que sea libre de tensión (sitios de anastomosis como esófago, sigmoides y recto se encuentran constantemente sujetas a tensión), asegurar una adecuada nutrición para el paciente (pacientes con desórdenes del metabolismo, deficiencia de vitamina A y C, facilitan dehiscencia de las anastomosis).<sup>1-9-28</sup>

El adhesivo de fibrina es una alternativa adecuada y segura para realizar anastomosis intestinales sin comprometer la fuerza de tensión y la perfusión intestinal, estas últimas comprometidas, por la sutura, al unir los bordes intestinales.



Las suturas llegaron a la cirugía para quedarse y aunque fueron criticadas durante años, finalmente se aceptaron por sus resultados.

En décadas pasadas aparecieron los adhesivos de fibrina con una propuesta de mejorar la calidad de las anastomosis sin cambiar sus principios básicos y conservar un proceso de cicatrización fisiológica, ayudando a la hemostasia, migración de fibroblastos, menor reacción inflamatoria, en la producción de adherencias.

El reporte histológico final de las piezas quirúrgicas, indica que la calidad y cantidad de las adherencias son similares en ambos grupos, presentando menor cantidad de fibras de colágeno con el uso de adhesivos de fibrina, pero la misma reacción inflamatoria y al igual que la anastomosis con sutura, se presentó un bajo riesgo de estenosis, fístulas y adherencias.

## **CONCLUSIÓN**

El uso de adhesivo de fibrina reduce el tiempo quirúrgico, es sencillo de preparar, es accesible, confiable, ofrece un control hemostático seguro, de fácil aplicación, de integración y secado rápido con resultados que cambian de acuerdo a la experiencia en el uso de estos adhesivos.

Es indudable la importancia que tiene la curva de aprendizaje, cuando aparece un producto, método, técnica o alternativa para ayudar a la cirugía.

Durante años, la curva de enseñanza en la laparoscopia, cobro su factura en los cirujanos que no se adaptaron al cambio. Aquellos que asimilaron de mejor manera tal curva, ahora ofrecen una alternativa para las diferentes patologías. No obstante se debe tener en cuenta que éste es un ensayo clínico experimental realizado en animal de laboratorio y se debe de tener mayor experiencia en el uso de los adhesivos de fibrina.

El adhesivo de fibrina contribuye a la estimulación de macrófagos, angiogénesis, fibroblastos y producción de colágena.<sup>6</sup>

La formación de adherencias con el adhesivo de fibrina, se encuentra en relación a la experiencia en su aplicación.

La anastomosis intestinal realizada únicamente con adhesivo de fibrina permite un cierre adecuado y seguro, con la misma calidad y reacción inflamatoria que la realizada con material de sutura.

Presenta los mismos beneficios que la anastomosis con sutura, y aplicando el adhesivo de manera correcta, disminuye la formación de estenosis, fístulas y dehiscencias.

En nuestra experiencia, el adhesivo de fibrina logró un cierre seguro y adecuado en todos los procedimientos al utilizar a la rata como un modelo animal experimental.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Van der Ham. AC. Healing of ischemic colonic anastomoses: fibrin sealant does not improve bowel healing. *Dis Colon Rectum*. Sept 1992; 35(9), 884-91.
- 2.- Van der Ham, M.D. Effect of fibrin sealant on the integrity of colonic anastomoses in rats with faecal peritonitis. *Eur J Surg*. Apr 1993; 159, 425-432.
- 3.- Waninger, J. M.D. et al. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg*. Mar 1992; 163; 319-23.
- 4.- Virgilio, C. M.D. Fibrin glue inhibits intra-abdominal adhesion formation. *Arch Surg*. Oct 1990; 125; 1378-82.
- 5.- Hjortrup A. Fibrin adhesive vs sutured anastomosis: a comparative intraindividual study in the small intestine of pig. *Br J Surg*. Apr 1986; 73(9), 760-1
- 6.- Van der Ham. AC. Effect of antibiotics in fibrin sealant on healing colonic anastomoses in the rat. *Br, J Surg*. Jun 1992; 79(6), 525-28.
- 7.- Halsted WS. Circular suture of the intestine-an experimental study. *Am J Med Sci* 1887; 94; 436-61.
- 8.- Hisashi, O. M.D. Effect of a biologic glue on the leakage rate of experimental rectal anastomoses. *Am J Surg*. May 1982; 143; 856-64.
- 9.-Cesar G. Samperio. Irlanda M. De Soto Mayor y cols. Anastomosis Intestinales. *Prensa Med. Mex*. Marzo-Abril 1975, 60 (3-4): 77-91.
- 10.- Seen, N.: Ist history technique and present status. *JAMA*, 1893, 21: 215.
- 11.- Gambee LP. A single-layer open intestinal anastomosis applicable to the small as well as the large intestine. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1951;59:1-5.
- 12.- Goligher JC. Visceral and parietal sutures in abdominal surgery. *Am J Surg*. 1976: 131; 130-40.
- 13.- Hermann JB. Tensile strength and knot security of surgical suture material. *Am J Surg*. 1971;37;209-17.
- 14.- Detweiler M, Detweiler J. Fenton. Sutureless and reduced sutures anastomosis of hollow vessels with fibrin glue-a review. *J Invest Surg*, 1999, 12;245-62.

- 15.- Inou, T. Studies on the surgical use of plastic adhesive.  
Am J Proctol, 1962, 13:4
- 16.- Mark R. Jackson, MD. Fibrin Sealants in surgical practice: An overview.  
Am J Surg. Aug 2001;182(2) supp.
- 17.- Kjaergaard J. Non Sutured fibrin adhesive vs sutured anastomosis. A comparative individual study in dog colon.  
Acta Chir Scand. Oct 1987;153(10), 599-601.
- 18.- Hjortrup, M.D. Rectal anastomosis with application of luminal fibrin adhesive in the rectum of dog. Dis Colon Rectum. May 1989: 32(5), 422-25.
- 19.- Matsumoto, T. Hardouway, R. y cols. Anastomotic intestinal fibrin glue.  
Surgery. Apr 1967, 61(4); 567-571.
- 20.- Sweeney y cols. Intestinal anastomoses detected with a photopolymerized hydrogel. Surgery, Feb 2002; 131(2) 185-89.
- 21.- William D. Spotniz, MD Comercial fibrin sealants in surgical care.  
Am J of Surg. Aug 2001;182(2) suppl.
- 22.- Sclarides, M.D. et al. Fibrin glue improves the healing of irradiated bowel anastomoses. Dis Colon Rectum. Mar 1992; 35(3), 249-52.
- 23.- Van der Ham. AC. Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: An experimental study in the rat.  
J Surg Res. Sept 1993;55(3): 256-60.
- 24.- Van der Ham. AC. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomoses in the rat. Br J Surg. Jan 1991; 78(1), 49-53.
- 25.- Haukipuro KA. Sutureless colon anastomosis with fibrin glue in the rats. Dis Colon Rectum. Aug 1988; 31(8),601-04
- 26.- Gennaro, AR. M.D. Nonsuture colonic anastomosis.  
Dis Colon Rectum. Apr 1976: 19(3);245-49.
- 27.- Houston KA, Rostein OD. Fibrin sealant in high risk anastomoses.  
Arch Surg. 1998: 123, 230-4.
- 28.- Zafer TN, M.D. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanocrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses.  
Am J Surg. Feb 2004: 187; 28-32.

29.- Gosain, A, M.D. The current status of tissue glue: part II. For adhesion of soft tissue. *Plast Reconstr Surg*. Nov 2002; 110(6);1581-84.

30.- Cintron, J. M.D. Repair of fistulas-in-ano using autologous fibrin tissue adhesive. *Colon Dis Rectum*. May 1999; 42(5);607-13.

31.- Spotniz, M.D. Commercial fibrin sealants in surgical care. *Am J Surg* 2001; 182:8S-14S.

32.- Beth Dawson-Saunders and Robert G. Tropp. Basic and clinical biostatistics. Appleton & Lange, England, 1994, second edd, Cap 9.

33.- Guillermo Careaga Reyna. Sellos de fibrina en cirugía. Manual Moderno, México D.F. 2004, primera edición, capítulo 2.