

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL

**EVALUACIÓN DEL ADHESIVO TISULAR N-BUTIL
CIANOACRILATO EN LESIONES VASCULARES**

T E S I S
Q U E P R E S E N T A:
DR. HECTOR E. ALARCÓN DE LA PEÑA
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
L A E S P E C I A L I D A D E N:
C I R U G Í A G E N E R A L

**ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE M. LÓPEZ LÓPEZ.**

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

JULIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Vo. Bo.

DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIERREZ _____

Tutor Coordinador Del Curso de la Especialidad de

Cirugía General del Hospital General de México, O.D.

Jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital General de México, O.D.

Vo. Bo.

DR. GUILLERMO ALCARAZ HERNÁNDEZ _____

Tutor de Cuarto año del Curso de Especialidad.

Cirugía General de Hospital General de México, O.D.

Cirujano Adscrito al Servicio de Urgencias

del Hospital General de México, O.D.

Vo. Bo.

DR. JORGE M. LOPEZ LOPEZ _____

Asesor y Revisor del presente proyecto de Tesis.

Cirujano General y Jefe de Servicio de los Quirófanos Centrales del

Hospital General de México, O.D.

DEDICATORIA:

A DIOS

A mis padres

A mi hermana

A mis Tíos Armando e Isabel

A Jimena

A mis Amigos y Maestros

A mis pacientes

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
ÍNDICE.....	4
RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	11
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

RESUMEN

En nuestro medio el cirujano general es el que se enfrenta a las emergencias vasculares y en muchas ocasiones no se cuenta con cirujano vascular, por lo que debe estar adecuadamente capacitado para el diagnóstico y manejo de las mismas; una de las alternativas del tratamiento de las lesiones vasculares es el uso de adhesivos tisulares (cianoacrilatos), en diversos estudios con el empleo de los mismos se ha encontrado cierta toxicidad y rechazo entre otros efectos. Actualmente se han diseñado nuevos derivados de los cianoacrilatos con menor toxicidad y efecto antimicrobiano aplicándose con mayor seguridad en diversos tejidos del organismo. Los adhesivos de cianoacrilato se han utilizado como sellantes y hemostáticos para anastomosis sin suturas, en el reforzamiento de aneurismas intracraneales y de fracturas así como epitelio artificial en la córnea. En el tratamiento de heridas cutáneas los adhesivos de cianoacrilato han tenido una utilización realmente extensa, muy especialmente en pediatría. Los cianoacrilatos tienen una amplia aplicación en la industria y también se utilizan en diversas áreas de la medicina, como en la pediatría, gastroenterología, angiología (4),(5),(6) .

En nuestro medio continua en ascenso la incidencia de heridas vasculares, tanto ocasionadas en traumatismos en la vida civil, acciones bélicas o por causas iatrogénicas derivadas del empleo de procedimientos invasores, tanto diagnósticos como terapéuticos. Los traumatismos vasculares periféricos, afectan principalmente a la población de jóvenes entre 20 y 40 años. La causa mas frecuente son lesiones penetrantes por proyectil de arma de fuego y en menor proporción, armas punzo cortantes. Los traumatismos vasculares de origen iatrogénico se han visto aumentados en los últimos años debido a la realización de angiografías, cateterismo cardiaco y angioplastias.

Del 50 al 85% de los traumatismos vasculares se localizan en las extremidades, las cuales han presentado complicaciones por no tratarlas adecuadamente, que causan complicaciones que llevan a la limitación de la función y en el peor de los casos a la pérdida de la extremidad o la muerte si no son tratadas oportunamente, por lo que es necesario contar con una alternativa de solución práctica y accesible al personal operativo que enfrenta este tipo de problemática.

MARCO TEÓRICO.

Durante las últimas décadas han aparecido distintos materiales adhesivos, cuya misión es la de unir y pegar diferente tipo de materiales, entre ellos los tejidos humanos, casi siempre parénquimas nobles (hepático, esplénico, etc.), dichos adhesivos tisulares se han venido usando con cierta asiduidad y con buenos resultados clínicos por los cirujanos.

Entre estas sustancias adhesivas figuran los monómeros cianoacrilicos que fueron descubierto de forma casual por el grupo de Coover y otros en 1957, quienes detectaron la propiedad mas importante y singular de estos monómeros, su poder de adhesión. Cuando hacían una medición rutinaria en un refractómetro de Abbe, sus prismas quedaron fuertemente unidos el uno al otro.

Uno de los pioneros de esta práctica ha sido el Dr. Quinn del Centro Médico de la Universidad de Michigan (EE. UU.). Sus recientes estudios los ha llevado a cabo tanto experimental como clínicamente, preconizando que el uso de estos compuestos adhesivos es una buena alternativa a la sutura convencional. Fue en 1949 cuando se usó por primera vez el cianocrilato y publicados sus resultados clínicos diez años más tarde, en 1959.

En Julio de 1997, Quinn y colaboradores (4), comprueban el efecto protector contra la infección de este compuesto adhesivo frente a la sutura normal (monofilamentos de 5 ceros). Contaminaron las heridas con S. Aureus y observaron que las heridas en donde se usó el adhesivo, tuvieron mucho menor índice de infección (tanto clínica como bacteriológicamente) que las que se suturaron con material convencional únicamente (polipropileno). El mecanismo exacto del efecto antimicrobiano del cianocrilato, no está totalmente aclarado, si bien es probable que sea un mecanismo a nivel de la membrana celular, pues su acción es sobre todo contra los gérmenes gram positivos.

Una posible explicación sería la fuerte carga electronegativa de este polímero, que reaccionaría contra la membrana celular de los organismos gram positivos, que tienen una carga positiva en ella. Los gram negativos serían relativamente indemnes, puesto que su membrana de lipopolisacáridos aísla la pared celular. (15)

Los adhesivos de cianoacrilato se han utilizado como sellantes y hemostáticos, para anastomosis sin suturas, en el reforzamiento de aneurismas intracraneales y de fracturas, como epitelio artificial de la cornea. En el tratamiento de heridas cutáneas los adhesivos de cianoacrilato han tenido una utilización realmente extensa, muy especialmente en pediatría. Los cianoacrilatos son usados en medicina, pediatría, gastroenterología, angiología, entre otros. (4)(5)(6) En Odontología se aplican en alvéolos post extracción, biopsias, ulceraciones en la superficie, post gingivectomías y gingivoplastias, en preservación del reborde alveolar, injerto de tejido conjuntivo y procedimientos quirúrgicos menores.

Los adhesivos tisulares se pueden dividir en 2 grupos principalmente, los cianoacrilatos y los adhesivos de fibrina. (14)

Los adhesivos de cianoacrilato son ésteres del ácido cianoacrílico, capaces de polimerizar, solidificarse y crear la adhesión a temperatura ambiente. Las propiedades físico-químicas de estos adhesivos dependen de la estructura del radical de su molécula, así, el grupo butil (CH₂-CH₃), proporciona al adhesivo un grado de histotoxicidad mínimo con lenta degradación, lo que lo capacita para su uso en cirugía. (14)

La fibrina, tanto in vivo como in vitro, se forma a partir de fibrinógeno y trombina. Este adhesivo orgánico es capaz de crear la adhesión mediante su interconexión con las fibras de colágeno tisulares, lo cual a su vez, actúa como soporte para la cicatrización.

Los primeros derivados cianocrílicos utilizados como adhesivos fueron los de etilo y metilo pero en Medicina se observó una elevada reacción histotóxica e inflamatoria por causa de la acumulación de los productos de degradación, porque estos pegamentos presentan cadenas laterales cortas en su configuración química que hace más rápida su biodegradación antes de completarse el proceso de cicatrización. Es entonces que se comenzaron a obtener cianocrilatos de cadenas más largas con tasas reducidas de productos de degradación y biodegradación más lenta como el monómero de 2n-butilo, que resultó menos tóxico y cuyo uso se ha extendido en cirugía general, cirugía plástica y reconstructiva, estomatología y angiología. (17)

La aplicación más importante es el cierre cutáneo, quirúrgico o accidental. Otras indicaciones que están tomando gran auge son la embolización de malformaciones arteriovenosas o la escleroterapia de várices esófago gástricas en pacientes con hipertensión portal. (9) En combinación con otras sustancias, por ejemplo lipiodol, se utiliza en la oclusión de fístulas crónicas parotidocutáneas o como tratamiento paliativo de carcinomas hepatocelulares no resecables; y junto a adhesivos de fibrina y parches pericárdicos se aplica en la resolución de enfisemas secundarios a rotura de bullas pulmonares. (17)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio continua en ascenso la incidencia de heridas vasculares, tanto ocasionadas en traumatismos en la vida civil, acciones bélicas o por causas iatrogénicas derivadas del empleo de procedimientos invasores, tanto diagnósticos como terapéuticos.

Las extremidades tanto superiores como inferiores frecuentemente se ven involucradas en los traumatismos graves sobre todo en la practica cotidiana y se ocasionalmente el trauma vascular constituye una complicación a la cual el cirujano debe enfrentarse, ya que puede poner en riesgo tanto la vida como la función.

Los traumatismos vasculares periféricos, afectan principalmente a la población de jóvenes entre 20 y 40 años. La causa mas frecuente son lesiones penetrantes por proyectil de arma de fuego y en menor proporción, armas punzo cortantes. Los traumatismos vasculares de origen iatrogénico se han visto aumentados en los últimos años debido a la realización de angiografías, cateterismo cardiaco y angioplastias. Del 50 al 85% de los traumatismos vasculares se localizan en las extremidades.

En el país y particularmente en el Hospital General de México ocurren lesiones vasculares con una frecuencia de menos del 5% aproximadamente, las cuales han presentado complicaciones por no tratarlas adecuadamente, y que causan complicaciones que llevan a la limitación de la función y en el peor de los casos a la pérdida de la extremidad o la muerte si no son tratadas oportunamente, por lo que es necesario contar con una alternativa de solución práctica y accesible al personal operativo que enfrenta este tipo de problemática, razón para realizar el presente estudio.

JUSTIFICACION

Prevenir el incremento potencial de lesiones vasculares en procedimientos invasores diagnósticos y terapéuticos.

Disminuir el tiempo de cirugía y menor tiempo de estancia hospitalaria con el fin de disminuir costos hospitalarios.

Disminuir el índice de complicaciones de lesiones vasculares y de amputaciones potenciales de miembros aunado a que no se cuenta en el hospital con cirujanos vasculares las 24 hrs del día y falta ocasional de suturas adecuadas.

HIPOTESIS

Si se demuestra la efectividad funcional del n-butil cianoacrilato para la reparación vascular terapéutica y por lesiones comparado con la sutura convencional, se podrá utilizar con mayor seguridad para un tratamiento más rápido, disminución de las complicaciones y la eficaz reparación del trauma vascular.

OBJETIVO

Valorar la eficacia del n-butil cianoacrilato en arteriotomías de la aorta en un modelo experimental con ratas del tipo Wistar.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- A) Comparar el tiempo de control de la hemostasia y hermeticidad del cierre de arteriotomías en la arteria aorta de la rata contra el cierre convencional con suturas no absorbibles.
- B) Comparar las complicaciones entre una técnica con sutura y con adhesivo de cianoacrilato

TIPO DE ESTUDIO

Modelo biológico experimental de casos y controles.

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

De un grupo total de 10 ratas (Wistar), se formaron 2 grupos de 5 ratas cada uno.

Grupo I. Cierre de lesiones vasculares con n-butilcianoacrilato.

Grupo II. Cierre de lesiones vasculares con sutura convencional.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Todos las ratas (Wistar) machos o hembras.
- 2.- Completada su etapa de crecimiento y desarrollo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1.- Patologías concomitantes que afecten el estado inmunológico o de cicatrización en las ratas.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1.- Fallecimiento del espécimen por algún motivo no relacionado con la cirugía

2.- Infección o disfunción orgánica severa ajena al sitio operatorio en estudio, posterior a la cirugía.

METODOLOGIA

Se emplearon 10 ratas Wistar machos y hembras con peso promedio de 350 mg entre 4 y 5 meses las cuales se manejaron de acuerdo a las normas internacionales para animales de laboratorio, en jaulas individuales con alimentación balanceada y agua a libre demanda.

En forma conjunta con el veterinario, se anestesian las ratas con hidrocloruro de xilacina (20 mg./kg) y ketamina (40 mg./kg) por vía intraperitoneal. Se rasura y se hace antisepsia de la región operatoria con yodo al 3 %, se realiza una incisión xifopubiana hasta llegar a la cavidad abdominal, se coloca el separador abdominal, se identifica la aorta abdominal en la unión de las arterias iliacas, se controla el flujo vascular con clamps vasculares, sobre la pared vascular se hace una incisión longitudinal a 2 cm. por arriba de la bifurcación iliaca con hoja de bisturí del No. 11 en un tramo de 5mm a 7mm. En el grupo No I se realiza reparación únicamente con n-butyl cianoacrilato mediante el aplicador y aguja de insulina, (fig. 1) usando aproximadamente 0.05ml en la lesión de la aorta, afrontando los bordes de la incisión (fig .2), se contaron 30 segundos después de la aplicación, se retiran los clamps y se cuantifica el tiempo de adhesión y sangrado. En el Grupo II, se reparó con material de sutura de polipropileno 9-0 con puntos simples, al término de la aplicación de la sutura se retiran los clamps y se registran los tiempos de adhesión y sangrado. Concluidos los registros, se procede a cerrar el abdomen utilizando catgut crómico 3-0 con aguja atraumática mediante sutura continúa simple para el peritoneo y músculo-aponeurosis, el cierre de la piel con seda 2-0. Los animales se colocaron en jaulas individuales con agua y alimento para su observación. Se registró el tiempo de hemostasia, clampeo y de reparación.

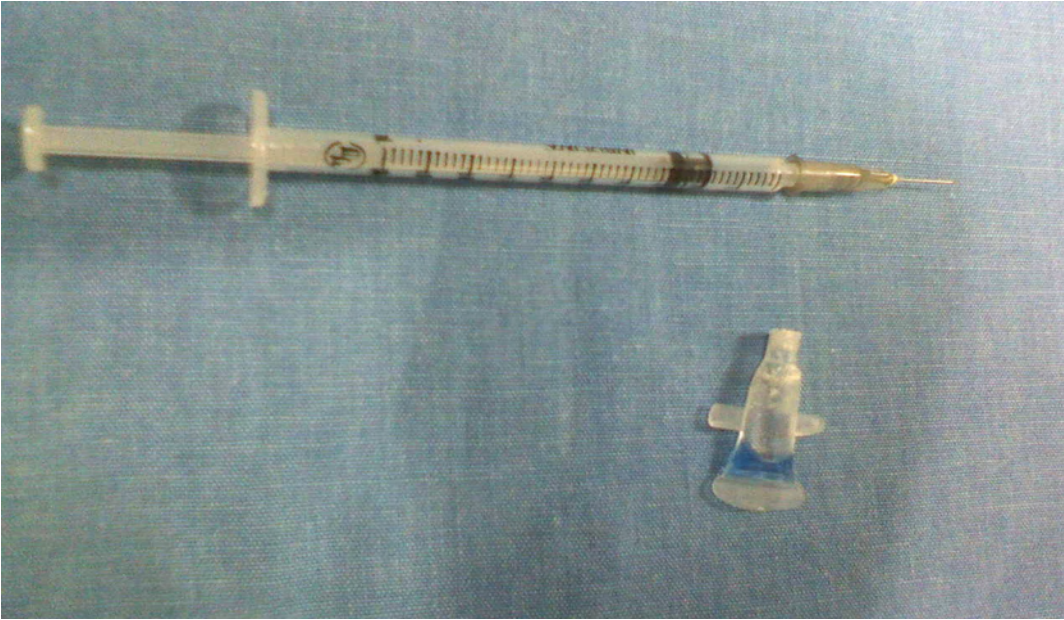


Fig 1. cianoacrilato y aplicador

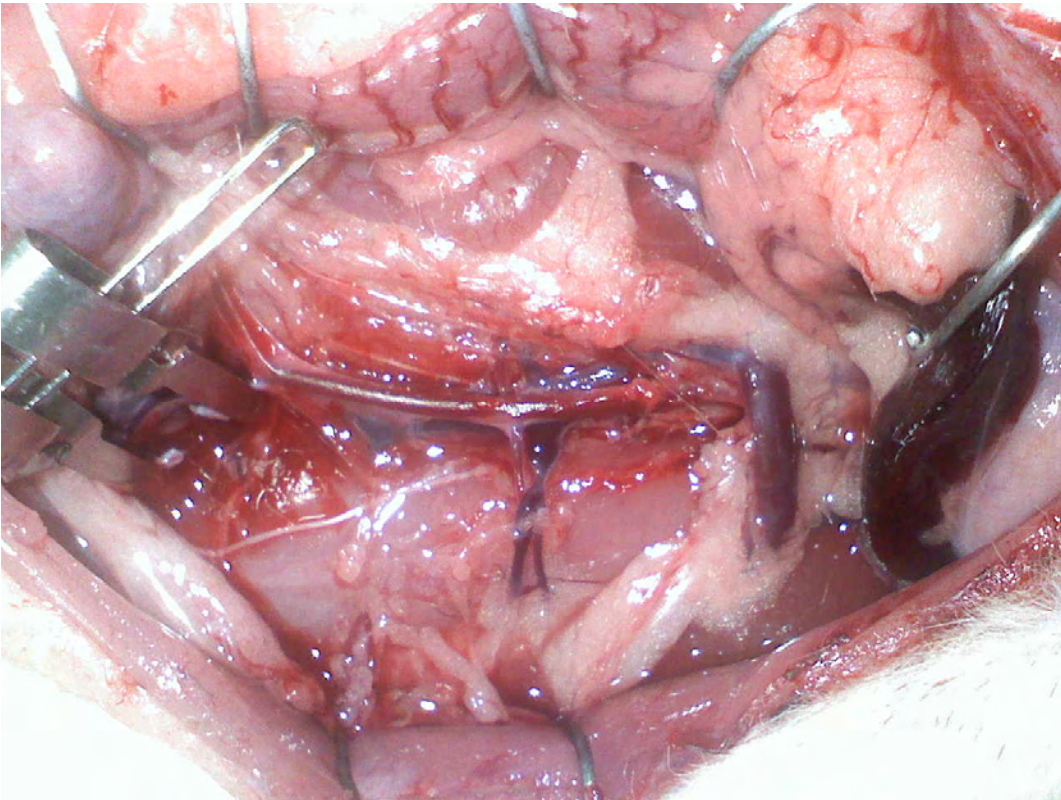


Fig 2 disección de aorta abdominal y colocación de clamps

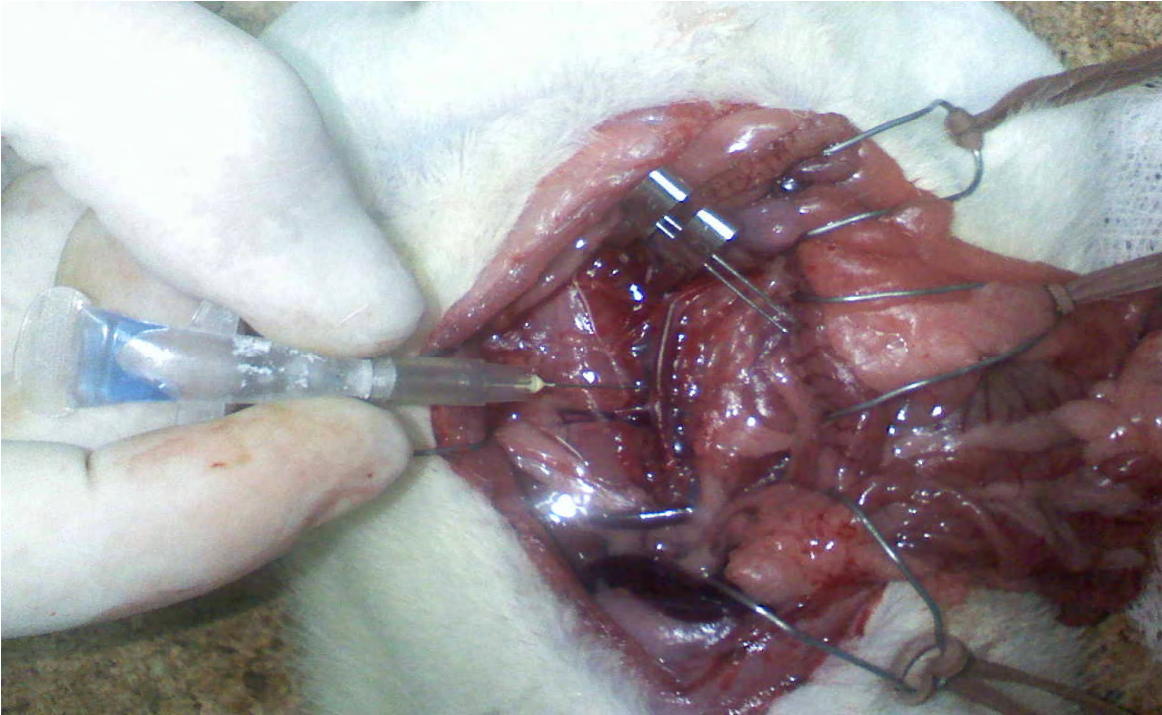


Fig 3 cierre de arteriotomia con cianoacrilato y aplicador

Posteriormente durante una semana se llevó un registro diario del estado de salud del animal y la irrigación de las extremidades inferiores, puntualizando principalmente ante cualquier evidencia de una hemorragia intrabdominal, desarrollo de hematoma o muerte lo que traduciría dehiscencia del cierre de arteriotomía.

Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo cirujano.

LUGAR Y TIEMPO

Departamento de Cirugía Experimental del Hospital General de México

PRUEBA DE ANALISIS ESTADISTICA

Los resultados se procesaron con la prueba estadística de “t” de Student para evaluar variables categóricas y determinar si existe una diferencia significativa entre los 2 grupos.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La experiencia con este estudio son de suficiente importancia para su publicación en la revista médica del Hospital General de México o en alguna otra de difusión nacional, también podrá presentarse en el próximo Congreso de Cirugía General del 2008 como trabajo libre y el uso de dicho compuesto con base en esta experiencia podrá aplicarse en la práctica quirúrgica para resolución de injurias vasculares que se presenten en las cirugías.

CONSIDERACIONES ETICAS

Cualquier estudio experimental con animales debe considerar los lineamientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio y los Códigos de Uso y cuidado de animales de laboratorio de Russell y Burch, el Reglamento interno de cirugía experimental del Hospital General de México, Ley General de Salud ajustándose a la Declaración Mexicana de principios Básicos de la Experimentación en Animales del Comité de Bioética de la Secretaria de Salud, La ley de Protección Animal del Distrito Federal.

RECURSOS DISPONIBLES

Se cuenta con los recursos humanos necesarios para la realización de dicho protocolo.

La realización de las Cirugías por 1 médico residente de cirugía general.

1 médico veterinario

Supervisión del procedimiento: Dr. Jorge M. López López

RESULTADOS

Hipótesis Nula: NO hay diferencias entre los grupos

Hipótesis Alternativa: Hay diferencias entre los grupos.

En G1 (Cianocrilato) (Tabla 1).

El tiempo promedio de la cirugía fue de 23.4 minutos (rango 22 - 25), con Mediana de 23, Moda 25, Desviación Estándar (DE) +/- 1.52. El tiempo de clampeo fue de 84 segundos en promedio (rango 80 - 90), Mediana de 80, Moda 80, DE +/- 5.47.

El Sangrado promedio en este grupo fue de 4.2 ml (rango 3 – 5), Mediana 5, Moda 5, DE +/- 1.09.

Grupo 1	Tiempo Cirugía	Tiempo Clampeo	Sangrado
Cianocrilato	(minutos)	(Segundos)	(mililitros)
1	25	90	5
2	22	80	3
3	25	90	5
4	22	80	5
5	23	80	3

Tabla 1. Registro de tiempos de cirugía, control de hemostasia y sangrado en ratas con lesiones de la Aorta tratadas con Cianoacrilato.

En G2 (Suturas) (Tabla 2).

El tiempo promedio de la cirugía fue de 31.2 minutos (rango 30 - 33), con mediana de 31, Moda 30, DE +/- 1.30

El tiempo de clampeo fue de 198 segundos en promedio (rango 180 - 240), Mediana de 180, Moda 180, DE +/- 26.83.

El Sangrado promedio en este grupo fue de 8.8 ml (rango 8 – 10), Mediana 8, Moda 8, DE +/- 1.09. Se operaron 10 ratas en un tiempo de 3 semanas, el peso promedio fue de 379 gr. 260- 610.

Grupo 2	Tiempo Cirugía	Tiempo Clampeo	Sangrado
Sutura	(minutos)	(Segundos)	(mililitros)
1	30	240	8
2	32	180	8
3	31	210	10
4	33	180	8
5	30	180	10

Tabla 2. Registro de tiempos de cirugía, control de hemostasia y sangrado en ratas con lesiones de la Aorta tratadas con sutura convencional.

Se analizaron los datos mediante la prueba “t” de Student buscando diferencias significativas entre los grupos, encontrando que:

Tiempo de Cirugía: La “t” calculada fue de 8.72 (8 grados de libertad) la cual es mayor a la “t” de tablas 1.860 con α 0.05, es decir, se rechaza la hipótesis nula. La conclusión es que la hipótesis alternativa es verdadera, es decir, que el tiempo quirúrgico es mayor en G2 al utilizar suturas, que en G1 con cianocrilato (Gráfico 1).

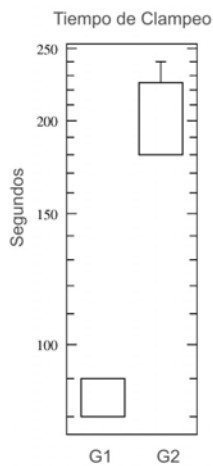


Gráfico 1

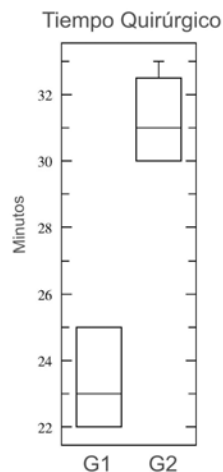


Gráfico 2

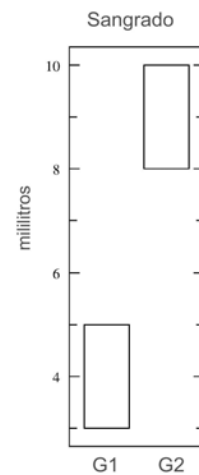


Gráfico 3

Tiempo de Clampeo: la “t” calculada fue de 9.31 (8 grados de libertad) la cual es mayor a la “t” de tablas 1.860 con α 0.05, es decir, se rechaza la hipótesis nula. La conclusión es que la hipótesis alternativa es verdadera, es decir, que el tiempo de clampeo necesario para realizar la anastomosis vascular es mayor en G2 al utilizar suturas, que en G1 con cianocrilato. (Gráfico 2)

Sangrado: La “t” calculada fue de 6.64 (8 grados de libertad) la cual es mayor a la “t” de tablas 1.860 con α 0.05, es decir, se rechaza la hipótesis nula. La conclusión es que la hipótesis alternativa es verdadera, es decir, que el sangrado es mayor en G2 al utilizar suturas, que en G1 con cianocrilato (Tabla 3).

DISCUSION

A pesar de los avances en el manejo de las lesiones vasculares la hemorragia sigue siendo una problemática sobre todo en casos complejos y en pacientes de alto riesgo.

Los pacientes que padecen de una grave pérdida de sangre causada por trauma o cirugía mayor requieren de un rápido control del sitio de sangrado y muchas veces no existe el adiestramiento adecuado en este tipo de lesiones por lo que se han diseñado diferentes agentes hemostáticos para este problema, entre ellos los adhesivos tisulares.

Estas sustancias adhesivas que se aplican en cirugía deben ser, en primer lugar, inocuas, sin propiedades tóxicas o cancerígenas y además de aplicación simple, reabsorción lenta, esterilización fácil y propiedades adhesivas suficientes.

Deben realizar un cierre hermético de la herida que evita además la infección a través de los orificios de los hilos, reparto de la tensión impidiendo posibles necrosis de los bordes de la herida así como ahorro de tiempo y hemostasis perfecta.

En este estudio se demostró que la aplicación del adhesivo tisular n-butil-2-cianoacrilato requirió menos tiempo quirúrgico comparado con la aplicación de la sutura tradicional con polipropileno, así también hubo menor tiempo de sangrado y “clampeo” con el adhesivo. Por lo tanto considero que los resultados son satisfactorios y cumplen con la hipótesis planteada.

Es necesario comentar que después de sacrificar a los animales no se observó zonas de adherencias con órganos vecinos.

Es factible más adelante realizar un estudio costo beneficio comparando las suturas tradicionales con la aplicación de los adhesivos y promover su utilización en las cirugías con riesgo de lesiones vasculares.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en el presente trabajo, se concluye que la técnica de cierre de arteriotomías, utilizando cianocrilato presenta claras ventajas sobre el grupo en el que se utilizó sutura convencional, principalmente en los tres parámetros observados: tiempo de cirugía, tiempo de “clampeo” y sangrado, al disminuir tiempos de cirugía y sangrado transoperatorio.

En lo que respecta al resultado a 7 días, ambos grupos se presentaron sin morbi-mortalidad, por lo que se puede decir, que ambas técnicas son seguras en cuanto a su aplicación. Tampoco se detectó obstrucción de la luz arterial ya que nunca hubo manifestación alguna de isquemia en las extremidades.

REFERENCIAS

1. Effect of fibrin adhesive application in microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Aug;120(2):577-8; author reply 578-9.
2. Late complications of gelatin-resorcin-formalin glue in the repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2007 May;83(5):1621-6.
3. Midterm results of aortic repair using a fabric neomedia and fibrin glue for type A acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2007 May;83(5):1615-20.
4. A cautionary note regarding long-term sequelae of biologic glue. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Apr;129(4):937-8.
5. Fibrin sealant improves hemostasis in peripheral vascular surgery: a randomized prospective trial.
6. Non-suture methods of vascular anastomosis. *Br J Surg.* 2003 Mar;90(3):261-71. Review.
7. New and potential uses of fibrin sealants as an adjunct to surgical hemostasis. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2 Suppl):36S-39S.
8. Use of "BioGlue" in aortic surgical repair. *Ann Thorac Surg.* 2001 Aug;72(2):638-40.
9. The management of peripheral arterial aneurysms using percutaneous injection of fibrin adhesive. *Br J Radiol.* 1998 Dec;71(852):1255-9
10. Review of facilitated approaches to vascular anastomosis surgery. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jun;63(6 Suppl):S122-7.
11. A technique for spot application of fibrin glue during open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1989 Jan;47(1):59-61.
12. Fibrin adhesive: an important hemostatic adjunct in cardiovascular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Oct;84(4):548-53.
13. Vienna International Symposium--tissue adhesives in surgery. *Arch Surg.* 1968 Feb;96(2):226-30
14. Recomendaciones para el uso de adhesive histico tisuacryl, rev cubana medicina milit 2000, 29; 57-60
15. Determinación in Vitro del poder bacteriostatico comparativo entre un adhesivo cianoacrilico de producción nacional y otro comercial, rev cubana Hig epidemiol 2006;44,2

16. 1. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Dec;61(12):1405-9.
17. Kamer FM, Joseph JH. Histoacryl: its use in aesthetic facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:193-7.
18. Papatheofanis FJ. The principles and applicatios of surgical adhesives. *Surg Ann* 1993;25:49-8.
19. Javelet J, Torabinejad M, Danforth A. Isobutyl cyanoacrylate: a clinical and histologic comparison with sutures in closing mucosal incisions on monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 59:91-4.
20. Quinn J. Brota G. Un ensayo aleatorizado que compara octylcyanoacrylate suturas y adhesivo de tejido en lagestión de laceraciones. *JAMA* 1997;277(19):1527-30.
21. Osmond MH. Pediatric wound management: the role on tissue adhesives. *Pediatric Emergency Care*1999;15(2):137-40.
22. Cañizares Grupera ME, Carral Novo JM, Torre Rufo JE de la. Recomendaciones para el uso del adhesivohístico tisuacryl. *Rev Cubana Med Milit* 2000;29(1): 57-60.
23. Cañizares Grupera ME, Carral Novo JM. Empleo del alquilcianoacrilatos en suturas quirúrgicas. *RevCubana Med Milit* 2001;30(1):15-20.
24. Rodríguez Calzadilla OL, Gutiérrez Hernández R, Avila Castillo F, Rodríguez Cárdenas AE. Empleo del adhesivo hístico tisuacryl en el tratamiento quirúrgico de la deformidad auricular. *Rev Cubana Estomatol* 2003;(40):1
- .25. De Azevedo CL, Marques MM, Bombana AC. Cytotoxic effects of cyanoacrylates used as retrograde filling materials: an in vitro analysis. *Pesqui Odontol Bras* 2003 Apr-Jun;17(2):113-8.
26. Juan GM, Kawamura S, Yasui N, Yoshida Y. Histological changes in the rat common carotid artery following simultaneous topical application of cotton sheet and cyanocrilate glue. *Neurol Med Chir* 1999;39(13):908-12.