

# TESI DOCTORAL

**Estudi experimental de viabilitat de les sutures de  
còlon amb l'ús exclusiu d'adhesiu de cianocrilat**

**Natàlia Guàrdia Torner**

**Dirigida per:**

**Dr. Jaime Fernández-Llamazares**

**Dr. Joan Francesc Julián**





# TESI DOCTORAL

ESTUDI EXPERIMENTAL DE VIABILITAT  
DE LES SUTURES DE CÒLON AMB L'ÚS  
EXCLUSIU D'ADHESIU DE CIANOCRILAT

*Natàlia Guàrdia Torner*

*BARCELONA, NOVEMBRE 2014*





Departament de Cirurgia General  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**Directors de Tesi:**

Dr. Jaime Fernández-Llamazares

Dr. Joan Francesc Julián

**Doctorand:**

Natàlia Guàrdia Torner



“Aquell que no ha fracassat mai,  
és que no ha intentat res”

Og Mandino





# Agraïments

Al Dr. Jaume Fernández-LLamazares, el meu primer “jefe” en aquesta gran vocació i professió. Des del primer dia amb el seu cordial acolliment, mestratge, tracte, seguiment i guiatge durant els 5 anys de residència va aconseguir que vencés la meva tímida i millorés com a persona i professional de la medicina.

El Dr. Julián, ha estat, és i serà un dels meus mestres. Gràcies a ell, la seva idea inicial, insistència persistent i ànims inagotables s’ha pogut dur a terme aquest projecte. A més de creure en mi i “apretar-me” perquè millorés dia a dia, durant la residència. Per tant, li he d’agrair molt més del que he fet fins ara, mil gràcies doncs.

A la Dra. Pascual, ja des de fa temps la considero com una germana gran, que m’ha fet veure les coses des d’una altra perspectiva. Merci per compartir amb mi tants bons moments dins i fora de l’hospital. Espero que segueixi sent així molts i molts anys.

Al Dr. Pacha i la seva gran ajuda en la part experimental d’aquest projecte.

Al Dr. Balibrea, per guiar-me als inicis d’aquest projecte, veure sempre la part positiva de les coses i donar-me seguretat.

Al Dr. Navinés i Dr. Tarascó per la seva col·laboració en diverses etapes d’aquest projecte.

A tots els altres membres del Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital Germans Trias i Pujol, Dr. Alastrue, Dra. Piñol, Dr. Oller, Dr. Salas, Dr. Sastre, Dr. Camps, Dr. Moreno, Dr. Troya, Dra. Viciano, Dra. Torres, Dra. Cuadrado, Dra. Vela i Dra. Garsot per acollir-me, formar-me i fer-me créixer com a persona i metge durant ja gairebé set anys. Cada un m'heu aportat molt a nivell personal, humà, mèdic i quirúrgic. Mil gràcies a cada un.

Als companys/es de residència, per tot el que m'heu ensenyat i els moments compartits en aquesta important etapa de la nostra carrera. De forma especial al Dr. Troyano, la Dra. Rovira i la Dra. Botey.

Al Lino, tècnic de l'estabulari, moltes gràcies per cuidar tant bé els nostres animals i la seva ajuda amb tot l'equip durant la part experimental de l'estudi.

A l'Anna Garcia, una investigadora amb molt de futur que desinteressadament ens va ajudar en petits detalls i ens animava els matins a l'estabulari.

A la Raquel del Servei d'Anatomia Patològica, per la seva participació desinteressada analitzant les mostres. Una gran col·laboradora en aquest estudi.

A la Sara, la tècnic del Servei d'Hematologia, per la seva paciència i ajuda en l'anàlisi de les mostres de sang.

A la Dra. Galan i membres del Servei de Bioquímica, per la seva participació en l'anàlisi de les mostres sanguínies.

Als meus avis que sempre han cregut en mi i m'animaven a complir els meus objectius i somnis, us trobo molt a faltar.

A la Lourdes Torner, col·laboradora imprescindible durant el temps de redacció d'aquesta memòria. Merci pels sinònims a totes hores, les correccions contínues i l'ajuda en millorar l'escriptura d'aquest projecte.

Al meu pare, com que m'assemblo a tu en més aspectes que l'exterior, he estat prou forta per arribar on he arribat, i espero seguir endavant amb la teva ajuda.

A la meva mare, recolzament permanent i diari des de fa 32 anys. La persona que fa veure les coses més clares i m'impedeix que m'enfonsi en els mals moments.

Al Dr. Gabriel López gràcies pels dibuixos i les millores fotogràfiques d'aquest treball, però sobretot gràcies per aquest molt especial any passat i un esperançador futur.



# **ÍNDEX**



## 1. INTRODUCCIÓ

1.1. Història de la cirurgia	Pàgina 11
1.2. Embriologia del còlon	Pàg. 21
1.3. Anatomia del còlon	Pàg. 23
1.3.1. Posició i segments	Pàg. 23
1.3.2. Dimensions	Pàg. 24
1.3.3. Vascularització arterial	Pàg. 24
1.3.4. Sistema venós	Pàg. 25
1.3.5. Drenatge limfàtic	Pàg. 25
1.3.6. Innervació	Pàg. 26
1.3.7. Plans	Pàg. 26
1.3.7.1. Mucosa	Pàg. 26
1.3.7.2. Submucosa	Pàg. 27
1.3.7.3. Muscular pròpia	Pàg. 27
1.3.7.4. Serosa	Pàg. 27
1.4. Fisiologia del còlon	Pàg. 29
1.5. Patologia/Indicació quirúrgica	Pàg. 31
1.5.1. Patologia benigna	Pàg. 31
1.5.1.1. Colitis	Pàg. 31
1.5.1.2. Diverticulitis	Pàg. 32
1.5.1.3. Hemorràgia digestiva baixa	Pàg. 33
1.5.1.4. Malaltia inflamatòria intestinal	Pàg. 33
1.5.1.5. Perforació colònica	Pàg. 34
1.5.1.6. Pseudoobstrucció colònica crònica	Pàg. 34
1.5.2. Patologia premaligna i maligna	Pàg. 35
1.5.2.1. Adenoma de còlon	Pàg. 35
1.5.2.2. Carcinoma de còlon	Pàg. 36
1.6. Anastomosi de còlon	Pàg. 39
1.6.1. Sutura/Anastomosi intestinal	Pàg. 39
1.6.2. Anastomosi segons posició dels segments	Pàg. 40
1.6.2.1. Anastomosi terminoterminal	Pàg. 40

1.6.2.2 Anastomosi terminolateral	Pàg. 41
1.6.2.3. Anastomosi laterolateral	Pàg. 42
1.6.3. Anastomosi amb sutura manual	Pàg. 43
1.6.3.1. Història	Pàg. 43
1.6.3.2. Tipus de sutura segons la tècnica	Pàg. 44
1.6.3.3. Tipus de sutura segons els plans de paret intestinal	Pàg. 44
1.6.3.4. Tipus segons el material de sutura	Pàg. 45
1.6.3.5. Tipus de sutura segons els filaments	Pàg. 45
1.6.3.6. Tipus de sutura segons la duració del fil	Pàg. 46
1.6.3.7. Tipus d'anastomosis intestinals amb sutura manual	Pàg. 47
1.6.4. Anastomosis mecàniques	Pàg. 48
1.6.4.1. Història	Pàg. 48
1.6.4.2. Diferències amb les sutures manuals	Pàg. 49
1.6.4.3. Tipus de grapadores	Pàg. 50
1.7. Noves línies de desenvolupament en anastomosis intestinals	Pàg. 53
1.8. Procés de cicatrització d'una sutura/anastomosi	Pàg. 55
1.9. Possibles complicacions de la sutura	Pàg. 59
1.9.1. Factors implicats en les complicacions	Pàg. 59
1.9.1.1. Factors sistèmics	Pàg. 59
1.9.1.2. Factors locals	Pàg. 60
1.9.1.3. Factors tècnics	Pàg. 60
1.9.2. Complicacions quirúrgiques relacionades amb l'anastomosi	Pàg. 62
1.9.2.1. Fuga intestinal	Pàg. 62
1.9.2.2. Colecció/ Abscés intraabdominal	Pàg. 63
1.9.2.3. Dehiscència d'anastomosi intestinal	Pàg. 66
1.9.2.4. Fístules intestinals	Pàg. 66
1.9.2.5. Estenosi de còlon	Pàg. 67
1.10. Adhesius tissulars	Pàg. 69
1.10.1. Adhesius tissulars sintètics	Pàg. 71
1.10.1.1. Avantatges dels adhesius de cianocrilat	Pàg. 73
1.10.1.2. Desavantatges dels adhesius de cianocrilat	Pàg. 73
1.10.1.3. Productes de cianocrilat comercialitzats per ús mèdic	Pàg. 74



1.10.2. Glubran®2	Pàg. 75
1.10.2.1. Característiques	Pàg. 75
1.10.2.2. Mode d'aplicació quirúrgic	Pàg. 77
1.10.2.3. Indicacions quirúrgiques	Pàg. 78
1.10.3. Estat actual de l'ús de cianocrilat en Cirurgia General	Pàg. 82
2. JUSTIFICACIÓ I PLANTEJAMENT	Pàg. 85
3. HIPÒTESI	Pàg. 89
4. OBJECTIUS DEL TREBALL	Pàg. 93
4.1. Objectiu principal	Pàg. 95
4.2. Objectius secundaris	Pàg. 95
5. MATERIAL I MÈTODES	Pàg. 97
5.1. Material	Pàg. 99
5.1.1. Lloc i personal	Pàg. 99
5.1.2 Animals d'experimentació	Pàg. 99
5.1.3. Quiròfan	Pàg. 101
5.2. Mètodes	Pàg. 103
5.2.1. Grups	Pàg. 103
5.2.2. Mostra plasmàtica basal	Pàg. 104
5.2.3. Intervenció quirúrgica	Pàg. 107
5.2.4. Seguiment postoperatori	Pàg. 113
5.2.5. Mostres plasmàtiques durant el seguiment postoperatori	Pàg. 113
5.2.6. Reintervenció quirúrgica i eutanàsia	Pàg. 114
5.3. Prova pilot: Estudi comparatiu de pressió mínima de fuga entre sutura manual i sutura amb cianocrilat	Pàg. 117
5.3.1. Introducció	Pàg. 117
5.3.2. Material i mètodes	Pàg. 117
5.3.3. Resultats	Pàg. 118
5.4. Pla de treball	Pàg. 121

5.5. Recollida de dades	Pàg. 125
5.5.1. Dades clíniques	Pàg. 125
5.5.2. Dades histològiques	Pàg. 127
5.5.3. Dades analítiques	Pàg. 128
5.3.3.1. Hemograma	Pàg. 128
5.3.3.2. Anàlisi bioquímic	Pàg. 128
5.5.4. Estudi estadístic	Pàg. 129
5.5.4.1. Criteris d'inclusió	Pàg. 129
5.5.4.2. Criteris d'exclusió	Pàg. 129
6. RESULTATS	Pàg. 131
6.1. Resultats clínics	Pàg. 133
6.1.1. Complicacions i mortalitat intraoperatòria	Pàg. 133
6.1.2. Evolució postoperatòria	Pàg. 133
6.2. Valoració macroscòpica	Pàg. 137
6.3. Avaluació histològica	Pàg. 139
6.3.1. Canvis reactius	Pàg. 142
6.3.2. Canvis renals	Pàg. 144
6.3.3. Canvis hepàtics	Pàg. 144
6.4. Resultats analítics	Pàg. 147
6.4.1. Leucòcits	Pàg. 147
6.4.2. Plaquetes	Pàg. 150
6.4.3. PCR	Pàg. 153
6.4.4. Proteïnes totals	Pàg. 156
6.4.5. Temps quirúrgic	Pàg. 159
7. CONSIDERACIONS ÈTIQUES I POSSIBLES LIMITACIONS	Pàg. 161
8. DISCUSSIÓ	Pàg. 167
9. CONCLUSIONS	Pàg. 175

10. DIVULGACIÓ/RELLEVÀNCIA CIENTÍFICA I APLICABILITAT CLÍNICA	Pàg. 179
10.1. Divulgació	Pàg. 181
10.2. Rellevància científica i aplicabilitat clínica	Pàg. 181
11. ANNEXOS	Pàg. 185
11.1. Resolució favorable del Departament de Medi Ambient	Pàg. 187
11.2. Guidelines for Survival Bleeding of Mice and Rats	Pàg. 191
11.3. Índex de taules	Pàg. 199
11.4. Índex d'imatges	Pàg. 201
12. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	Pàg. 203



# **1. INTRODUCCIÓ**



# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. Història de la cirurgia

El terme cirurgia prové de cheir (mà) i d'érgon (obra), per tant es podria definir com l'acció de "curar mitjançant l'obra realitzada amb les mans".<sup>1</sup>

La cirurgia de còlon es podria considerar un dels majors avenços dels últims cent anys, si no es tenen compte les tècniques laparoscòpiques, ja que ha disminuït la mortalitat d'entre el 20 a 50% de la primera meitat del segle XX al 2% actual.<sup>2</sup>

Els primers procediments terapèutics que es van realitzar a la prehistòria, ja eren de tipus quirúrgic. Imitant el comportament dels animals, es troben imatges d'immobilització de fractures, neteja de les ferides amb la llengua i compressió per controlar hemorràgies externes. Els cirurgians utilitzaven materials i instruments que tenien a la seva disposició; la fusta, ossos i el sílex o pedrenyal; posteriorment el coure i el bronze fins que a l'edat de ferro van aprendre a manipular aquest material dur i fàcil de treballar, permetent el disseny d'instruments més moderns i pràctics.<sup>1</sup>

El cirurgià era valorat com un artesà que tractava les patologies visibles i accessibles amb les mans. En canvi, les patologies de causa oculta com febre, dolor, anorèxia o bogeria eren avaluades per un sacerdot, ja que se'ls atribuïa un origen mític o màgic.

A les èpoques de les dinasties mesopotàmica i egípcia estava prohibida la pràctica de la cirurgia. Era castigada durament amb per exemple l'amputació d'una mà, com es veu al Codi d'Hammurabi (segle XX, a.C.) primer escrit de legislació sobre pràctica mèdica. Aquest codi retribuïa o castigava el metge segons l'èxit o fracàs de la intervenció. Un altre text similar és la Llei del Talió.<sup>3</sup> Malgrat aquestes amenaces, sí que es realitzaven procediments quirúrgics com es pot estudiar al Papir d'Edwin Smith. Hi trobem 48 històries clíniques quirúrgiques, per exemple la realització d'hemostàsia amb un apòsit de carn fresca sobre una sutura el primer dia postoperatori. El fet que la cirurgia era valorada de forma separada de la medicina va contribuir que s'oblidés l'anatomia i que les tècniques quirúrgiques no progressessin; fins que al món àrab es va continuar el seu

desenvolupament.<sup>1</sup> A Mesopotàmia, sí que es mantenia el coneixement de l'anatomia abdominal, sobretot del fetge, que per aquesta cultura era el centre de l'organisme.<sup>3</sup>

A Egipte, al temple de Deir-el Bahari, es rendia culte a Imhotep; considerat el més gran terapeuta de l'antic imperi. Totes les seves obres es coneixen gràcies a tres papirs, el d'Ebers, el de Bruschi i el de Smith. El més antic, el d'Ebers (segle XV, a.C.) descriu prescripcions, curació de llagues, cremades i tumors del coll. El papir de Smith (segle XIII, a.C.) tracta la patologia traumàtica ("quirúrgica") com ferides, luxacions i fractures descrivint uns cinquanta casos clínics amb tot detall i se'n planteja el pronòstic. En aquesta època s'observa i sí que es coneix àmpliament l'anatomia, gràcies sobretot a la pràctica de l'embalsament.

A l'antiga Grècia, Hipòcrates va ser el metge més destacat. Exercint des de Tesàlia on va fundar el Centre Mèdic de Cos i va escriure el Corpus Hipocràticum. Consistia en un conjunt de setanta-dos llibres reunits en sis volums que es troben a Alexandria, hi escriu sobre articulacions, fractures, ferides, hemorroides i fístules. Ell va descriure la cirurgia com l'art de curar amb les mans.<sup>1</sup> Només admetia procediments quirúrgics en cas de necessitat extrema. Hipòcrates rebutjà la causa mística de la majoria de malalties afirmant que totes tenien causes naturals. Com a exemple, va demostrar que l'epilèpsia podia ser causada per lesions anatòmiques dissecant el cervell d'una cabra. Fou el creador del principi *primum non nocere*, i dóna nom al famós jurament que tots els llicenciats en medicina han de jurar el dia de la seva graduació.

Gal·lè de Pèrgam va viure durant el segle II d. C. sent un metge famós a l'antiga Roma com a cirurgià dels gladiadors. Escriví setze llibres, que es conservaven a la biblioteca d'Alexandria. Va transmetre els seus coneixements durant aquesta època i va inspirar el desenvolupament de la medicina àrab, la més avançada en aquells temps. Un dels cirurgians de més prestigi en aquesta època fou Abulcàsis, ell dissenyà nombrosos instruments quirúrgics i se'l considera el precursor de l'endoscòpia.<sup>1</sup> Aquesta cirurgia precursor afirmava la necessitat de conèixer l'anatomia, usava només el metall candent i com a sutures feia servir les dents de les formigues.



L'edat mitja s'inicià l'any 476 després de Crist. En ella es va retrocedir novament a la creença de la causa mítica de les malalties; es perd el coneixement hipocràtic i la cirurgia estava condemnada per l'església i considerada una pràctica de bàrbars. Els barbers, a més d'afaitar, drenaven abscessos superficials, feien sagnies, cauteritzaven i curaven ferides d'arma blanca, ferides i luxacions. Aquests coneixements es transmetien de pares a fills. A diverses escoles com la de Salern i a la seva successora l'Escola de Bologna es van recopilar, preservar i desenvolupar els coneixements dels segles anteriors, a partir dels llibres de Cirurgia de Rogerio de 1170, els de Rolando i els de la Cirurgia dels Quatre Mestres.<sup>1</sup>

Durant l'època colonial, tant a Mèxic com a Perú, s'hi troben diversos tipus de cirurgians.; des dels barbers, callistes o sangradors que eren els menys preparats i només curaven ferides i reparaven lesions òssies, fins als doctors en medicina i cirurgians graduats en universitats europees.

Del segle XIII es recorden 2 cirurgians notables, Guillermo Salicetti (1201-1277) que volia retirar el mètode del metall candent i usava un ganivet afilat. El segon va ser Lanfranc que va escriure la Chirurgia magna al 1206 on es recomanava la sutura intestinal entre altres tècniques quirúrgiques.

Al segle XIV les escoles franceses eren les de major renom, sobretot les de París. Com a nom propi d'aquesta etapa destaca Guy de Chauliac (1300-1370), professor de medicina de la Universitat de Montpelier. Destaca la seva defensa, com Abulcasis, de la necessitat que el cirurgià conegués l'anatomia a la perfecció. Va ser dels primers a realitzar dissecció de cadàvers. Afirmava que el cirurgià ha de ser curós amb els pacients, benèvol, compassiu i no extorsionar-los. La seva obra conté errors com el de recomanar la castració per curar les hèrnies.<sup>1</sup>

Encara a França, que era el centre científic mundial, el metge vestia de llarg i amb un barret quadrat, en canvi el barber cirurgià feia servir roba curta. Aquesta diferenciació va fer reaccionar els cirurgians que aconseguiren fundar la cofradia de Sant Cosme el 1268, els membres eren considerats els millors de la professió. Finalment es van despendre de les feines de barberia i intentaven portar vestits llargs. Anys més tard, un decret de Felip I,

el Bell, el 1311 els donà l'autoritat d'examinar els aspirants a cirurgians. Aquest procés va provocar una querella amb la Facultat de Medicina que duraria dos segles.

L'any 1492 amb el descobriment d'Amèrica, es va iniciar una època d'avanç de les ciències. Miquel Angel i Leonardo da Vinci van ser importants en anatomia amb la dissecció de trenta cadàvers i creació de planxes amb nombrosos dibuixos. El més destacat però va ser Vesali (Brussel·les, 1514-1564, Illa de Zante) metge de la cort de l'emperador Carles V; presentà *Tabulae Anatomica Sex* amb il·lustracions d'ossos i musculatura. Al 1543 publicà *De Humanis Corporis Fabrica*, una obra mestra de set-centes pàgines, amb il·lustracions fetes a mà. La va dividir en set parts: ossos, músculs, venes i artèries, sistema nerviós, la cinquena corresponia als òrgans abdominals, cor i pulmons i l'última al cervell.

Altres importants investigadors i anatomistes de l'època van ser Falopi, Eustaqui, Fabricio d'Acquapendente, Bartolino, Wirsung, Sylvius i Willis. Ambrosio Paré (1510-1592) es considera el pare de la cirurgia. Iniciant-se com a barber cirurgià va arribar a ser el cirurgià de quatre reis de França. Es formà i adquirí el títol de cirurgia, amb honors, a l'Hotel Diéu. Va exercir per l'exèrcit, canviant el tractament de ferides de l'oli bullint a clara d'ou, oli de rosa i trementina, observant millora en la curació al desaparèixer el dolor i l'augment de volum dels teixits. Escriví diverses obres, la primera tractava les ferides per trabuc tan habituals en aquells temps. Sobresortí per usar la lògica i una gran moral, a més va ser el primer en escriure en francès afavorint-ne l'ensenyament. En tècniques quirúrgiques demostrà que al preservar el cordó espermàtic, se salvava el testicle durant la reparació de les hèrnies inguinals.

No es pot deixar d'anomenar a Fabricio de Hilden, qui és considerat el creador de la cirurgia científica; realitzà trepanacions, broncotomies, lligadura arterial per aneurismes i sutures intestinals.

Per fi, després de 300 anys d'intents de regular la formació universitària, el 1540, el rei Enric VIII d'Anglaterra va acceptar que els cirurgians barbers es poguessin matricular a les facultats de Medicina i adquirir formació universitària. El 1660 el rei Lluís XIV de França va seguir l'exemple i també influenciat pel seu cirurgià Felix, que li havia curat una fistula

anal després d'experimentar la tècnica amb presos de la Bastilla, també va reglamentar la formació.<sup>1</sup>

El 1731 es va fundar l'Acadèmia Real de Cirurgians Francesa. Pocs anys després, el 1748, Pere Virgili, metge militar va fundar a Cadis el Real Col·legi de Cirurgians, la primera escola a Espanya amb un pla d'estudis de tres anys en cirurgia general i algunes altres especialitats.<sup>1</sup>

El segle XVIII tampoc va destacar per noves tècniques quirúrgiques. Sí que hi van haver progressos anatòmics, en fisiologia i clínics per exemple, Douglas en descriure els plec peritoneals. Es va iniciar l'anatomia topogràfica o quirúrgica amb Scarpa, Lieutaud, Desault, Petit i els germans Hunter, un d'ells sostenia que no s'ha d'especular amb hipòtesis sino posar-les a prova amb l'experimentació.<sup>3</sup>

De l'any 1776 s'ha trobat la primera descripció d'una cecostomia per obstrucció intestinal realitzada per Pilon de Roven. Aquesta intervenció va provocar una important polèmica en aquella època i no es va acceptar aquesta tècnica fins al 1839 gràcies a què sis anys abans s'havia publicat la primera resecció amb anastomosi en què el pacient va sobreviure. Ho publicà el Dr. Ruybard, a tenir en compte que només es tenia constància de deu casos d'anastomosis colòniques fins aquesta data.<sup>2</sup>

A la primera meitat del segle XIX sí que hi ha importants aportacions quirúrgiques de la mà de Liston per exemple; Cooper descriví diverses intervencions practicades en gossos, i Langenbeck ensenyava cirurgia sobre cadàvers. Dieffenbach i Von Graff van destacar en cirurgia reparadora. Cal mencionar Nelaton i Velpeau; el més significatiu va ser Dupuytren, cirurgià parisenc que va descriure diverses operacions, realitzava cirurgia experimental i va iniciar el mètode anatomoclínic a la cirurgia.

Arribà la revolució quirúrgica amb l'era anestèsica, però l'abdomen encara no s'abordava habitualment i es considerava prohibit fins que Spencer Wells al 1855 a Londres, Keith el 1862 a Edimburg i Pean dos anys després a París, van ser els primers cirurgians a intervenir la cavitat abdominal. Aquestes primeres operacions van acabar amb la mort dels pacients tot i que els cirurgians dominaven la tècnica i l'anestèsia. Les morts es van

atribuïr a la introducció de bactèries a nivell intraabdominal que va produir una peritonitis mortal. No hi havia cap norma d'higiene en el material, operaven amb la roba amb què venien del carrer. La gran majoria de cirurgians i els seus ajudants no es rentaven les mans ni tampoc usaven guants. Alguns especialistes com Spencer Wells, Koeberlé i Lawson Tait que aplicaven certes normes d'higiene, observaren que al no realitzar necròpsies disminuïa el risc de contaminació, a més van començar a exigir la neteja dels instruments i usar esponges i fils prèviament bullits. Pean i abans Koeberlé van inventar i utilitzar la pinça evitant tocar les ferides amb les mans. Un altre nom a destacar va ser Chassaignac (1804-1875) usava drenatges perquè els líquids produïts a l'abdomen no es quedessin dins.<sup>3</sup>

El cirurgià anglès Thomas Bryant nascut el 1828, membre del Real Col·legi de Cirurgians va establir la tècnica de la resecció amb anastomosi el 1882 i, també va ser destacat per la realització de colostomies lumbar.<sup>2</sup>

En les dècades següents es va anar millorant i divulgant les novetats, primer en antisèpsia i després en asèpsia. La difusió era lenta i no tothom l'acceptava; a més es va començar a obligar als cirurgians a netejar-se les mans amb sabó, aigua bullent i alcohol durant uns minuts, però la fórmula irritava molt la pell i tampoc aconseguia l'antisèpsia necessària. Posteriorment, des de 1885, hi ha una millora gràcies a Halsted, que utilitzava guants de cautxú. Anys després els guants van ser millorats per Mickulicz a Alemanya i Chaput, cirurgià francès.

Cal esmentar en especial el doctor i professor Halsted de l'Hospital Johns Hopkins dels EEUU; se'l considera el fundador de la cirurgia moderna ja que va organitzar i sistematitzar l'acte quirúrgic en tres parts: divisió de teixits; dissecció i excisió d'òrgans; reparació i aproximació dels òrgans. També integrà i divulgà, des de la seva escola, els coneixements científics de la medicina a la cirurgia. Tot i la progressiva millora de les tècniques i l'evolució important de la cirurgia en aquestes dècades els professionals seguien lluitant contra dos problemes importants, diagnosticar per visió directa les lesions i provocar el mínim dolor als pacients que necessitaven una operació quirúrgica. Gràcies a molts cirurgians que volien resoldre aquests dos reptes va sorgir la cirurgia laparoscòpica.<sup>1</sup>

Precursors d'aquesta era són Mickulicz i Leiter, a Viena al 1881 van construir el primer gastroscop. En aquests anys ja s'exploraven cavitats en contacte directe amb l'exterior del cos com l'esòfag, el recte, la laringe, l'úter, la uretra i la bufeta de l'orina amb endoscops primaris.

El 1901 George Kelling organitzà una reunió a Hamburg per donar a conèixer la celioscopia, nom per a l'exploració de la cavitat abdominal amb un cistoscop. Aquest cirurgià alemany fou el primer en experimentar-ho en gossos; primera vegada que s'accedia a una cavitat tancada amb un endoscop. Aquell mateix any 1901 Kelling, alhora que Dimitri Ott, un ginecòleg rus, realitzen la inspecció de la cavitat peritoneal fent una petita incisió a la part inferior de l'abdomen i desenvolupant el pneumoperitoneu. En aquests inicis ho feien amb un manòmetre i una pera de goma. Al 1918 O. Götz va dissenyar una agulla per fer més segura la tècnica del pneumoperitoneu, aquesta serà perfeccionada per Veres el 1938 i que encara ara utilitzem.

Diversos especialistes americans experimentats Steiner, Nadeau i Kampemeier, els anys 1924 i 25, van contribuir col·locant un segon cistoscop a la bufeta de l'orina per aconseguir una bona il·luminació. També van descriure diverses posicions del pacient per a l'exploració hepàtica o de la pelvis. La primera comunicació sobre pràctica laparoscòpica la va publicar Rendle Short el 1925 a Anglaterra, assegurant que tenia més avantatges que la laparotomia, i que fins i tot es podia practicar la tècnica al domicili del pacient.

Un altre pioner de la laparoscòpia va ser Heinz Kalk, fundador de l'important escola alemanya d'especialistes en cirurgia laparoscòpica. Mèrits seus són el perfeccionament de la laparoscòpia diagnòstica i la millora del laparoscop gràcies a un sistema de lents que aconseguia una millor visió. El 1929 inicia la realització de dos puncions, un tròcar pel laparoscop i un segon per recollir mostres o realitzar certs passos de la tècnica a realitzar. Introduí la visió de 135°. El mateix any 29 publicà les seves cent exploracions i el 1951 la seva experiència ja en dos mil estudis amb una mortalitat nula.<sup>1</sup>

La peritoneoscòpia fou descrita per un metge militar internista, John C. Ruddock. Ho publicà al 1937 amb una experiència de cinc-cents casos i amb bons resultats sobre la utilitat de les citologies i estudis anatomo-patològics de les mostres preses. També se li ha de considerar la creació d'un instrument per electrocoagular.

El ginecòleg Raoul Palmer l'any 1944, descriu la posició de Trendelenburg en efectuar les exploracions ginecològiques i, aconsella el control de la pressió d'aire de la cavitat abdominal.

Al 1952 Fourestier aconseguí una gran millora en la llum del laparoscop usant una vareta de quars que condueix el raig de llum des de l'exterior a la cavitat abdominal.

Un gran precursor de la laparoscòpia actual fou Kurt Semm, ginecòleg alemany. A partir de 1960 trobem les seves publicacions amb avenços com el disseny d'un insuflador que podia registrar la pressió del gas intraabdominal i també mesurar el flux d'injecció. Va canviar la llum calenta per una font de llum freda evitant així les cremades per calor i, deu anys després, inicià l'ús del cable de fibra òptica que encara fem servir en l'actualitat. Desenvolupà un sistema d'irrigació-aspiració per al rentat de la cavitat abdominal i un instrument per a sutures amb el nus ja prefabricat, entre d'altres, per al tall i dissecció. El 1988 desenvolupa un simulador per poder fer pràctiques en laparoscòpia. Tot i ser ginecòleg, fou el primer en realitzar una apendicectomia laparoscòpica el 1982 a més de la millora de tècniques de la seva especialitat.<sup>1</sup>

L'any 1971, H.M. Hasson va dissenyar un tròcar especial amb una beina en forma de tap, això impedeix la pèrdua de l'aire insuflat, encara és utilitzat actualment.

El 1983, O. Lukichev proposa un tractament via laparoscòpica per a la colecistitis aguda, la colecistostomia. Les dificultats tècniques i els mals resultats obtinguts foren determinants perquè no s'acceptés com a tractament estàndard.

El primer a realitzar una colecistectomia fou Eric Mühe, cirurgià alemany, que a l'estudiar les publicacions de Semm i de Lukichev s'interessà per aquest òrgan i el tractament de la seva patologia. Va dissenyar el Galloscope, un laparoscop de major diàmetre amb un sistema de vàlvules incorporat que impedié la pèrdua de gas i tenia un sistema de visió indirecta. Com dèiem, realitzà la primera colecistectomia per via laparoscòpica, el dia 12 de setembre de 1985, ab el tròcar umbilical i dos d'accessoris que va col·locar a nivell suprapúbic. La primera pacient va presentar una bona evolució postoperatòria. En els anys següents continuà practicant la tècnica amb un total de noranta-quatre pacients.

Aproximadament un mes després que Mühe realitzés aquesta tècnica en humans per primera vegada, el dia 15 d'octubre de 1985 un cirurgià que exercia a Argentina llegia la seva tesi doctoral titulada "Colecistectomia per laparoscopia. Model experimental en ovelles". Les seves propostes no obtenen bona rebuda entre els seus companys, que en diversos congressos repetien una afirmació "la vesícula no es podrà extreure mai per un tubet".

Phillipe Mouret, cirurgià francès que treballava a Lyon, aprengué de deixebles directes del ginecòleg i gran precursor en laparoscopia Raoul Palmer. Això li va permetre ser un pioner en la nostra especialitat de cirurgia general on la laparoscopia no era habitual; treballant sobretot en solitari des del 1968 al 1987, adquirí una gran experiència realitzant laparoscòpies exploradores en pacients amb dolor abdominal d'origen indeterminat. En una d'aquestes, tractà favorablement una oclusió d'intestí prim el 1972, i el 1983 practicà una apendicectomia assistida amb una minilaparotomia, sense saber que un altre cirurgià, Semm, ja ho havia realitzat el 1980. Se li destaca el gest que, com ell mateix deia, "girar el laparoscop cap amunt". El març de 1987 féu la seva primera colecistectomia per laparoscòpia. Això crida l'atenció d'un famós cirurgià de París, Francois Dubois que es trasllada a Lyon per aprendre d'ell. Un any després presentaven una comunicació verbal al Congrès Europeu de Cirurgia sobre la seva experiència aquells dos anys. El mateix Dubois, després d'obtenir una gran experiència, desenvolupa noves tècniques com la vagotomia com a tractament de l'ulcus el 1989.<sup>1</sup>

Un altre cirurgià francès, Jacques Perissat, proposa en el 33è Congrès de la Societat Internacional de Cirurgia, la realització de litotricia prèvia a la colecistectomia laparoscòpica i així facilitar l'extirpació. No va tenir èxit entre la resta de col·legues participants en el congrés.

De totes aquestes dates històriques podem destacar que el juliol de 1882 el cirurgià alemany Langebuch realitzà la primera colecistectomia amb bons resultats i, cent anys després es van realitzar les primeres colecistectomies per via laparoscòpica.<sup>1</sup>

Els anys següents, gràcies als nous equips de videocirurgia i videocàmares, més els congressos internacionals es propaguen ràpidament les noves tècniques i es desenvolupen nous procediments. Tot això passa d'una manera molt ràpida, en pocs mesos, i de forma molt estesa a molts països.

El 1991, Moisés Jacobs, cirurgià de la Universitat de Miami, realitza la primera colectomia laparoscòpica.

Tot aquest rerefons històric descrit fins ara, ens demostra que el continu avanç i desenvolupament de la Medicina està lligat a persones que, estudiant els precursors i esforçant-se per trencar les limitacions de la seva època, aconseguiren millorar i ser font d'inspiració pels actuals i futurs metges; aquests, a través de la recerca i investigació científica, busquen una millora de les tècniques i tractaments pel bé dels seus pacients.



## **1.2. Embriologia del còlon**

L'intestí primitiu es forma durant la quarta setmana gestacional, a conseqüència del plegament cefalocaudal i lateral de l'embrió. Un segment del sac vitelí,<sup>4</sup> revestida per endoderm, passa a ser intraembrionària incorporant-se a la part dorsal de la vesícula umbilical embrionària.<sup>5</sup>

De l'endoderm de l'intestí primitiu en derivaran les glàndules i l'epiteli intestinal excepte els extrems. En canvi la paret muscular, el teixit connectiu i les altres capes de la paret del tub digestiu derivaran del mesènquima esplàncnic que envolta l'intestí primitiu.<sup>4</sup>

L'intestí primitiu es divideix en tres: l'intestí anterior que correspon a l'extrem cefàlic embrionari, l'intestí mig que conservarà durant un temps la comunicació amb el sac vitelí gràcies al conducte onfalomesentèric i l'intestí posterior que correspon a la zona caudal de l'embrió. De part de l'intestí mig i el posterior en derivarà part de l'intestí prim, el còlon i el recte.

El procés embriològic de formació del tracte intestinal es divideix en tres fases:

- 1<sup>a</sup> fase: entre la 6<sup>a</sup> i la 8<sup>a</sup> setmana de gestació, l'intestí mig presenta un allargament ràpid, tant de l'intestí com del seu mesenteri al voltant de l'artèria mesentèrica superior 90° i sobresurt a través del cordó umbilical com una herniació fisiològica. Formarà la nansa intestinal primitiva, aquesta es divideix en la branca cefàlica que es convertirà en part dels tres segments de l'intestí prim i la branca caudal ho farà en la part distal de l'ili, el cec, l'apèndix, el còlon ascendent i els dos primers terços del còlon transvers.<sup>5</sup> Aquest segment està irrigat per l'artèria mesentèrica superior amb el seu corresponent drenatge venós i limfàtic.<sup>6</sup>
- 2<sup>a</sup> fase: l'intestí mig retorna a la cavitat peritoneal i alhora realitza un gir de 180° sobre l'arrel mesentèrica.
- 3<sup>a</sup> fase: des del retorn de l'intestí mig a l'abdomen fins al naixement. El cec migra des de la part superior de la cavitat abdominal fins al quadrant inferior dret, rotant en direcció contrària a les agulles del rellotge 270°. Un cop acabat el procés de rotació, l'intestí iniciarà el procés de fixació.<sup>6</sup>

De l'intestí posterior en derivaran el terç distal del còlon transvers, el còlon descendent, el sigma, el recte i la porció superior del conducte anal.<sup>5</sup> L'artèria mesentèrica inferior irriga aquests segments.<sup>6</sup>

## **1.3. Anatomia del còlon**

És el segment del tracte intestinal comprès des de la vàlvula íleocecal fins a la unió colorectal. Conjuntament amb el recte formen l'intestí o budell gros.

### **1.3.1. Posició i segments**

Porció proximal de l'intestí gros. S'inicia a la vàlvula íleocecal tot i que anatòmicament no és un dels extrems, ja que sota seu hi ha un segment en forma de fons de sac, el cec, a nivell de la fossa ilíaca dreta. Del cec en direcció ascendent i vertical fins la cara inferior hepàtica formant la primera porció que s'anomena còlon ascendent, a nivell de l'hipocondri canvia a direcció transversal, dit angle hepàtic, i cap a l'hipocondri esquerra fins al pol inferior de la melsa, és la segona porció o còlon transvers. A nivell esplènic torna a canviar de direcció, angle esplènic i, novament verticalment fins a la cresta ilíaca esquerra que constitueix la tercera porció o còlon descendent. El següent segment és el còlon sigmoideu que en direcció a la pelvis pot formar múltiples corbes fins a la unió rectosigmoidea, a nivell de la 3<sup>a</sup> vertebra sacra on acaba el còlon i comença el recte.<sup>7</sup>

La posició, el diàmetre i la fixació d'alguns segments el diferencien de l'intestí prim, però el còlon presenta a més algunes característiques anatòmiques distintives que són: les tènies, les haustres i els apèndixs epiploics.

Les tènies són estructures en forma de cordó formades per la musculatura llisa longitudinal externa. Són tres i es denominen segons la seva localització, l'anterior o lliure, la posteromedial o mesocòlica i la posterolateral o omentalis, queden separades entre elles en tot el trajecte del còlon. La paret muscular que queda entre una i altra és molt fina i pot sobresortir de manera important. A la zona de transició amb el recte, les tres tènies es fusionen en una capa muscular llisa externa que arriba al marge distal del conducte anal entre els dos esfínters.

El còlon queda dividit en bosses o sacs per les haustres, aquestes són constriccions que envolten totalment la circumferència del còlon, entre elles no hi ha una distància regular, no hi són sempre com les tènies i semblen ser provocades per les constriccions contínues del múscul llis circular; gràcies a aquests moviments, les haustres apareixen, desapareixen i canvien de zona amb la mobilització de contingut intestinal.<sup>8</sup>

Els apèndix epiploics o omentals són bosses de material adipós recobertes de peritoneu visceral, són de mesura reduïda i es troben unides a la tènica coli.

### **1.3.2. Dimensions**

El còlon té una longitud variable mitja entre 100 a 150cm. El diàmetre pot variar considerablement gràcies a la seva capacitat de distensió. El major diàmetre el trobem al seu inici, al cec, fins a 7,5cm. Progressivament va disminuint fins al diàmetre mínim de 2,5 cm al còlon descendent.<sup>6,7</sup>

Com hem dit, el cec té un diàmetre mitjà de 7,5cm amb una capacitat de distensió de fins a 12cm i una longitud mitja de 10cm. El còlon ascendent medeix uns 15cm, ascendeix pel costat dret de la cavitat abdominal fins al fetge, la cara anterior i lateral són intraperitoneals, en canvi la cara posterior està fixa al retroperitoneu. El còlon transvers té una longitud aproximada de 45cm, tot ell queda penjant entre l'angle hepàtic i l'esplènic. El còlon descendent baixa fins a la cresta ilíaca, sol medir uns 25cm; com ja s'ha comentat, és el segment amb menor diàmetre. El sigma o còlon sigmoide és el més variable en longitud, de 15 a 50cm amb una mitjana de 38cm. Té un llarg mesenteri que li proporciona una gran mobilitat i que sol formar una nansa en omega a la pelvis.<sup>9</sup> La unió rectosigmoidea crea controvèrsia, alguns la descriuen a nivell de la conversió de les tres tènies, i altres la defineixen a l'altura del promontori sacre.

### **1.3.3. Vascularització arterial**

L'artèria mesentèrica superior irriga el còlon des del seu inici a la vàlvula íleocecal, fins a l'angle esplènic. Ho fa a través de diverses branques còliques, com a màxim tres.<sup>9</sup>

L'artèria ileocòlica irriga l'ili terminal, el cec i l'apèndix. És la branca més constant de les tres branques còliques. L'artèria còlica dreta no es localitza entre el 2 i el 18% de les autòpsies. Pot nèixer de l'artèria mesentèrica superior o com a branca de la ileocòlica o de la còlica mitja. Aporta els nutrients al còlon ascendent i a l'angle hepàtic. L'artèria còlica mitja és encara més variable que la còlica dreta, ja que es troba absent del 4 al 20% de les mostres d'autòpsies i, en canvi, en un 10% se'n troba una d'accessòria. Se sol dividir en una branca dreta i una esquerra, la branca dreta irriga el transvers proximal i l'esquerra el distal. Aquesta última pot irrigar territori de l'artèria còlica esquerra a través

d'una colateral de l'artèria marginal. L'artèria marginal és l'encarregada de comunicar la vascularització de les dues mesentèriques creant una arcada contínua localitzada al marge mesentèric del còlon.

A nivell de l'angle esplènic es troba la zona del còlon, on aquesta circulació colateral és més inconstant, s'anomena línia divisòria o angle de His i és la zona més vulnerable a la isquèmia. L'artèria mesentèrica inferior és una de les branques directes de l'aorta, neix a nivell de la L2-L3, aproximadament tres centímetres per sobre de la bifurcació ilíaca. L'artèria còlica esquerra és la branca més proximal de la mesentèrica inferior, irriga la part final del còlon transvers, l'angle esplènic i el còlon descendent. Branques sigmoidees, de dues a sis, nutreixen el sigma i donen lloc a l'artèria marginal. L'arcada de Riolo és una artèria colateral entre la zona proximal d'ambdues artèries mesentèriques. Té una dimensió molt variable i pot tenir un flux tant anterògrad com retrògrad si pateix una obstrucció.

#### **1.3.4. Sistema venós**

El drenatge venós equival a la irrigació arterial descrita. A la vena mesentèrica superior hi drenen el cecostomia, el còlon ascendent i el segment proximal del transvers. Juntament amb la vena esplènica formen la vena porta.

La resta de segments colònics, la part distal del transvers, el còlon descendent i el sigma drenen a la vena mesentèrica inferior la qual acaba a la vena esplènica.

#### **1.3.5. Drenatge limfàtic**

Igual que el sistema venós, també segueix l'anatomia arterial. A la paret del còlon trobem una important xarxa de capil·lars limfàtics, aquests desemboquen en conductes extramurals que són paral·lels al sistema arterial; acaben a la cadena ganglionar paraaòrtica i aquesta finalitza a la cisterna de quilo o de Pecquet.

Els ganglis limfàtics s'agrupen en nivells que es diferencien segons la seva localització. Els ganglis epiploics els trobem al llarg de la paret intestinal i als apèndixs epiploics, els que trobem adjacents a l'artèria marginal són els ganglis paracòlics i al llarg de les dues artèries mesentèriques trobem els ganglis primaris.

### **1.3.6. Innervació**

La innervació del còlon tan simpàtica com parasimpàtica segueix de prop la disposició vascular.<sup>6</sup>

Els nervis simpàtics preganglionars de T6 a T12 sinapsen als ganglis preaòrtics. Les fibres postsinàptiques segueixen el camí de la vasculatura fins al còlon dret i transvers.

Aquests mateixos segments reben la innervació parasimpàtica des del nervi vague dret o posterior.

Des del còlon esquerre fins al recte mig reben la innervació simpàtica dels nervis esplànctics lumbaris preganglionars de L1 a L3. Aquests fan sinapsis al plex preaòrtic i els nervis postsinàptics són paral·lels a les branques de l'artèria mesentèrica inferior arribant al còlon esquerra, al sigma i als dos terços superiors del recte.<sup>9</sup>

### **1.3.7. Plans**

Com a la majoria dels teixits del tub digestiu, trobem quatre capes que formen la paret del còlon, són la mucosa, la submucosa, la muscular i la serosa.

El còlon se té una bona resistència a la sutura, en canvi si està dilatada, la paret és més prima i pot presentar altres alteracions i patologies. En tots els casos, les sutures s'han de realitzar amb especial cura, perquè la resistència de la muscular a les zones externes a les tènies està notablement disminuïda.

#### **1.3.7.1. Mucosa**

Es divideix en tres plans: la membrana basal, la làmina pròpia i la muscularis mucosae. Està formada per cèl·lules epitelials que formen glàndules, criptes i vellositats. L'epiteli és columnar i forma una superfície contínua i molt dinàmica, ja que pot renovar cèl·lules completament diferenciades des de la membrana basal, la zona de proliferació fins a la superfície de la llum en un temps de 3 a 8 dies.

- La membrana basal és una làmina densa de col·lagen tipus IV en forma reticular, la constitució química d'aquesta làmina és l'heparan sulfat proteoglicà que li proporciona una barrera de cations que evita la sortida de macromolècules aniòniques.

- La làmina pròpia és una capa de teixit connectiu formada per col·lagen tipus I, III i V, elastina i una xarxa de capil·lars i limfàtics per facilitar l'absorció i la secreció; a més té la funció de sostenir l'epiteli.
- La muscularis mucosae és una làmina fina de múscul llis de només entre 2 a 5 cèl·lules que separen la làmina pròpia de la submucosa. No està determinada clarament la seva funció, se li suposa que col·labora en la motilitat intestinal i que manté la mucosa replegada aconseguint així major superfície d'absorció i de secreció.

### **1.3.7.2. Submucosa**

És una superfície de teixit connectiu amb vasos sanguinis i limfàtics. Sobretot la formen fibres de col·lagen amb menor quantitat de fibres d'elastina però molt rica en vasos sanguinis. És el pla amb major concentració de col·lagen dels que formen la paret intestinal, conté un 68% de col·lagen tipus I, un 20% del tipus III i un 12% de col·lagen tipus V. Com a funció té la de connexió entre els dos plans de musculatura llisa. D'un article de Halsted escrit el 1887 se'n deriven principis importants encara usats avui en dia en la cirurgia del tracte intestinal. Un principi a destacar és que descriu la submucosa com l'esquelet de la paret intestinal i, ja afirma que és l'única capa capaç de suportar els punts o grapes que requereix una anastomosi, això és gràcies a l'abundant teixit connectiu molt ben irrigat que conté.<sup>10</sup>

### **1.3.7.3. Muscular pròpia**

És una fina capa de fibres de col·lagen de 30 a 35mm de diàmetre. Aquestes s'uneixen formant fibres de col·lagen creant entre les cèl·lules musculars autèntics septes o parets. Hi predomina el col·lagen tipus I i el II amb poca quantitat del tipus V. El col·lagen en el múscul llis és tres vegades més abundant que en el múscul esquelètic estriat, això ens porta a comparar-lo amb un tendó, ja que transmet forces longitudinals entre els grups musculars llisos del tracte intestinal. Aquest pla muscular no és continu, hi trobem grans espais amb nervis, capil·lars sanguinis i un tipus de cèl·lules intersticials.

### **1.3.7.4. Serosa**

El pla més extern, format per teixit connectiu areolar dens i elàstic recobert pel peritoneu. Format per una única capa de cèl·lules mesotelials planes, la travessen vasos sanguinis i limfàtics per arribar a la resta de capes.<sup>10</sup>





## **1.4. Fisiologia del còlon**

La paraula còlon prové del mot grec "koluein" que significa per a retardar.<sup>6</sup>

La principal funció del còlon és la de reciclar nutrients i absorbir l'aigua i els seus ions. La primera dependrà de la motilitat colònica, la seva flora i l'absorció i la secreció de la mucosa del còlon. La recuperació d'aigua és variable segons les necessitats del cos en el moment de la digestió.

L'intestí prim s'encarrega de l'absorció de la majoria de nutrients ingerits, per exemple, de part del líquid begut i de les sals biliars secretades. El contingut que arriba al còlon encara conté substàncies que no han pogut ser digerides. La seva funció és evitar que aquestes es perdin, per aconseguir-ho és molt important la flora ja que li proporciona la capacitat metabòlica per a la degradació.

La superfície absorptiva de tot el marc còlic és aproximadament de 900cm<sup>2</sup> i el procés d'absorció es dona de manera passiva en el cas de l'aigua. L'ili trasllada de 1000 a 1500ml de líquid al cec cada dia, en canvi a la femta només es troba de 100 a 150ml/dia d'aigua. També destaca l'absorció de sodi, ja que al cec s'hi aboquen uns 200mEq/ml d'aquest ió i a la femta només quedaran de 25 a 50mEq/ml. A diferència de l'aigua, aquesta absorció necessita un transport actiu amb un gradient elèctric i químic que consumeix energia. Aquesta capacitat li dona al còlon la qualitat de ser el sistema més eficient de tot el tub digestiu per superfície.

Cal mencionar la fermentació que es dona al còlon gràcies a la seva morfologia, sobretot al còlon dret ja que el cec és el segment amb més activitat metabòlica bacteriana. Al còlon esquerre hi destaca l'absorció de l'aigua i també és la zona que emmagatzema la femta abans de la seva expulsió.<sup>9</sup>



## **1.5. Patologia/Indicació quirúrgica**

S'exposaran les característiques de les principals patologies tant benignes com malignes susceptibles de tractament quirúrgic per si mateixes o per complicacions de la malaltia de base.

### **1.5.1. Patologia benigna**

La indicació de tractament quirúrgic pot donar-se per la malaltia mateixa, perquè no evoluciona adequadament amb el tractament mèdic, o bé per complicacions secundàries a una perforació, a sagnat o per estenosis de la zona afectada.

#### **1.5.1.1. Colitis**

Inflamació aguda o crònica que sol causar dolor còlic o constant i deposicions diarrèiques amb productes patològics com mucositat, però també pot trobar-s'hi sang o pus. N'hi ha de diferents orígens, es comentaran les més freqüents. Els pacients afectats de malaltia inflamatòria intestinal també en poden patir, donada la seva gran incidència se'ls hi dedica un subapartat independent.

- **Colitis infecciosa**

Si es considera dins de l'enterocolitis infecciosa, és un problema mundial que provoca més de 12.000 morts diàries per deshidratació en països en vies de desenvolupament, on la prevalència és molt superior. En casos greus pot provocar la pèrdua de la barrera que proporciona la mucosa intestinal, com a conseqüències trobem deshidratació, sepsis i/o perforació, aquesta requereix una intervenció quirúrgica urgent.<sup>9</sup>

- **Colitis isquèmica**

La zona afectada depèn del vas o vasos afectats, en casos d'oclusió aguda d'una de les dues artèries mesentèriques seria la causa d'isquèmia de grans segments de còlon; en canvi una oclusió lenta podria arribar a no donar clínica, si es preserven les àmplies connexions entre els dos sistemes arterials, l'arcada de Riolo i l'artèria marginal, que poden créixer i augmentar la seva aportació en casos d'isquèmia crònica.

Pot ser causada per trombosi arterial, embòlia arterial, trombosi venosa, isquèmia no oclusiva secundària a insuficiència cardíaca, estat de xoc, deshidratació o vasoconstrictors, tractament de radioteràpia, vòlvul d'algun segment del còlon, hèrnies internes o externes i estenosis. El cas més freqüent és l'embòlia oclusiva de les branques de l'artèria mesentèrica superior ja que la inferior té un origen oblic que dificulta el pas d'èmbols.<sup>9</sup>

- Colitis neutropènica o tiflitis

Causada molt probablement per l'alteració de la immunitat de la mucosa, sumada a disminució de la irrigació del cec. Tot això causa una inflamació aguda i greu amb destrucció de la mucosa en pacients neutropènics.<sup>9</sup> Actualment és freqüent pels tractament quimioteràpics que s'administren en pacients que requereixen un transplant de medul·la òssia. Si el tractament mèdic consistent en dieta absoluta, antibiòtics d'ampli espectre i factors de creixement cel·lular, no millora el quadre, el tractament quirúrgic serà necessari. Encara que són pacients amb un alt risc quirúrgic i amb molt mal pronòstic.

### **1.5.1.2. Diverticulitis**

Un diverticle és una formació en forma de bossa que sobresurt de la paret del tub digestiu, comunicada amb la llum intestinal i que està revestida per mucosa. En termes generals, excepte el diverticle de Meckel que és congènit, tots els altres de diverses localitzacions i tipus són adquirits. Per la seva morfologia la seva formació s'explica per la suma de l'augment de pressió dins la llum intestinal i de la debilitat localitzada de la paret del còlon.<sup>9</sup>

La diverticulosi colònica té una alta prevalència, un 50% en els pacients de més de 60 anys.<sup>8,9</sup> Només el 20% de persones amb diverticulosi patirà algun tipus de símptoma, des de dolor de diferents característiques, alteracions del ritme deposicional, hemorràgies habitualment d'escassa quantitat que poden ser cròniques, i en pocs casos hemorràgies massives que requereixen tractaments hospitalaris. En relació amb la prevalència, els casos que requeriran un tractament quirúrgic són escassos.<sup>9</sup>

### **1.5.1.3. Hemorràgia digestiva baixa**

Les angiectàsis o angiodisplàsies són l'anomalia vascular més freqüent del tub digestiu i una de les primeres causes de sagnat d'origen baix, recidivant o crònic, en majors de 60 anys. Habitualment són múltiples lesions de menys de 10 mm de diàmetre cada una. Les localitzacions que predominen són al cec i i al còlon ascendent; els plans afectats són la mucosa i la submucosa. Tot i tenir només una prevalència de l'1% en adults causen el 20% d'hemorràgies baixes importants.<sup>9</sup>

Per al seu tractament s'intenta la coagulació amb el làser d'argó o esclerosar-les amb substàncies alcoholiques a través d'una colonoscòpia. Si per via endoscòpica no hi ha bon resultat, es pot intentar un tractament d'angioradiologia amb infusió intraarterial de vasopresina o amb embolització superselectiva amb microspirals; aquesta tècnica ha substituït la primera. Si tots aquest procediments fallen i el sagnat continua, estaria indicat el tractament quirúrgic.<sup>9</sup> En casos que amb les proves s'ha aconseguit la localització exacta del sagnat, es pot realitzar una colectomia parcial de la zona afectada. Sinó, la tècnica recomanada és la colectomia subtotal per l'alt risc de nou sagnat en el postoperatori precoç, perquè a l'intervenir se sol trobar tot el marc còlic ple de sang digerida i no es pot determinar el punt exacte de sagnat en la majoria dels casos. Si ens arrisquem a fer una colectomia segmentària, les possibilitats de deixar el punt de sagnat sense ressecar són altíssimes.

Els diferents tipus de colitis i la diverticulitis també poden provocar hemorràgies digestives baixes. Aquestes patologies es comenten en els dos subapartats anteriors 1.5.1.1. i 1.5.1.2. respectivament.

### **1.5.1.4 . Malatia inflamatòria intestinal**

Les dues malalties incloses en aquest grup són la colitis ulcerosa i la malaltia de Crohn, ambdues són trastorns inflamatoris crònics i recidivants amb un origen no completament aclarit. Com indica el seu nom la colitis ulcerosa només afecta el còlon, en canvi la malaltia de Crohn pot trobar-se en qualsevol segment del tracte intestinal formant granulomes.<sup>9</sup>

Les complicacions que poden donar i ser indicació de resecció de còlon amb possible necessitat d'anastomosi són:

- Col·lecció/ Abscés intraabdominal
- Estenosi.
- Fístules intestinals.
- No resposta al tractament mèdic.
- Megacòlon tòxic.
- Perforació.
- Sepsis.

#### **1.5.1.5. Perforació colònica**

Qualsevol interrupció de la continuïtat de la paret del còlon causa sortida del contingut intestinal a dins la cavitat peritoneal i per tant peritonitis. Inicialment la peritonitis es troba localitzada a prop de la perforació, però si no es tracta precoçment o hi ha un aplastrament d'altres òrgans acabarà sent difusa. Hi ha una gran varietat de causes, des de patologia benigna o maligna que es complica; cossos estranys, tot i que el còlon amb el seu diàmetre i capacitat de distensió no és una zona freqüent; iatrogènia en colonoscòpies o operacions quirúrgiques i perforacions idiopàtiques.

#### **1.5.1.6. Pseudoobstrucció colònica crònica**

En casos de restrenyiment crònic de llarga evolució amb mala resposta a tots els tractaments mèdics i amb mala qualitat de vida serien una possible indicació de tractament quirúrgic. En alguns casos de colectomia parcial, per facilitar la defecació, augmentar-ne la freqüència i millorar els símptomes com el dolor i la distensió abdominal. La resta de casos requeririen una colectomia total.

Prèviament a aquest tractament quirúrgic agressiu, és important descartar un trastorn de la motilitat intestinal generalitzada, o síndrome de pseudoobstrucció. Per tant és indispensable demostrar un trànsit colònic alentit, excloure una alteració en la funció defecatòria amb proves del sol pelvià i, també seria adequada una valoració psicològica preoperatòria. Al comparar els diferents tipus de resecció, diversos estudis han demostrat que la colectomia subtotal amb anastomosis ileorectal obté millors resultats que les

reseccions parcials.<sup>8</sup> Per tant és una indicació molt limitada i que requereix una acurada selecció dels casos.

## **1.5.2. Patologia premaligna i maligna**

### **1.5.2.1. Adenoma de còlon**

Els pòlips adenomatosos són neoplàsies de la mucosa amb potencial maligne.<sup>9</sup> La prevalència quasi es duplica a partir dels 60 anys, abans dels 40 es calcula en un 20-30% i a partir dels 60 anys arriba al 40-50%. Els parents de primer grau de persones amb adenomes esporàdics tenen quatre vegades més risc de desenvolupar-ne que la resta de la població i també augmenta el risc de desenvolupar un carcinoma colorrectal.

Es poden dividir segons la forma de creixement en pediculats i sesils.<sup>9</sup> Una altra classificació segons la histologia els separa en tres tipus: els adenomes tubulars amb predomini de més del 75% d'aquest tipus de glàndules, la majoria són petits i pediculats; els vellosos amb més del 50% d'estructures velloses, habitualment lesions grans i sèsils; el tercer grup és l'adenoma tubulovellós que conté els dos tipus d'estructures i ha de tenir entre el 25 i 50% de vellositats.

El potencial de malignitat dels pòlips adenomatosos depèn, de forma separada entre elles, del tamany de la lesió, la histologia predominant i el grau de displàsia epitelial que es classifica entre lleu, moderada i intensa. Independentment del grau de displàsia, no es considera una lesió maligna fins que la lesió travessa la muscularis mucosa i afecta la submucosa, passant a ser un adenocarcinoma infiltrant que ja té capacitat metastàsica. Així, per als adenocarcinomes infiltrants sesils no és adequada la resecció amb polipectomia endoscòpica, cal resecció quirúrgica del segment de còlon que el contingui. En canvi en els de tipus pediculat si l'adenocarcinoma és superficial i no afecta la base, no es troba infiltració limfàtica ni vascular, no és poc diferenciat i s'extirpa completament en el procediment endoscòpic, no caldrà tractament quirúrgic.<sup>9</sup>

### **1.5.2.2. Carcinoma de còlon**

Aproximadament el 98% de tots els càncers de l'intestí gros són adenocarcinomes.<sup>9</sup>

El càncer colorrectal és el tercer tipus més freqüent després del de pulmó i de pròstata en el sexe masculí i el segon en el femení després del de mama. Aproximadament representa el 10% de morts a causa del càncer.

Es diagnostiquen 25.000 casos anuals de càncer colorrectal a l'Estat espanyol, aquesta xifra representa entre el 10 i el 15% de tots els tumors. És la segona causa de mort per darrera del càncer de pulmó amb 13.000 casos anuals. També a Europa suposa la segona causa de mort, en homes (10,7%) i en dones (13,4%) del total de morts per càncer.<sup>19</sup>

Un estudi realitzat pel Centre Mèdic MD Anderson als EEUU va estimar que l'any 2000 es van diagnosticar uns 130.200 nous casos, 93.800 casos de còlon i 47.500 morts per aquest tipus de càncer. El diagnòstic de càncer de còlon és aproximadament tres vegades més freqüent que el de recte. La incidència total i les taxes de mortalitat han disminuït des de la meitat de la dècada dels 80 en ambdós sexes, al contrari del que passava en les tres dècades anteriors.

El risc acumulat al llarg de la vida de desenvolupar un càncer de còlon a Espanya es calcula en un 3,5%, mentres que a Estats Units és del 6%, tenint en compte que les possibilitats de patir aquesta patologia augmenten clarament amb l'edat. Excepte en algunes formes hereditàries, és poc freqüent abans dels 40 anys. A partir dels 50 s'incrementa ràpidament la seva incidència. El 90% de casos són en persones de més de 50 anys, donat aquest ràpid increment de la seva incidència, es recomana començar el criatge en aquesta edat.

En el moment del diagnòstic, en el 37% dels afectats la malaltia està localitzada, en el 37% la malaltia té extensió regional, el 20% presenta metàstasis a distància i el 6% restant no estan estadificats. Les taxes de supervivència als 5 anys del càncer de còlon amb afectació local, regional i a distància és del 91%, 66% i 8,5%, respectivament. Amb aquestes dades es conclou que és molt important el diagnòstic precoç, ja que hi ha una taxa de curació del 60% quan es troba localitzat només a nivell intestinal.<sup>10</sup>



En termes absoluts, el carcinoma colorrectal és el tipus de tumor més freqüent amb una xifra de 25.600 casos estimats/any en el període 1997-2000 del total de 162.000 casos de càncer/any.<sup>19</sup> El càncer és la primera causa de mort a l'estat espanyol, un 25% de totes les morts, aproximadament 90.000. Els tipus de neoplàsies que provoquen més mortalitat en el homes són el de pulmó, el colorrectal i el de pròstata, superant cada un individualment les 5.000 morts per any. En dones, són els tumors de mama i el càncer colorrectal també en segon lloc.<sup>19</sup>



## **1.6. Anastomosi de còlon**

Després de la resecció d'un segment de còlon, independentment de la causa i sempre que no hi hagi condicions desfavorables com peritonitis fecaloidea o xoc hemodinàmic, la reconstrucció pot realitzar-se mitjançant sutura manual o mecànica, totes dues maneres són efectives.

### **1.6.1. Sutura/Anastomosi intestinal**

El terme sutura es defineix com la reunió quirúrgica, mitjançant fils, de les parts separades com ara els llavis d'una ferida.<sup>11</sup>

La paraula anastomosi del grec anastomosis que significa embocadura és la comunicació artificial, patològica o traumàtica entre dos conductes orgànics normalment separats.<sup>12</sup>

Un punt de sutura es pot definir com un tros de fil de materials diversos que hom utilitza per ajuntar els teixits, per impedir que una ferida s'obri.<sup>11</sup>

Des dels inicis de la realització de les sutures es busca la forma més adequada per aconseguir tancar una ferida causant la menor reacció inflamatòria; però al realitzar els punts, sigui amb fil o un altre material, s'afegeixen microtraumes al teixit i això inicia una reacció tissular.<sup>16</sup>

La sutura intestinal és una de les tècniques imprescindibles de dominar per qualsevol especialista en Cirurgia General i Digestiva. En totes les intervencions quirúrgiques que s'accedeixi a la cavitat abdominal hi ha la possibilitat de realitzar-ne una o múltiples, ja sigui per patologia de base o per iatrogènia. L'objectiu d'una sutura és aconseguir el tancament hermètic entre els segments intestinals o de l'intestí amb una altra víscera. La cicatrizació correcta de las sutures té un pes més destacat en la cirurgia de còlon, perquè les possibles complicacions s'acompanyen de morbimortalitat greu i significativa.<sup>10,36</sup>

Per aconseguir una adequada sutura intestinal, que cicatritzi correctament, s'han de complir certs principis bàsics que ja va començar a descriure Travers fa més de 100 anys.<sup>11</sup>

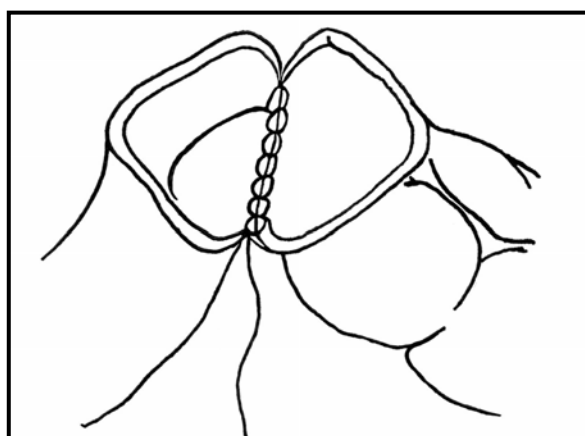
Els principis han variat poc i els podem dividir en factors sistèmics, locals i tècnics, veure apartat 1.1.7.2. Els estudis, tant clínics com experimentals, estan enfocats a determinar aquests factors aïlladament, intentant trobar-ne la relació de cada un amb les possibles complicacions.<sup>26</sup>

## **1.6.2. Anastomosis segons posició dels segments**

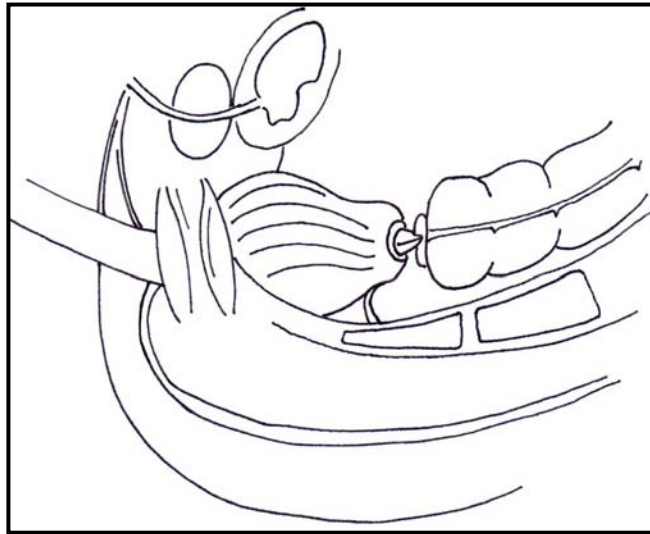
Ens referim a la zona d'intestí que participa en la unió, pot ser la llum natural del tub al realitzar la resecció del segment patològic, o haver-ne de crear una de nova a la paret per realitzar l'anastomosi.

### **1.6.2.1. Anastomosi terminoterminal**

L'aproximació dels extrems a unir es realitza directament amb els marges proximal i distal seccionats al ressecat la peça. La sutura manual o mecànica unirà directament les parets d'aquest dos extrems proporcionant una restauració fisiològica. El risc d'aquest tipus es dona en la diferència de diàmetre de les dues boques a unir i la possible tensió entre els dos extrems. Per això només està indicada en extrems amb diàmetres molt similars, per tant es recomana en anastomosis colocoliques, colorectals i pot usar-se en ileocoliques, encara que sol requerir modificacions de l'extrem ileal.<sup>13</sup>



*Imatge 1. Dibuix d'anastomosi terminoterminal ileocòlica manual*

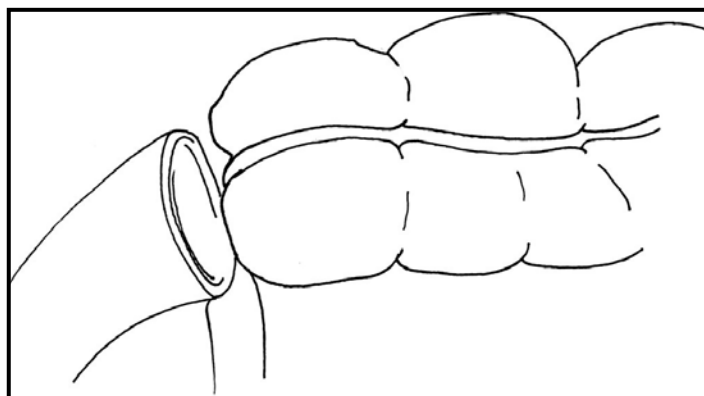


Imatge 2. Dibuix d'anastomosi terminoterminal coloproctal mecànica

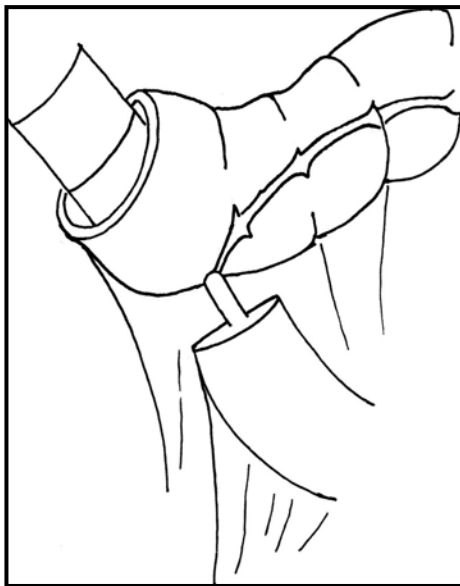
#### 1.6.2.2. Anastomosi terminolateral o lateroterminal

Utilitzada en casos que els extrems tinguin un diàmetre diferent, és freqüent en les anastomosis ileocòliques.<sup>13</sup>

Un dels extrems a anastomosar és el de la secció del còlon, l'altra part de l'anastomosi requereix crear una incisió en un lateral de tota la paret del còlon o altra part del tub digestiu a unir. Si la secció es realitza al còlon és recomanable que sigui sobre una tènica, ja que és la zona de la paret del còlon amb major diàmetre i la més forta



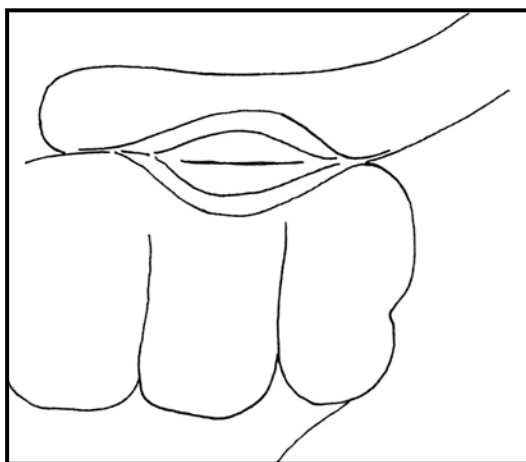
Imatge 3. Dibuix d'anastomosi terminolateral ileocòlica manual



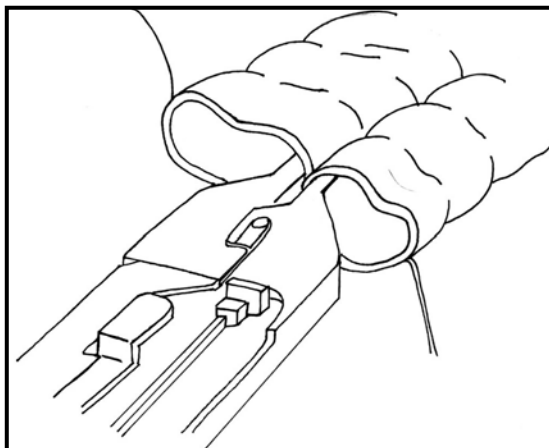
*Imatge 4. Dibuix d'anastomosi terminolateral ileocòlica mecànica*

### **1.6.2.3. Anastomosi laterolateral**

Usada freqüentment també en anastomosis ileocòliques per la diferència de diàmetres.<sup>13</sup> En aquest tipus d'anastomosi no s'utilitza cap dels dos extrems seccionats que queden tancats per una grapada o amb una sutura manual. Serà necessari realitzar una incisió al lateral de cada extrem a unir. Per evitar risc d'isquèmia es recomana deixar un mínim de 3cm entre l'extrem tancat i la zona de la secció lateral, nivell on es realitzarà l'anastomosi. Aquest tipus presenta més risc de sagnat i dehiscència al presentar 3 zones seccionades i suturades: l'extrem tancat del segment proximal, l'extrem tancat del segment distal i l'anastomosi.



*Imatge 5. Dibuix d'anastomosi laterolateral ileocòlica manual*



*Imatge 6. Dibuix d'anastomosi laterolateral colòlica mecànica*

### **1.6.3. Anastomosi amb sutura manual**

#### **1.6.3.1. Història**

Les sutures intestinals es coneixen des de fa segles, però la primera descripció va ser de Travers en un treball publicat el 1812, recomanava l'anastomosi terminoterminal evertint els marges. Uns anys després, el 1826 Lembert recomana modificar la tècnica invertint els marges seccionats usant punts en U sobre la serosa.<sup>2</sup>

Billroth el 1860 publica el primer treball que estudiava el seguiment de pacients amb anastomosis intestinals.

El 1886, Halsted recomana la sutura en dos capes per evitar l'evaginació de la mucosa i Czerny afirma que totes les sutures intestinals s'han de realitzar en dues capes.

Posteriorment, a finals del segle XIX, Connel descriu la sutura contínua invertint els marges.

Durant molt anys, l'anastomosi més usada per la majoria de cirurgians va ser la terminoterminal de Travers i en 2 plans com recomana Czerny, al pla intern una sutura contínua que inverteix els marges, com Connel, i per l'extern una sutura seromuscular de Lembert.<sup>2</sup>

Quasi un segle després, el 1966 Getzen descriu la sutura d'una capa amb punts discontinus i amb els marges evertits.

Els punts que realitzem aguanten la tensió de la sutura aproximadament 10 dies, a partir d'aquest temps, dependrà de la formació del nou col·lagen.<sup>26</sup>

Per realitzar una sutura intestinal, l'agulla ha de ser circular des del cos fins a la punta ja que crea un orifici també circular que queda tancat amb el material de sutura que també és circular.

### **1.6.3.2. Tipus de sutura segons la tècnica**

No hi ha consens o recomanació de les associacions de cirurgia sobre quina és la millor.

- Interrompuda o discontinua

Cada punt és dona per separat nuant-los de manera individual. Provoca menys isquèmia i és més segura, tot i que l'estabilitat dependrà dels nusos de cada punt.

- Contínua

S'inicia la sutura en un extrem i es nua, es van realitzant passades del fil de manera equidistant i simètrica fins a l'altre extrem on es nua per mantenir la tensió.<sup>10</sup>

És més ràpida de realitzar i assegura un tancament més hermètic.

### **1.6.3.3. Tipus de sutura segons els plans de paret intestinal**

- Total

Quan el punt, la passada del fil o les grapes travessen tots els plans de la paret.

- Invaginant, seromuscular o extramucós

Només es travessen el pla serós, la muscular i la submucosa intentant que la mucosa quedi enterrada. Lembert ja va destacar la importància de la invaginació i la correcta aproximació serosa amb serosa per una segura cicatrització d'una sutura intestinal. Al contrari, Travers va afirmar que una anastomosi amb els extrems ben encarats i complint els principis bàsics es pot realitzar amb qualsevol tècnica, ell mateix havia descrit les sutures evertides mucomucosa.<sup>10</sup>



#### **1.6.3.4. Tipus segons material de la sutura**

Segons l'origen del material.

- Biològics

- Catgut cromat: des dels anys seixanta es va deixar d'utilitzar per problemes de toxicitat, a més dels seus problemes de resistència i d'absorció.
- Seda: constituïda de fibroïna, proteïna derivada de la larva d'un tipus de cuc de seda. És un material no absorbible, encara que estudis han demostrat la seva absorció al cap de dos anys. Està formada al trenar diversos filaments i posteriorment es revesteix amb cera d'abella o silicona per omplir els espais buits del trenat. Destaquen la seva flexibilitat i una gran resistència. Pot provocar una reacció inflamatòria local sobre el teixit a què s'aplica, per exemple pot causar eritema a la pell.

- Sintètics

Des dels anys 60 s'estan desenvolupant noves substàncies per usar com a material de sutura. Les característiques adequades són un material que no produeixi toxicitat; que es pugui moldejar en una fibra forta, però que permeti el seu nuament i, que sigui esterilitzable sense perdre les característiques de tensió i adaptabilitat. A la dècada dels 70 es van introduir les primeres, derivades de l'àcid poliglicòlic. En l'actualitat les noves i millorades sutures han anat guanyant terreny davant les sutures no absorbibles, per la seva resistència i la reactivitat tissular baixa, es poden usar en tota la intervenció sutures sintètiques absorbibles de diferents diàmetres.<sup>26</sup>

#### **1.6.3.5. Tipus de sutura segons els filaments**

- Monofilament

Un sol filament forma la sutura. Aquest tipus és molt habitual en les noves sutures sintètiques. Un dels inconvenients és la gran memòria que presenten, al treure el fil del seu envàs queda amb les mateixes corbes i això pot facilitar que es produeixin creuaments entre ell mateix o nusos no desitjats, aquests nusos si estem realitzant una sutura contínua en les següents passades provoquen orificis de major diàmetre en el teixit que el fil en el teixit i la necessitat de tallar la sutura iniciada havent de reiniciar-la de nou.

- Multifilament o trenat

Múltiples filaments d'igual substància s'ajunten habitualment en forma trenada formant el fil de sutura. Aquest tipus és més manejable i fàcil de nuar, té menys memòria i els nusos queden fixats sense precisar molta força. Un dels inconvenients d'aquest tipus de sutura és que al presentar espais microscòpics entre els filaments, en cas d'infecció es manté colonitzat i és difícil l'erradicació del microorganisme causant.

#### **1.6.3.6. Tipus de sutura segons la duració del fil**

- Absorbibles

Amb el temps comencen a degradar-se fins que desapareixen. Quan penetren a la mucosa intestinal poden patir una ràpida desintegració; en canvi, si no atravesen fins la llum intestinal i es queden a la submucosa, hi queden incloses fins que comenci el procés d'absorció, que és diferent segons el tipus de material. En aquest moment es produirà una reacció inflamatòria persistent fins que la sutura sigui absorbida completament.<sup>2</sup>

N'hi ha de biològics i de sintètics, per exemple catgut, àcid poliglicòlic, polidioxanona, poligliconat i poliglicaprone

- No absorbibles o irreabsorbibles

Aquests materials persisteixen sense degradar-se mai completament. Un dels inconvenients són els casos de rebuig ja que el cos els pot identificar com a cos estrany. L'altra característica problemàtica són les reaccions granulomatoses sobre un punt o sobre la zona de nuament d'una sutura contínua, aquests granulomes poden causar confusions en tomografies per emissió de positrons perquè presenten captació al ser una reacció inflamatòria activa. Per exemple, en els controls en pacients tractats quirúrgicament de càncer de còlon es pot interpretar com una recidiva local a la zona de l'anastomosi o una adenopatia.

En trobem d'origen biològic, com els dos primers, de sintètics i de metàl·lics com els quatre últims de la llista:

- Seda
- Lli/ Cotó
- Nylon
- Coprolactum polimeritzat
- Fibres de polièster
- Polibutester
- Polpropilè
- Poletilè
- Acer inoxidable (filferro/ grapes)
- Tantali
- Molibdè
- Platí

#### **1.6.3.7. Tipus d'anastomosis intestinals amb sutura manual**

- Sutura en dos plans o bicapa

Alguns cirurgians prefereixen encara l'anastomosis en dos plans, hi ha diferents tècniques per a utilitzar-la. Habitualment per al pla intern s'utilitza una sutura contínua de punts que travessen totes les capes amb material reabsorbible de 2/0 a 4/0. El pla extern, en canvi, es realitza tant amb una sutura contínua com amb punts separats seromusculars invertint els marges usants filaments reabsorbibles o irreabsorbibles de 2/0 o 3/0. Tot i que no tots els estudis arriben a la mateixa conclusió, la majoria li atribueix una major taxa d'estenosi de l'anastomosi que les sutures monocapa.

- Sutura en un pla o monocapa

La resta d'especialistes prefereixen la sutura en un pla que es pot realitzar amb punts totals, amb una contínua o punts separats i amb material reabsorbible o no absorbible. Tot i que actualment es prefereix l'ús de materials absorbibles com el Poliglactin (Vicryl®), polidioxanona (PDS®) o l'àcid poliglycolic (Dexon®) entre d'altres.

Si es vol realitzar una sutura invaginant, es recomana fer-la discontinua amb material absorbible o no absorbible de 2/0 a 4/0.<sup>10</sup>

Aquest tipus de sutura és més ràpida, provoca menor isquèmia als marges anastomosats i se li reconeix una millor cicatrització i menor taxa d'estenosis en valors generals. Per aquestes raons, és la recomanada per algunes associacions de cirurgians, encara que sempre s'ha d'avaluar l'experiència del cirurgià en aquesta tècnica.

#### **1.6.4. Anastomosis mecàniques**

Avui en dia les grapadores quirúrgiques estan ampliament exteses.

##### **1.6.4.1. Història**

El desenvolupament de l'instrumental per realitzar sutures mecàniques comença a principis del segle XIX. Lembert i Denan, per separat, creen una impressionant varietat de màquines. Partint d'aquestes, el 1893 es fabrica la primera que va tenir èxit, el botó anastomòtic de Murphy i d'ell s'han creat aplicadors millorats per a les sutures digestives.<sup>28</sup>

Acabada la segona guerra mundial, es va disparar la investigació d'aquests aplicadors tant al "Sovietic Institute of experimental research" de Moscou com a la poderosa indústria mèdicoquirúrgica dels Estats Units.<sup>7</sup> A partir dels models d'aquesta època les sutures mecàniques han evolucionat amb diverses modificacions, però la tècnica bàsica per a la realització d'una anastomosi mecànica segueix sent igual avui en dia.<sup>10</sup>

Múltiples dispositius s'han estandaritzat en les últimes dues dècades, i els resultats de les anastomosis mecàniques han estat estudiats extensament. S'ha demostrat la seva seguretat i la reducció del temps en la realització de la sutura, però pocs estudis han demostrat que millorin significativament les complicacions postoperatòries comparant-les amb les sutures manuals<sup>1</sup>. Un altre avantatge a destacar és la facilitat per realitzar sutures en llocs de difícil accés, on la mala visibilitat i la dificultat per poder seguir el gest de passar l'agulla i el nuat correcte pot ser molt complicat i provocar una sutura no segura.

#### **1.6.4.2. Diferències amb les sutures manuals**

Aquests dispositius de grapat permeten la realització de l'anastomosi amb una menor incisió en els segments intestinals a unir i amb molt menys temps, disminueixen la contaminació de la cavitat peritoneal reduïnt el risc d'infecció.

Altres característiques són la funcionalitat, les càrregues de grapes esterilitzables, que es classifiquen segons el número de línies de grapes i la distància entre elles en colors; articulacions que permeten la rotació del capçal facilitant encara més la realització de la sutura en accessos difícils; a més, incorporen una fulla tallant que un cop realitzat el grapat, permet la secció del material sobrant, facilitant encara més la tècnica quirúrgica.<sup>26</sup>

L'ús d'aquestes màquines però s'ha de realitzar tenint en compte els mateixos factors per aconseguir una correcta sutura: hemostàsia, s'han d'aproximar correctament els marges, no presentar tensió entre els segments, etc.

La comparació macroscòpica i microscòpica de sutures manuals i mecàniques demostra menor hemorràgia, edema i necrosi en els primers deu dies postoperatoris, en el grup de les mecàniques.

Alguns estudis amb N petites demostren millors resultats, disminució de les complicacions postoperatòries amb les sutures manuals, però una metaanàlisi, McRae al 1998, que incloïa anastomosis còliques i rectals no va demostrar diferències significatives en la taxa de fuga per dehiscència de sutura. La taxa general era del 9% en les manuals i les mecàniques, amb un odds ratio lleument afavoridor per les mecàniques (0,92; 0,69 a 1,12).<sup>35</sup> Segons Sánchez-Medina et al. no hi ha diferències significatives entre ambdós tipus de sutura mecànica o manual en temps de cirurgia de còlon, tampoc eren significatives les diferències en resultats de morbi-mortalitat. En canvi disminueix el temps de recuperació en el grup de sutura mecànica, al presentar menor edema dels teixits donada la menor manipulació. En un altre estudi on es van incloure 60 casos de càncer de còlon amb hemicolectomia esquerra, dividit en 3 grups d'igual N. El grup I es va realitzar anastomosi manual de doble capa; grup II amb anastomosi manual monocapa i el grup III amb anastomosi mecànica. Es van analitzar les complicacions locals i generals objectivant 13 casos de dehiscència d'anastomosi, un 69,2% al grup I, el 15,4% al grup II i el 15,4% restant al grup III.<sup>10</sup>

### **1.6.4.3. Tipus de grapadores**

- Lineals

Les grapadores lineals amb tall tenen dues files dobles de grapes amagades, en realitzar el primer moviment, un moviment de guillotina en direcció a les grapes, surten fent la seva funció d'unió. En realitzar el gest contrari, actua una ganiveta que secciona el teixit entre les files de grapes. En trobem en diferents longituds, entre 50 i 100mm, i les files estan a diferents altures. Amb aquest dispositiu, el cirurgià pot seccionar un segment intestinal deixant tancats ambdós extrems i permet la realització d'una anastomosi laterolateral com a ús més freqüent.<sup>10</sup>

També trobem un altre tipus de grapadora lineal sense tall més antiga. Hi ha models amb 2 o 3 files de grapes escalonades. És útil perquè el seu disseny permet una rotació del capçal de fins a 90° i així canviar la inclinació de la línia de grapes. Això sol ser necessari i, molt útil, en les reseccions anteriors baixes on la morfologia de la pelvis no permet la introducció d'altres dispositius. El punt negatiu d'aquest tipus és que necessita que tallem amb un altre instrument i, en aquest moment, l'extrem proximal del còlon queda obert podent contaminar el camp i els instruments quirúrgics usats.

- Circular

La grapadora circular permet anastomosis terminoterminals o terminolaterals. La màquina consisteix en un cos tubular i una enclusa que és desmontable. L'enclusa es fixa en un dels extrems amb una bossa de tabac amb sutura manual. El cos entra de forma lateral o terminal a l'altre segment i després d'unir les dues parts es dispara la màquina, en aquest moment es produeix una sutura circular amb dues files concèntriques de grapes i una ganiveta que realitza la secció d'excedent de teixit.<sup>10</sup>



*Imatge 7. Grapadora lineal amb tall*



*Imatge 8. Grapadora lineal sense tall*



*Imatge 9. Grapadora circular*





## **1.7. Noves línies de desenvolupament en anastomosis intestinals**

Se segueixen buscant solucions per assegurar la impermeabilitat de les sutures intestinals, per exemple els anells intraluminals. Aquests són uns dispositius perforats i biodegradables, no s'han estandaritzat per diversos motius: estan poc desenvolupats, hi ha poca bibliografia i que no han mostrat bons resultats comparant-los amb les opcions habituals.<sup>51</sup>

Una altra alternativa és l'aplicació de substàncies adhesives com a reforç o sellant de l'anastomosi. Aquestes poden ser biològiques com la fibrina o sintètiques com el cianocrilat que és la més representativa. Diferents tipus de cianocrilat (metil, etil, butil i octil) s'han provat en estudis experimentals de sutures colòniques, amb prova de pressió i amb resultats variables. Orozco Mosqueda i el seu equip varen realitzar aquest estudi amb coles biològiques a diferents dosis, el resultat va ser sorprenent ja que a dosis altes hi havia millora de la resistència a la pressió però a dosis baixes de fibrinogen (40mg/ml) hi va haver major tolerància a la pressió aplicada. Farias-LLamas<sup>81</sup> et al segueixen el mateix model però comparant coles biològiques amb sintètiques, la cola biològica va demostrar major tolerància a la pressió; la sintètica no va mostrar diferències significatives amb el grup control, però crida l'atenció que les perforacions es van donar majoritàriament fora de la sutura.

En canvi múltiples estudis, entre ells el de Tebala i Ceriati, la sèrie de Luciano Zardo de l'Hospital de Saluzzo i de Farello de l'Hospital de Schio, demostren els bons resultats de l'aplicació de cianocrilat en sutures intestinals d'alt risc, destaca la disminució de temps de sellat i el suport a la correcta curació de la ferida.<sup>85, 90, 96</sup>



## **1.8. Procés de cicatrització d'una anastomosi de còlon**

Les ferides ocasionen una cascada complicada però ben organitzada de processos bioquímics i cel·lulars. Aquesta resposta en cascada es pot dividir en 3 fases que se superposen: hemostàsia i inflamació, proliferació i remodelació o maduració. Si una d'elles no es realitza completament o es prolonga, pot retrassar el procés o provocar que no es tanqui la ferida.<sup>10</sup>

El model de cicatrització més utilitzat és la pell. Moltes fases d'aquest procés en el teixit cutani són comuns a tots els teixits. Alguns d'aquests són la resposta inflamatòria inicial, el dipòsit de nou col·lagen i la maduració final. Com a diferència, l'augment de força de les ferides intestinals és molt més ràpida que en les cutànies, per aquesta raó la resistència màxima d'una anastomosi digestiva es dona abans que la de pell. Entre els diferents òrgans de l'aparell digestiu també hi ha variacions, l'estòmac i l'intestí prim adquireixen més resistència en menor temps que el còlon. Es calcula que una anastomosi d'intestí prim ja té la mateixa resistència que el teixit sa en quatre setmanes. En canvi en les anastomosis del còlon només tenen un 75% de la força del còlon sa cap al quart mes.<sup>84</sup>

Altres característiques que diferencien el tub digestiu d'altres teixits en curació de lesions són: primer, la seva paret està formada per quatre capes de teixits amb característiques molt diferents; segon, la gran quantitat de microorganismes que trobem a la seva llum; tercer, la importància de la serosa en el sellat de la sutura; quart: l'aportació vascular única que en estat de xoc hipovolèmic regula ella mateixa una baixa perfusió.<sup>84</sup>

També crida l'atenció en les anastomosis digestives la importància de la formació del segell de fibrina a l'extrem de la serosa ja a les primeres hores. Aquest segell aconsegueix recuperar l'hermetisme ràpidament. Això podria explicar el major percentatge de dehiscències de sutura en segments sense serosa com l'esòfag i el recte.<sup>84</sup>

- 1ª fase: Hemostàsia i inflamació. La cicatrització de les anastomosis comença amb la vasoconstricció i l'activació de les cascades d'hemostàsia. Posteriorment es canvia per vasodilatació amb l'augment de la permeabilitat vascular que permet l'arribada de cèl·lules inflamatòries a la ferida. Les primeres 24 hores la majoria són leucòcits polimorfonuclears i, s'inicia la inflamació. Està caracteritzada per la formació d'edema,

sobretot a nivell subepitelial de la mucosa i a la submucosa. Aquest procés provoca un augment del gruix dels marges de la ferida. Entre les 24 i 48 hores els polimorfonuclears són substituïts per monòcits i macròfags. Aquestes cèl·lules sintetitzen i alliberen factors de creixement que inicien i augmenten aquesta resposta.

- 2<sup>a</sup> fase: Proliferació. Comença a l'aparèixer el teixit de granulació a la zona anastomosada. El col·lagen de la submucosa se sintetitza gràcies a les cèl·lules musculars llises i als fibroblasts. Alhora també es destrueix col·lagen donada l'acció de les col·lagenases alliberades per les cèl·lules inflamatòries en la fase anterior; aquesta col·lagenolisi provoca part de la disminució de la resistència els primers dies del postoperatori, del 3r al 7è, els dies de major risc de dehiscència. Per tant, qualsevol factor que augmenti aquesta lisi o perjudiqui la síntesi de col·lagen augmenta el risc de dehiscència.

- 3<sup>a</sup> fase: Remodelació i maduració. A l'última fase, el teixit de granulació que s'ha anat formant es modifica. Disminuirà el nombre de fibroblasts i macròfags, augmenta el col·lagen en general i, en particular les fibres de col·lagen tipus I respecte les de tipus III. En aquesta etapa la cicatriu es redueix de gruix però es va fent més resistent.<sup>84</sup>

La cicatrització d'una anastomosi es dóna generalment per primera intenció, ja que es provoca una lesió controlada de totes les capes i que serà d'un temps limitat.<sup>10</sup> Aquesta lesió ocasiona una resposta fibròtica on actuen inflamació, proliferació i dipòsit de teixit connectiu creant una cicatriu, ja que s'estableixen ponts de teixit fibrós entre els dos extrems anastomosats. Un temps després, el col·lagen que continguin aquests ponts serà determinant per la resistència d'aquest teixit cicatricial. Per aquest motiu, els estudis se centren en determinar quins processos pateix el col·lagen preexistent i quins són els factors que influeixen en la formació de les noves fibres, per poder determinar i solucionar el mecanisme de les complicacions. Com comentàvem en els paràgrafs previs, als 3-4 primers dies i durant la fase inflamatòria, la integritat de l'anastomosi depèn totalment de la sutura i del segell de fibrina inicial per evitar fugues. Per això s'ha d'escollir un correcte material de sutura, que sigui capaç de mantenir la força de tensió i realitzar correctament l'anastomosi amb punts o passades equidistants i nusos segurs o aplicant correctament la càrrega de la grapadora.

La diferència més destacable entre la cicatrització intestinal i la d'altres teixits, és la participació de cèl·lules de múscul llis de l'intestí com a productores de col·lagen; els fibroblasts també hi actuen però amb un paper menor. Aquestes cèl·lules musculars llises proliferen gràcies a l'estimulació de la interleucina-1beta. Aquesta citocina també és l'encarregada de disminuir la síntesi de col·lagen i d'augmentar l'expressió de la col·lagenasa. El PDGF (factor de creixement derivat de plaquetes) també actua com a mitogen sobre les cel·lules de la musculatura llisa intestinal però actua escassament en el metabolisme del col·lagen, al contrari que el TGF-beta (factor de creixement transformant beta) que selectivament augmenta l'expressió de col·lagen.<sup>10</sup>

En valorar més detalladament capa per capa, la serosa i l'epiteli de la mucosa poden presentar una curació mesotelial sense cicatriu. Aixó es dona per una proliferació ràpida i amb la diferenciació cel·lular de l'epiteli, és el procés conegut com a regeneració epitelial.<sup>84</sup>

Tal com dèiem, el procés de reparació de la mucosa es dona per migració i hiperplàsia de cèl·lules epitelials que cobreixen el teixit de granulació, creant una barrera física per al contingut intestinal, possiblement ajuda a inhibir la inflamació i creixement en excés del teixit connectiu que podria causar una obstrucció de l'anastomosi. La cicatrització de la mucosa es pot donar per segona intenció.<sup>10</sup>

Els cirurgians sabem que el temps més crític d'una anastomosi intestinal és des del 3er al 5è dia postoperatori, la causa és la pèrdua de cohesió als marges de la sutura. Una possible explicació d'aquesta pèrdua seria l'augment de l'activitat col·lagenolítica en un 25% a partir del tercer dia postoperatori a la zona adjacent a l'anastomosi. Experimentalment s'ha demostrat que un augment de neutròfils als marges de la ferida en els primers dies podria afavorir la dehiscència, ja que afavoreixen l'alliberació de radicals lliures d'oxigen o proteases; aquests degraden les fibres de col·lagen i això disminueix la força tissular de la unió. Per tant, s'han d'evitar la infecció local o el trauma al realitzar la sutura ja que augmenten la quantitat de neutròfils. En canvi els inhibidors de les proteïnases i els alliberadors de radicals lliures d'oxigen tenen un efecte beneficiós per mantenir la força de cohesió sobre els marges anastomosats en les primeres etapes de la cicatrització.<sup>10</sup>

Des del 3r i 4t dia del postoperatori es detecta un important augment de la síntesi de col·lagen al voltant de l'anastomosi, que anirà guanyant ràpidament força, mentre la sutura va perdent la capacitat de mantenir els marges units i passa a ser innecessària entre la primera i la segona setmana després de la intervenció. Per aquest motiu les noves sutures sintètiques i reabsorbibles són perfectament segures per a la realització d'anastomosis. A la literatura hi ha articles publicats amb dades contradictòries, encara predomina la idea que la integritat d'una anastomosi depèn del balanç entre la síntesi i la degradació de les fibres de col·lagen, aquest equilibri depèn de molts factors i la majoria encara són desconeguts. Cal remarcar novament que el pla més important de la paret intestinal per suportar una sutura és la submucosa, ja que és la més rica en col·lagen amb diferència.<sup>10</sup>

La cicatrització de les sutures colòniques tarda més i s'acompanya de més complicacions que les sutures de la resta del tram intestinal,<sup>48</sup> la pressió intraluminal elevada i la gran quantitat de microorganismes poden explicar-ne la causa.<sup>79</sup> També hi poden influir les dificultats tècniques al treballar a la pelvis en les neoplàsies de sigma i/o recte.

## **1.9. Possibles complicacions de la sutura**

Les complicacions de la cirurgia colorectal estan en relació directa amb la pròpia intervenció, més encara amb el possible compromís d'altres sistemes. Per part del cirurgià és imprescindible una tècnica minuciosa sumada a la necessitat de prendre mesures per tenir controlats els factors que comentem a continuació.<sup>10</sup>

### **1.9.1. Factors implicats en les complicacions**

Es divideixen en sistèmics, segons les característiques i antecedents del pacient; locals, referint-se a l'estat de la zona on es realitza la intervenció, i en factors tècnics que són el material, posició i tècniques per a la realització de la sutura.

#### **1.9.1.1. Factors sistèmics**

- **Edat:** és un dels més importants, la incidència de dehiscència en les sutures de còlon en pacients amb més de 60 anys és del 22%, podria ser secundària a múltiples causes com trastorns circulatoris, arteriosclerosi, malnutrició, etc.<sup>37</sup>
- **Estat hemodinàmic:** les pèrdues agudes de sang afecten a la cicatrització, encara que es restauri la volèmia, la sutura perd la resistència i s'eleva el perill de dehiscència. Aquest fet s'explica perquè a l'haver d'aplicar un gran volum de sèrums per mantenir les constants vitals del pacient, sobretot les transfusions de sang, es provoca hemodilució i reducció de la viscositat de la sang. Aquest fet provoca la pèrdua de la tensió d'oxigen correcta que en condicions normals arriba als marges intestinals. Per això l'anèmia normovolèmica no afecta la cicatrització, ja que no altera la viscositat sanguínia.
- **Oxigenació i ventilació:** la hipòxia retarda l'angiogènesi i l'epitelització, la producció d'aquests elements indispensables és proporcional al nivell de pO<sub>2</sub>.
- **Desnutrició:** els primers en relacionar-la van ser Localio, Chassin i Hinton el 1948.<sup>37</sup>
- **Trastorns metabòlics:** en els pacients diabètics mal controlats s'afecta la cicatrització, perquè la hiperglucèmia mantinguda causa la disminució de la perfusió microvascular dels marges.

### **1.9.1.2. Factors locals**

- Trauma: sembla estar en relació amb la perfusió tissular de la zona, el còlon és molt sensible als canvis del volum sanguini. L'exèresi de tumors grans i fixats que requereixen moltes maniobres estan relacionats a dehiscències.<sup>37</sup>
- Infecció: provoca destrucció del col·lagen.
- Obstrucció: les alteracions en la correcta cicatrització poden relacionar-se amb mala perfusió, femta abundant i canvis en la flora intestinal.
- Tractament neoadjuvant: la quimioteràpia i radioteràpia provoquen fibrosi i alteracions vasculars per hialinització dels petits vasos, alterant també el balanç de col·lagen.<sup>50</sup>

### **1.9.1.3. Factors tècnics**

- Vascularització: l'èxit d'una sutura hi està directament relacionat. La qualitat de la irrigació dels marges depèn de la vascularització intrínseca. Una excessiva manipulació o una elevada tensió pot causar una dehiscència.<sup>38</sup> En el còlon s'ha d'alliberar com a màxim 1cm de mesocòlon dels marges que formaran la sutura per evitar una mala irrigació de l'anastomosi.<sup>10</sup>
- Situació dels segments a anastomosar: s'ha d'evitar la realització de la sutura en àrees engruixides o edematoses, en zones irradiades o amb malaltia inflamatòria intestinal activa.<sup>102</sup>
- Hemostàsia: s'ha de delimitar una possible hemorràgia de la paret intestinal de forma ràpida i precisa però evitant causar isquèmia als marges de sutura.
- Aposició: encarar amb precisió les capes seroses perquè el segell de fibrina i els punts o grapes mantinguin l'estanqueïtat de l'anastomosi.
- Aproximació: els marges a unir han d'estar a prop durant la sutura per evitar crear tensió.



- Tensió: s'ha d'evitar realitzant una correcta aproximació i aposició dels segments. Excessiva tensió pot comprometre el flux sanguini i la correcta vascularització. És dels factors més importants sobretot en les sutures colòniques, ja que requereix més treball d'alliberació del segment adjacent per a la correcta mobilització.<sup>50</sup>
- Inversió de la mucosa: s'ha comprovat que és un dels factors que afavoreixen la dehiscència. La tècnica per aconseguir-la varia, actualment la més usada és amb un pla, agafant totes les capes intestinals excepte la mucosa. D'aquesta manera afecta menys la irrigació dels marges i la sutura no s'estenosa tant com amb dos plans.<sup>30,50</sup>
- Especialització del cirurgià i experiència: donada la importància que tenen aquest tipus d'intervencions i en especial la sutura, tal i com s'ha anat remarcant, per les possibles complicacions greus, es necessita una curva continuada i llarga d'aprenentatge.<sup>41,42</sup> Hi ha molts estudis sobre aquest tema a la literatura i amb resultats totalment contradictoris. Alguns afirmen que l'especialització i l'experiència és el factor més important per la bona evolució de la sutura,<sup>30</sup> fins a altres publicacions que no troben diferències entre especialistes en patologia colorrectal i els que no ho són.<sup>41, 43</sup>

Múltiples estudis revisats demostren que els subespecialistes en patologia colorrectal presenten millors resultats en morbi-mortalitat, Callahan et al obtenen una diferència significativa en la mortalitat  $p < 0.0001$  en colectomies. També els anys d'experiència poden disminuir la mortalitat.<sup>42</sup>

En un treball de l'Hospital de Castelló publicat recentment es compara la supervivència de cinc anys en pacients amb neoplàsia de còlon operats per un grup de subespecialistes i un segon grup de cirurgians no subespecialitzats. Al primer anàlisi hi ha bons resultats per als subespecialistes 79.3% de supervivència davant el 64.3% però a l'ajustar els resultats amb l'índex de propensió, la diferència no era significativa.<sup>41</sup> L'índex de propensió va ser descrit al 1983 per Rosenbaum i Rubin per disminuir la influència dels factors de confusió en estudis no randomitzats; aquest determina uns valors als pacients segons les possibilitats que tenen de ser intervinguts per un grup o per l'altre. Un cop ajustats els resultats amb aquest índex, l'estudi podria interpretar-se com a quasi-randomitzat.<sup>41</sup>

En contra, un altre estudi demostra diferències significatives tant valorant la supervivència als cinc anys, diferència del 15% en subespecialistes i del 5% en no subespecialitzats; a més d'altres diferències estadísticament rellevants amb el número d'adenopaties analitzades i les complicacions postoperatories.<sup>30</sup>

## **1.9.2. Complicacions quirúrgiques relacionades amb l'anastomosi**

### **1.9.2.1. Fuga intestinal**

Sortida de material intraluminal a la cavitat intraabdominal. És la complicació més temuda pel cirurgià. Es calcula una prevalència entre el 2 i 5%.<sup>102</sup> Si s'autolimita i/o no dóna símptomes evidents pot quedar sense diagnosticar, si no se sospita no se sol·licitarà una prova diagnòstica. Segons estudis que realitzen proves complementàries en el seguiment postoperatori de cirurgia colorectal demostren que aquesta entitat està infradiagnosticada, s'ha calculat una prevalència entre tres i quatre vegades superior.<sup>102</sup>

La presentació clínica és molt variable, depèn sobretot de la severitat i dels mecanismes de defensa peritoneal, com la possible contenció de la fuga per òrgans adjacents i/o l'epipló, mantenint una peritonitis localitzada.<sup>102</sup>

En casos de fuga severa, observarem al nostre pacient amb un quadre de sepsis amb símptomes com malestar general, dolor abdominal i signes com febre, taquicàrdia, defensa o altres signes de peritonisme abdominal localitzat o difús a l'explorar-lo. En canvi, si la fuga és escassa i/o el pacient és portador d'una ostomia de protecció ho podem sospitar per febrícula, clínica compatible amb ili paralític, dolor abdominal sord i amb dolor a la palpació sense evidents signes de peritonisme.<sup>102</sup>

En casos severs amb peritonisme difús no caldria la realització de cap prova complementària per al seu diagnòstic, ja que només aconseguirem retardar el tractament quirúrgic. Si el pacient és portador d'un drenatge, es pot evidenciar amb sortida de material intestinal per ell, peridrenatge o per la ferida quirúrgica.<sup>102</sup> A les analítiques evidenciem elevació dels reactants de fase aguda com leucocitosi amb desviació a l'esquerra o la PCR, entre altres.

Si amb la clínica i l'exploració encara hi ha dubtes, la prova de confirmació és un enema amb contrast hidrosoluble. El TC abdòmino-pèlvic amb contrast intravenós, oral i rectal també és útil, perquè pot demostrar tant l'extravasació de contrast com la presència d'una col·lecció o abscess intraabdominal.

El tractament dels casos greus, com ja hem dit, és la reintervenció urgent. A més, caldrà iniciar tractament antibiòtic intravenós, sueroteràpia i és recomanable el sondatge nasogàstric. Ja en l'operació, si es troba una gran dehiscència amb un ambient intraabdominal amb peritonitis purulenta i/o fecaloide està indicada l'alliberació de la sutura, amb posterior exteriorització del segment distal com a fístula mucosa i exteriorització del proximal, com a colostomia o ileostomia terminal en casos d'hemicolectomia dreta. Si la fuga és puntual i els dos segments presenten un bon estat, es pot realitzar un tancament primari del defecte, deixant un drenatge pròxim i valorar un possible estoma proximal de protecció.

En fugues de baix dèbit, sense afectació clínica important del pacient, està demostrada la seguretat d'un tractament conservador. Aquest consisteix en dieta absoluta, nutrició parenteral inicialment i, posteriorment, canviar per nutrició enteral baixa en residus més antibioticoteràpia intravenosa.<sup>102</sup>

#### **1.9.2.2. Col·lecció/Abscess intraabdominal**

Una col·lecció és defineix en el Diccionari de la Llengua Catalana com l'acumulació d'un líquid en una cavitat natural o patològica.<sup>11</sup> Un abscess és una col·lecció purulenta circumscrita en els intersticis dels teixits, envoltada de la membrana piogènica. Aquesta fa de barrera limitant la infecció i està formada per teixit de granulació amb restes d'esfacel.<sup>12</sup>

Les possibles evolucions d'un abscess són:<sup>12</sup>

- Reabsorció espontània
- Augment de volum
- Evacuació a l'exterior
- Evacuació a una cavitat
- Sepsis

Es donen en casos de fugues intestinals que ja d'inici són contingudes pels mecanismes de defensa peritoneal comentats a l'apartat anterior. Habitualment les col·leccions o abscessos no se solen palpar encara que, les de gran tamany es poden arribar a detectar amb l'exploració abdominal. La clínica habitual són signes indirectes com dolor, distensió abdominal o ili.

La tomografia computaritzada és la prova complementària més adequada en casos de dubte, perquè dona informació detallada de tota la cavitat abdominal. L'ecografia abdominal també pot ésser útil, però depèn de la persona que l'està realitzant i en certes zones o plans pot no visualitzar correctament col·leccions petites o líquid lliure entre nanses. A més, l'aire intraluminal dificulta la seva realització perquè oculta els plans adjacents o profunds.

El tractament farmacològic és amb antibiòtic, amb l'avançament tan important dels nous antibiòtics d'ampli espectre pot ser l'únic tractament en l'actualitat, en certs casos. Però malgrat administrar al nostre pacient el fàrmac adequat pel/s microorganisme/s causant/s de la infecció, pot no actuar adequadament per les barreres mecàniques com la fibrina o altres substàncies que creïn septes.<sup>10</sup> A més, en abscessos de grans dimensions, amb diàmetre superior a 5cm, s'ha demostrat que el fàrmac no podrà arribar-hi per mala vascularització de la zona. Per aquestes raons, cal sempre tenir en compte l'antic principi *ubi pus ibi evacua* i valorar la necessitat del desbridament quirúrgic o el drenatge percutani guiat per ecografia o tomografia computaritzada.<sup>12</sup>

Quan sigui necessari el desbridament d'un abscess, sempre que es pugui s'escollirà l'opció menys agressiva, el drenatge percutani. Ja que s'ha demostrat que en les indicacions correctes és tan eficaç com el quirúrgic i té una morbimortalitat menor. Les indicacions són:<sup>103</sup>

- Acumulació de líquid unilocular ben establerta
- Via d'accés a l'abscess fàcil i segura
- Valoració i acord entre cirurgia i radiòleg
- Possibilitat de tractament quirúrgic immediat en cas de complicacions greus

El procediment es realitza en condicions estèrils, s'inicia marcant la zona amb l'ajuda de l'ecògraf o segons les imatges del TC. Posteriorment s'aplica anestèsia local a la zona i es realitza la punció amb aspiració fins a accedir a la col·lecció o abscess i aconseguir una mostra. Aquesta s'envia a analitzar al laboratori de Microbiologia. Posteriorment es realitza una incisió per ampliar l'orifici de punció, s'ha d'intentar que sigui només un o dos mil·límetres més gran que el diàmetre del drenatge, per evitar fugues pel seu voltant. Es comprova radiològicament la correcta col·locació del drenatge i, per acabar, es fixa amb un punt a la pell a la mateixa zona anestesiada al principi.

El drenatge quirúrgic és una bona opció per evitar manipular de nou una cavitat abdominal recentment operada en un pacient amb afectació de l'estat general que s'estava recuperant de la primera intervenció i ara pateix una infecció. També cal destacar que un elevat nombre de pacients reoperats d'urgència per una infecció intraabdominal pateixen compromís hemodinàmic agut en el postoperatori immediat i precoç.<sup>103</sup>

Per tant limitarem la reintervenció en els següents casos:<sup>103</sup>

- Impossibilitat de col·locació segura del drenatge pel radiòleg intervencionista al tenir mala finestra o òrgans interposats
- Fístula intestinal d'alt dèbit
- Afectació de la transcavitat dels epiplons
- Múltiples abscessos aïllats
- Abscess o abscessos situats entre nanses intestinals
- Fracàs del drenatge percutani

En tots dos casos, percutani o quirúrgic, els drenatges col·locats es mantenen fins que surti net o no sigui productiu malgrat realitzar rentats.<sup>12</sup>

És molt important actuar a la mínima sospita, perquè a causa d'un diagnòstic tardà, la dificultat de control del focus infecció i les resistències als antibiòtics poden presentar una elevada morbiditat. En estudis observacionals de l'última dècada es descriu una mortalitat d'entre el 3 i el 10%.<sup>10</sup>

### **1.9.2.3. Dehiscència de l'anastomosi intestinal**

És la complicació o una de les complicacions més temudes dels cirurgians, també és indicador de qualitat de la cirurgia i motiu de múltiples estudis. La incidència global varia entre el 3.4% i el 6%, valor que es pot elevar fins al 15% en el cas particular de l'anastomosi colorectal baixa per a reconstruir una resecció anterior baixa. Un dels motius d'aquesta diferència d'incidència podria ser que el contingut intestinal és molt infecciós i que en trams més distals augmenta aquest potencial infecciós, per tant hi ha major risc com més a prop de l'anus estiguem realitzant la intervenció.<sup>37</sup>

A causa que no hi ha una definició universal de dehiscència de sutura, la poca exactitud dels seus criteris i les sèries heterogènies dels estudis, els resultats són molt variats i fins i tot contradictoris.<sup>63</sup> Malgrat no haver-hi consens en classificar les diferents formes de dehiscència de sutura intestinal, es pot dividir en dos grups segons la repercussió clínica. La dehiscència major té complicacions amb repercussió significativa, des d'una col.lecció perianastomòtica, una fístula o peritonitis. La menor en canvi és asimptomàtica, és diagnòstica per estudis radiològics.<sup>35,61</sup>

La "Sección de Coloproctología de la Asociación Española de Cirujanos" ha posat en marxa, des de l'any 2013, un registre per a conèixer la incidència real de fugues anastomòtiques en la cirurgia del càncer colorectal. Aquesta incidència s'estima entre el 2% i el 3% en cirurgia electiva fins al 10 al 15% en cirurgia d'urgències.<sup>35, 60</sup> Donat que la dehiscència de sutura és una de les complicacions més greus, podent causar una mortalitat d'entre el 12% i el 18%, es té l'objectiu de determinar els factors de risc que la produeixen.<sup>66</sup>

### **1.9.2.4. Fístules intestinals**

La fístula és una comunicació anormal entre la llum del tracte gastrointestinal i un altre òrgan o alguna superfície corporal. Es pot donar per una malaltia o a través d'una incisió quirúrgica i presenta superfícies epitelitzades habitualment amb teixit de granulació. Es poden classificar per la seva causa, el seu origen, el dèbit o la seva localització anatòmica. En aquesta última, les dividim en internes quan comuniquen dos òrgans i en externes quan desemboquen amb alguna superfície corporal. També, segons els trajectes, poden ser simples o complexes.

En les de tipus enterocutani es calcula un tancament espontani entre el 70 i el 80% quan s'aplica un tractament adequat amb nutrició parenteral, repòs intestinal i tractament antibiòtic d'ampli espectre. Si no s'ha realitzat el tancament després de 4 a 6 setmanes, la probabilitat d'aconseguir-ho disminueix molt i ja es considera necessari un tractament quirúrgic.

L'índex de mortalitat de pacients afectats per aquesta complicació està entre el 5 i el 10%, donada per sepsis persistent i fracàs multiorgànic secundari.<sup>10</sup>

#### **1.9.2.5. Estenosi de còlon**

És l'estretor patològica, congènita o accidental, d'un orifici o d'un conducte.<sup>11</sup> La de còlon pot ser congènita o secundària a una patologia com la isquèmia, ja que la reacció tardana del còlon afectat en algun moment per una falta o molt baixa perfusió sanguínia és la fibrosi. La clínica que dona sol ser un canvi del ritme deposicional, s'alenteix perquè a la zona afecta hi ha una disminució del diàmetre i una pèrdua de la capacitat de distensió, així que la femta tarda molt més a passar-hi. A causa d'aquesta disminució de la llum o en ocasions d'un tancament complert, el segment proximal a la zona estenosada patirà una dilatació i un augment de pressió intraluminal secundari.

Un dels problemes de les estenosis en pacients operats per neoplàsies de còlon al mateix nivell, és el diagnòstic diferencial amb la recidiva local d'aquesta neoplàsia.





## **1.10. Adhesius tissulars**

L'ús de substàncies adhesives quirúrgiques ha estat sempre un tema que ha despertat gran interès, tant en cirurgia oberta com en laparoscòpica, estimulant la recerca clínica i experimental.<sup>40</sup> Un dels motius d'aquest interès pot ésser perquè les coles quirúrgiques sembla que poden aconseguir una resistència de tensió equivalent a la de qualsevol sutura, una taxa menor d'infecció i un millor aspecte estètic de la cicatriu final.<sup>16</sup>

El producte ideal per poder substituir les sutures manuals ha de complir aquests requisits:

- Garantir la resistència a la tracció
- Elasticitat
- No produir toxicitat
- Ser biocompatible
- No provocar reacció a cos estrany
- No ser al·lèrgic
- Mantenir l'eficàcia en contacte amb líquids
- Produir una termogènesi baixa
- Aplicació senzilla
- Solidificació o secat ràpid
- No encarir les despeses quirúrgiques
- Format adequat: envàs i quantitat <sup>14, 24, 62</sup>

La cola forma ponts amb els segments a unir per diferents mecanismes: químics o físics. La força total de la unió produïda dependrà del balanç entre la interacció amb l'adhesiu, la cohesió, i entre els extrems a unir, l'adhesió.

Hi ha dos tipus d'adhesius tissulars, els biològics són concentrats de fibrina i factor XIII. Es preparen a partir de plasma humà; poden patir contaminació i, per tant, transmissió de malalties; requereixen una preparació prèvia a la seva aplicació; són molt més cars i l'Agència Mundial del Medicament els classifica com a drogues. L'altre tipus són els adhesius tissulars sintètics, que es classifiquen com a productes mèdics i en parlarem detalladament a partir del següent apartat.

Als Estats Units el primer adhesiu biològic de fibrina humana va ser aprovat per la Food and Drug Administration el 1998, era el Tisseel® de Baxter, conté aprotinina bovina. Posteriorment es van comercialitzar el Crosseal® d'Omrix Biopharmaceuticals Ltd. i el Tissucol® de Baxter Healthcare, ambdós fan servir productes d'extracció humana.

A Europa estan permesos i disponibles el Tissucol®, el Tisseel®, el QuixilTM® d'Omrix i el Beriplast® de la companyia Behring.<sup>70</sup>

Aquest tipus d'adhesius milloren la curació de les ferides perquè faciliten l'hemostàsia i estimulen l'arribada dels macròfags. Aquests produeixen factors que augmenten l'angiogènesi, la proliferació de fibroblasts i per tant, la producció de col·lagen. En comparar-los amb altres tipus de materials com les sutures, tenen com a avantatge la biodegradabilitat i la biocompatibilitat. A més s'han associat a una menor inflamació, menor reacció a cos estrany i menys fibrosi.<sup>70</sup>

S'han realitzat estudis utilitzant-los com a sellants i/o reforços en anastomosis de risc, no s'han trobat beneficis estadísticament significatius i, en alguns, fins i tot es va trobar un retard en la cicatrització. En estudis posteriors, Bryne et al, van utilitzar diferents concentracions de fibrina en ferides en rates. Van concloure que a concentracions altes de fibrinogen i trombina es produeix una inhibició de les activitats dels neutròfils i dels macròfags. Els últims estudis afirmen que la fibrina humana produeix una menor inflamació i edema local, perquè no provoca reacció granulomatosa.

Diversos estudis en descriuen l'efecte sellant en estudis experimentals, en observar la prevenció de fístules. Ja s'han realitzat estudis en humans amb el mateix ús. Fernández et al. van publicar el 1996 els resultats d'un estudi amb Tissucol® en anastomosis esòfago-jejunal, observant un 8% de fístules en el grup control i un 0% en el grup Tissucol.<sup>70</sup>

### **1.10.1. Adhesius tissulars sintètics**

Els adhesius tissulars sintètics, com el seu nom indica no són biològics, són sintetitzats per condensació de cianoacetat i para-formaldehid amb l'ajuda d'un catalitzador com pot ser l'aigua. Són líquids incolor, altament reactius i de baixa viscositat. A l'aplicar-lo sobre una superfície, en pocs segons, gràcies als grups hidroxils de la seva superfície, es produeix una ràpida polimerització aniònica. Als teixits biològics trobem molts residus de base proteica, això els assegura un bon potencial d'humitat i els cianocrilats són molt adhesius gràcies a ells. Sumada a aquesta propietat hi ha l'efecte hemostàtic i bacteriostàtic perquè ajuden a formar una capa impermeable i oclusiva.<sup>16</sup>

A temperatura ambient polimeritzen per tres mecanismes bàsics: radicalia, aniònica i zwitteriònica. Altres catalitzadors poden ser els anions  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{I}^-$ , bases dèbils com els alcohols i els aminoàcids dels teixits vius.

Un desavantatge d'aquestes substàncies és la gran velocitat del seu efecte, això fa molt difícil, per no dir impossible, poder rectificar les superfícies a unir un cop aplicada.

El 1942, treballant als laboratoris de Kodak, Harry Coover volia aconseguir un material transparent per ser usat en les mires telescòpiques dels fusells d'assalt, casualment va descobrir el cianocrilat de metil, però com que s'adheria tan ràpidament es va abandonar el desenvolupament d'aquest producte. Quasi 10 anys després, el mateix Coover reprèn l'interès pel cianocrilat, ja que s'adona del seu gran poder adhesiu i resistència a més que no necessita calor o pressió per aconseguir-los. El 1958 va ser patentat amb el nom d'Eastman 910 (Superglue: alcohol-catalyzed cyanocrylate adhesive compositions) aconseguí ser acceptat ràpidament i usat en moltes aplicacions comercials i domèstiques.<sup>16</sup>

Cap al 1959 s'inicià el seu ús en cirurgia. Poc després, alguns estudis van demostrar que els cianocrilats de cadena curta com el metil-cianocrilat, malgrat presentar un gran poder adhesiu, eren tòxics pels teixits i això en va limitar molt l'ús. Per exemple, durant la guerra del Vietnam es van arribar a usar per tractar les ferides dels soldats, aconseguint disminuir el sagnat i que arribessin a centres hospitalaris en millors condicions per tractar-los definitivament.

Com deiem inicialment van ser molt ben acceptats, fins que es va demostrar una possible toxicitat i van ser retirats per l'ús amb humans. En analitzar aquesta toxicitat es va descobrir que la causava el formaldehid produït en la degradació de metil-2-cianocrilat.<sup>16</sup>

El següent cianocrilat sintetitzat fou l'etil-cianocrilat (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>), quan entra en contacte amb una superfície crea una capa de gran resistència a través d'una reacció exotèrmica. L'etil-cianocrilat té un grup carboxil més llarg que el metil, però encara és tòxic. L'aplicació d'aquests dos tipus de cianocrilat en teixits biològics causa una reacció inflamatòria aguda, secundari a això es formen seromes, provoca necrosi tissular i es produeix una reacció a cos estrany i a la llarga també provocarà una reacció crònica tipus cèl·lules gegants a cos estrany.

Posteriorment es varen sintetitzar derivats de cadena llarga com el butil-2-cianocrilat que, conservant les característiques adhesives, disminuïa l'efecte indesitjat de la toxicitat.<sup>24?</sup> Aquest tipus de cianocrilat presenta una biodegradació molt més lenta, això provoca una mínima toxicitat perquè en ser la reacció més lenta, dona temps a l'aclaració dels subproductes de degradació que són tòxics a altes concentracions.<sup>16</sup>

Un altre tipus de cadena llarga l'octil-2-cianocrilat, va ser el primer en superar els requisits internacionals obligatoris per ser usat com a medicament el 1998. Presenta una resistència molt superior als adhesius de fibrina i és quatre vegades més resistent a la dels cianocrilats sintetitzats prèviament. Se li calcula una resistència equivalent a la d'un niló de 4/0. Malgrat això, només es recomana per a ús extern.

Hi ha moltes substàncies adhesives al mercat, però la majoria no compleixen els requisits.<sup>47</sup>

En resum, segons la longitud del radical del grup carboxil es divideixen els cianocrilats en dos grups ja que aquesta característica influeix significativament en les seves propietats clíniques:

- Cianocrilats de cadena curta (metil- o etil-): usats in vivo es degraden molt ràpidament, el formaldehid que provoca una toxicitat als teixits molt ràpida. Per això ja no s'usen els d'aquest grup en el món mèdic.
- Cianocrilats de cadena llarga (butil-, hexil- i octil-): en patir una degradació molt més lenta són menys citotòxics. La concentració de formaldehid que es produeix no arriba a ser major que la concentració habitual de formaldehid en sang que tenim habitualment. Per això, es poden fer servir amb seguretat.

#### **1.10.1.1. Avantatges dels adhesius de cianocrilat**

- Velocitat d'aplicació: quinze vegades més ràpid que una sutura estàndard.
- Indolor: s'evita la necessitat d'anestèsic local.
- Barrera antimicrobiana: sobretot contra cocs grampositius. Això afavoreix la cicatrització i pot evitar la necessitat d'antibiòtics tòpics o orals profilàctics.
- Elimina el risc de lesió vascular i per tant disminueix la formació d'hematomes.
- No hi ha necessitat de retirar la sutura: eliminant ansietat i molèsties al pacient, evitant una visita a un centre ambulatori o hospitalari amb l'estalvi que això pot comportar al sistema sanitari.
- Augment de satisfacció del pacient: no presentarà senyals de punció de les sutures o de les grapes.
- No té risc de punció accidental amb material punxant.
- Cost directe pot arribar a ser quatre vegades superior; però el cost-efectivitat és millor al reduir el temps quirúrgic i la necessitat de més visites.<sup>16</sup>

#### **1.10.1.2. Desavantatges dels adhesius de cianocrilat**

Són conseqüència de la falta d'estudis en certes situacions.

- Ús en zones d'alta tensió: s'aconsella primer aproximar el pla profund amb sutures, això facilitarà l'aplicació en el pla superficial de la cola.
- En incisions superiors a 5cm, no estan descrits els resultats.
- Ferides contaminades o infectades.
- Pacient amb malalties de base que poden alterar la cicatrització: diabètics, malalties vasculars, immunodeprimits...

- No està descrit l'ús a l'interior de les mucoses: per exemple a la cavitat oral o nasal.
- No està provada la seva seguretat en dones embarassades.<sup>16</sup>

### **1.10.3. Productes de cianocrilat comercialitzats per a ús mèdic**

- Histoacryl®: compost per n-butil-2-CA o enbucrilat. És un preparat de gran puresa i líquid. La seva polimerització es dona quan entra en contacte amb la humitat i la calor. Es transforma en un material sòlid i resistent que es reabsorbirà com a màxim en un any. Tarda 10 segons en polimeritzar, ja no es podran moure les superfícies a unir, però la força màxima és dona als 60 segons. La temperatura que arriba en el procés de polimerització és gairebé de 50°.

El mecanisme de reabsorció és la fagocitosi dels macròfags i cèl·lules gegants entre altres mecanismes cel·lulars.

La presentació del producte és en ampolles de plàstic de 0,5ml, està tenyit amb un to blau. És del tot histocompatible i caduca als 24 mesos.<sup>16</sup>

- Dermabond®: producte format per 2-octil-CA amb un radical estabilitzador. Fou el primer adhesiu aprovat per al tancament de les ferides cutànies, això va ser el 1998.

Després d'aplicar-lo, cal mantenir les dues superfícies a unir durant 30 segons, temps de cristal·lització d'aquest adhesiu per passar a ser sòlid. Abans que la zona on hi ha la cola entri en contacte amb alguna altra superfície es recomana esperar un mínim de 3 minuts. La força màxima arriba entre els 3 i els 5 minuts després de la seva aplicació, aquesta força s'ha calculat com a equivalent a la que presenta una sutura manual al 7è dia. Tot i transformar-se en una capa sòlida destaca per la seva flexibilitat.

Es comercialitza amb vials amb el producte líquid i transparent de dues quantitats diferents 0,5 i 0,7 ml.<sup>16</sup>

- Ifabond®: derivat del monómer de n-hexil-CA molt poc modificat per estabilitzants tant radicals com aniònics. Des de la seva síntesi inicial el 2004, ha patit diverses modificacions i canvis de nom fins aquest últim i actual des del 2009. Aquell mateix any va adquirir la llicència per a ser usat tant en ús extern com intern.

Destaca d'aquest tipus de cola la seva gran puresa que evita estabilitzants i que és menys tòxica que altres productes similars, perquè la seva temperatura de polimerització és baixa.

Es ven en vials de 0,5 i 1 ml, es poden adquirir introductors especialment dissenyats, un aplicador de fàcil maneig per dosificar en esprai amb una sola mà i també un introductor per cirurgia laparoscòpica.<sup>16</sup>

- Glubran®2: donat que és el producte utilitzat en aquest projecte se li dedica un apartat complet i diversos subapartats per explicar-ne àmpliament les propietats i característiques. Es va escollir específicament aquest adhesiu perquè, en el moment del plantejament de l'estudi, era l'únic producte acceptat per a ús intern.

## **1.10.2. Glubran®2**

El Glubran®2 és un adhesiu sintètic d'ús quirúrgic, format a partir d'una base de cianocrilat de cadena llarga (N-butil-2-cianocrilat) modificada per la unió d'un monòmer sintetitzat pel fabricant (Metacril-oxisulfolane). Havent superat les múltiples anàlisis, tests i proves de toxicitat sol·licitades, el Glubran®2 va ser la primera cola en ser aprovada com a dispositiu mèdico-quirúrgic de classe III (Ús quirúrgic intern i extern) seguint els requisits de la Disposició Europea 93/42/CEE.<sup>56</sup>

### **1.10.2.1. Característiques**

Les propietats més destacades del Glubran®2 són el seu poder adhesiu i la seva capacitat hemostàtica. A més ha demostrat una marcada acció antisèptica contra els agents infecciosos més habituals en les intervencions quirúrgiques.<sup>56</sup>

Amb múltiples tests de biocompatibilitat in vitro, i posteriorment in vivo, s'ha descartat que sigui una substància mutagènica i que no és, o és lleument, citotòxica amb els teixits. No conté làtex i no sensibilitza davant les proves d'al·lèrgia.

Té densitat líquida amb aspecte transparent, lleument groc. S'usa en monodosi en vials de 0,5ml i 1ml. Necessita ser conservat entre 0° i 4° de temperatura.<sup>17,39,56</sup>

El producte està preparat pel seu ús, sense requerir mescles de components o amb altres substàncies, a més no s'ha de descongelar ni escalfar. Aquests són avantatges que presenta davant de productes amb les mateixes indicacions.

El mecanisme que desencadena la solidificació i la capacitat adhesiva és el contacte amb el teixit viu i l'ambient humit; per tant, no es polimeritza al vial o a la xeringa. Amb el contacte amb els líquids i teixits s'activa, com dèiem. La seva polimerització és ràpida creant una fina pel·lícula adhesiva. Aquesta pel·lícula és elàstica i presenta una elevada resistència a la tensió, aquestes propietats garanteixen una unió sòlida dels teixits. És permeable a l'oxigen i impermeable als líquids.<sup>56</sup>

El temps de polimerització del Glubran®2, a nivell macroscòpic, és equivalent a la seva solidificació. El temps varia segons els teixits a unir, la quantitat de substància que s'usa i dels tipus de líquid (sang, sèrum, contingut intestinal) presents en el moment de l'aplicació i de la quantitat d'aquest líquid. Si s'administra correctament inicia la solidificació després d'1 o 2 segons i la reacció es completa entre els 60 i 90 segons, moment que el producte obté la seva màxima resistència mecànica. La reacció de polimerització produeix una temperatura de 45°. <sup>39, 40, 47, 56</sup> En completar aquest procés la pel·lícula es pot tocar i posar en contacte amb la resta de teixits i material quirúrgic sense risc d'adherències, ja que al solidificar-se perd la capacitat adhesiva. També es pot atravesar amb un agulla ja que no origina agregats cristal·lins.

La pel·lícula adhesiva s'elimina habitualment a través d'una degradació hidrolítica, la seva duració varia depenent del tipus de teixit adherit i de la quantitat de cola usada, entre 30-40 dies i 6 mesos després de l'aplicació.<sup>40, 56</sup>



Tot el conjunt de característiques i propietats fa que l'aplicació de la cola no afecti el procés de curació o cicatrització dels teixits.<sup>40</sup>

### **1.10.2.2. Mode d'aplicació quirúrgic**

Es pot usar directament del vial ja que està envasat en condicions estèrils o prèvia aspiració del contingut en una agulla amb una xeringa. Donada la baixa viscositat de la substància, quasi com aigua, permet l'ús laparoscòpic amb un catèter que pot arribar a ser de 5Fr i es va aplicant amb la xeringa. Sobre el teixit es pot depositar en gotes, una gota per centímetre quadrat de teixit,<sup>39,56</sup> amb un aplicador amb la punta d'esponja que permet uniformitat al pressionar suaument l'envàs o de forma nebulitzada.



*Imatge 10. Envàs i vial de Glubran®2*



*Imatge 11. Aplicadors de Glubran®2*

Abans de l'ús del Glubran®2 cal netejar els teixits que s'uniran i protegir els teixits adjacents, sobretot si s'aplica de forma nebulitzada.<sup>40</sup>

La forma correcta és aconseguir una fina pel·lícula adhesiva uniforme amb una mínima quantitat de producte. Un cop polimeritzat completament se'n pot aplicar una segona capa a sobre, no abans. Un excés de productes pot provocar la separació de la pel·lícula adhesiva del teixit i/o formar petits fragments que tendeixen a desenganxar-se. Es recomana doncs retirar l'excés de producte amb un material sec, per exemple una gassa, durant el primers 5 o 6 segons d'haver-lo aplicat. Així que una major quantitat de cola no proporciona major adhesió sinó al contrari, allarga el temps de polimerització i pot provocar una falta d'adhesió.<sup>56</sup>

### **1.10.2.3. Indicacions quirúrgiques**<sup>56</sup>

Com ja s'ha introduït al punt 1.10.2. el Glubran®2 destaca per les seves accions adhesiva i hemostàtica. En l'actualitat s'utilitza en totes les especialitats quirúrgiques tant en cirurgia oberta com laparoscòpica. També té indicacions en endoscòpia digestiva, radiologia intervencionista i neuroradiologia vascular.

- Angiologia i Cirurgia Vascular
  - Hemostàsia i reforç d'anastomosis en general, sobretot si les parets vasculars són fràgils o han estat sotmeses a una endarterectomia prèvia.
  - Hemostàsia i reforç d'anastomosis de by-pass protètics-vasals i/o vaso-vasals.
  - Com hemostàtic en punts de sagnat després d'una endarterectomia carotídia amb una angioplàstia amb un pegat.
  - Hemostàsia i reforç en anastomosis per a reparar un aneurisma aòrtic.
  - Hemostàsia i reforç sobre les anastomosis de fístules artèrio-venoses.
  - Barrera antisèptica en un focus anastomòtic en general.
  - Tractament de fístules protèsicocutànies.
  - Tractament de fístules osteocutànies en extrems d'amputació.
- Cardiocirurgia
  - Anastomosis proximals i distals de les diseccions aòrtiques agudes.
  - Com adhesiu per a pegats de reforç en diseccions aòrtiques.

- Hemostàtic en cirurgia valvular aòrtica, sobretot en aortes calcificades.
  - Hemostàsia i reforç de la sutura després de la reparació dels aneurismes aòrtics.
  - En reintervencions, com adhesiu i hemostàtic de laceracions del ventricle causades per la reesternotomia o per adherències.
- 
- **Cardiociurgia Pediàtrica**
    - Consolidació de sutures aòrtiques i vasculars en general.
    - Hemostàtic en línies de sutura entre teixits biològics i/o sintètics durant la reconstrucció de parets cardíques i vasculars.
    - En reintervencions, hemostàsia en sutures i/o petites hemorràgies de zones extenses.
- 
- **Cirurgia General**
    - Adhesiu en hernioplàsties inguinals obertes o per laparoscòpia.
    - Hemostàsia en lesions hepàtiques.
    - Hemostàsia del llit hepàtic en colecistectomies per via tradicional i laparoscòpica.
    - Adhesió, reparació i hemostàsia del teixit parenquimatós en laceracions o lesions hemorràgiques del fetge, melsa, pàncrees o ronyons.
    - Sellant i reforç d'anastomosis gastrointestinals.
    - Hemostàsia en anastomosis portocava.
    - Sellat del monyó apendicular.
    - Sellant en la reconstrucció del septe retrovaginal.
    - Sellat d'anastomosis de les vies biliars i del conducte de Wirsung.
    - Tractament de linforràgies axil·lars i inguinals.
- 
- **Cirurgia Pediàtrica**
    - Hemostàsia en seccions hepàtiques.
    - Adhesió, reparació i hemostàsia del teixit parenquimatós en laceracions o lesions hemorràgiques hepàtiques, renals, pancreàtiques i esplèniques.
    - Hemostàtic en el llit d'una biòpsia hepàtica per via laparoscòpica.
    - Hemostàsia del llit hepàtic en colecistectomies per via oberta o laparoscòpica.
    - Sellat i reforç d'anastomosis digestives després de reseccions intestinals.
    - Sellat d'anastomosis en la reconstrucció de vies biliars.

- Adhesiu en el tancament per via laparoscòpica del canal peritoneovaginal en hèrnies inguinals congènites.
  - Sellat de sutures urològiques per evitar fugues d'orina.
  - Aerostàsia del teixit parenquimatós pulmonar en biòpsies laparoscòpiques.
- Cirurgia Toràcica
    - Tancament i reforç de la sutura manual i/o mecànica en reseccions pulmonars atípiques, lobectomies, pneumectomies, resecció de bulles, reducció de volum, reseccions traqueobronquials per aconseguir aerostàsia immediata i major resistència mecànica de la sutura.
    - Sellat i reforç de sutures vasculars, fins i tot en trasplantaments pulmonars.
    - Tancament i reforç de sutures traqueals.
    - Hemostàsia de vasos pleurals obliterats per adherències, tumors o masses mediastíniques.
    - Sellat de fístules bronquials i broncopleurals.
- Endoscòpia Digestiva
    - Tractament endoscòpic de fístules esofàgiques i traqueoesofàgiques, gàstriques, gastrointestinals, duodenals i pancreàtiques.
    - Tractament endoscòpic d'hemorràgies per úlceres gastroduodenals.
    - Tractament endoscòpic de varius esofàgiques, gàstriques i duodenals.
- Ginecologia
    - Adhesiu i hemostàtic en traumatismes del coll uterí.
    - Com adhesiu i hemostàtic en plàsties vaginals i perineals.
    - Hemostàsia vaginal després d'histerectomia.
    - Sellant i hemostàtic per sagnats d'escàs volum però en zones de grans dimensions.
    - Sellant i hemostàtic en cirurgia reconstructiva.
- Neurocirurgia
    - Sellant en plàsties durals cranials i espinals per prevenció de fístules osteocutànies.
    - Com sellant en plàsties durals en les cavitats amb residus d'extirpació de tumors.
    - Sellant en laceracions durals en les hemilaminectomies.

- Sellant en licuorrees per fractura de la base del crani.
- Tancament de la sella turca per via esfenoïdal.
- Sellant de fragments ossis i osteocartilaginosos.
- Sellant dels músculs intercostals i cervicals.
  
- Otorrinolaringologia
  - Sellant de fístules licuorals en intervencions naso-paranasals de la hipòfisi.
  - Sellant de fístules faringocutànies.
  - Sellant salival en tècniques endoorals del conducte rinofaringi.
  - Sellant d'otorrees postraumàtiques o postquirúrgiques.
  - Tractament de seromes, limfòrràgies laterocervicals o supraclaviculars secundaris a buidament limfàtic.
  - Hemostàsia en zones cruentes de la cavitat oral i faringe.
  - Hemostàsia en teixit muscular seccionat.
  - Hemostàsia en els extrems d'osteotomia.
  - Tancament de la ferida retroauricular en timpanoplàsties.
  - Sellant de fragments ossis o cartilaginosos.
  - Per afavorir el manteniment de les pròtesis fonatòries traqueoesòfagiques.
  
- Radiologia Intervencionista i Neuroradiologia Vascular
  - Embolitzacions arterials i venoses.
  
- Urologia
  - Sellat de sutures ureterals i uretrals per evitar fugues d'orina.
  - Hemostàsia durant el transplantament renal i nefrolitotomies.
  - Sellant i hemostàsic en laceracions i lesions hemorràgiques renals.
  - Tractament de fístules urinàries.
  - Sellat i hemostàsia de les vies excretores en nefrectomies parcials.

### **1.10.3. Estat actual de l'ús de cianocrilat en Cirurgia General**

Actualment disposem de metaanàlisis i revisions que conclouen que no hi ha diferències estadísticament significatives entre les dehiscències de ferida, les taxes d'infecció, el resultat estètic, la satisfacció del pacient, o la del cirurgià al tractar una ferida amb sutures o amb cola. En canvi, els mateixos estudis demostren diferències en el temps quirúrgic, fins a un 30-60% menys en el grup usant cianocrilat; la menor necessitat d'equips quirúrgics; menys visites en el postoperatori; menor risc de formació de queloides; disminució del risc d'accidents per exposició a instruments que Makary calcula entre l'1,4% i el 15%.<sup>16</sup>

L'ús més acceptat dels cianocrilats és la reparació de ferides quirúrgiques o traumàtiques, d'aquesta aplicació hi ha una gran bibliografia recollida durant més de 30 anys.<sup>16</sup> Una altra aplicació cada cop més freqüent és el tractament de les hèrnies inguinals; la primera publicació és del 1984, és un treball de Shapkina i Kravtsov en el qual descriuen l'ús de cianocrilat en el tractament d'herniorràfies infantils. Molts anys després Hebling i Schlumpf el 2003,<sup>16, 17</sup> Nowobilski et al un any després,<sup>16, 18</sup> Paajanen et al el 2011,<sup>16, 19</sup> i Shen et al al 2012 comparen l'hernioplàstia inguinal oberta seguint la tècnica de Lichtenstein, amb un grup sutura i un altre usant cianocrilat. Els resultats en tots els casos van ser notables, es descriuen menor taxa de complicacions com hematomes; disminució de dolor postoperatori amb la consegüent menor necessitat d'analgèsics; menys temps quirúrgic per cada procés i una baixa mèdica de menor duració dels pacients. Cal destacar però que amb un seguiment de 5 anys es va calcular una igual taxa de recidiva.<sup>16</sup> Donat que el treball tracta de patologia digestiva quirúrgica, s'ha centrat la recerca d'articles de cianocrilat i sobretot de Glubran®2 en aquesta especialitat.

Farello i el seu equip, realitzen la reparació quirúrgica de les hèrnies per via laparoscòpica des del 1991, el 1996 al sortir al mercat la cola sintètica Glubran®2 realitzen una comparació amb el seu mètode de fixació habitual amb grapes espirals. Des de llavors han canviat la tècnica, ja que la cola no presenta complicacions con l'osteïtis o les parestèsies, a més de poder-se aplicar al conegut "triangle del dolor" limitat pels vasos del cordó i lateralment pel marge inferior del lligament inguinal.<sup>96,97</sup>

Tot i que altres equips i centres també ho fan, els primers a publicar l'aplicació d'un cianocrilat en l'hernioplàstia laparoscòpica van ser Jourdan i Bailey el 1998.

El gran benefici de la cola en aquesta tècnica és evitar l'ús de tackers, ja que el seu ús s'ha associat amb complicacions postoperatpories com: hemorràgies per afectació de la corona mortis; neuràlgies per atrapament d'un dels nervis; hematomes de l'espai de Retzius; dolor crònic i encariment de la tècnica.<sup>22</sup> Posteriorment, el 2012, Kukleta i el seu equip presenten una molt considerable sèrie de 1300 reparacions d'hèrnies per via laparoscòpica, descriuen avantatges respecte a l'ús de tackers o fibrina en valoracions cost/benefici i no s'observen efectes indesitjats ni complicacions. A més van observar que les malles fixades amb l'adhesiu s'integraven molt més ràpid, als 30 dies un 80% ha quedat coberta amb teixit; en canvi en el grup sutura només el 45%. Com a conclusions afirmen que el cianocrilat per fixar malles és més ràpid, fort i més rentable que amb fibrina, també és menys dolorós que la fixació amb tackers.<sup>21</sup>

Quant a les eventracions, només hi ha assajos clínics en animals, la majoria en rates. L'any 1999 Palmieri confirmava la no toxicitat de l'etil-cianocrilat usat a la paret abdominal.<sup>16, 23</sup> Birch i Park, dos anys després, demostren que una malla que ha estat fixada amb octil-cianocrilat no afecta la reperitonització i descriu la inducció d'adherències intraabdominals similars que els tackers, i menys que les sutures. Malgrat això informa de menor resistència en el grup octil-cianocrilat.<sup>16</sup> Tant Fortely com Losi en diferents estudis conclouen i insisteixen en la importància de no fer servir massa producte.<sup>16,24</sup> També Lois i Dilege valoren la reacció inflamatòria causada per la cola, sense trobar polimorfonuclears, necrosi o cèl·lules apoptòsiques; la conclusió és que al produir una menor reacció a cos estrany la cola provoca una millor incorporació al teixit que les sutures.<sup>16, 25</sup>

Bertlef et al han publicat un projecte experimental amb rates per desenvolupar un mètode de fàcil aplicació per laparoscòpia en ulcus perforats. Col·locant un pegat de material biodegradable que es fixa amb cola sintètica Glubran®2 a la cara externa gàstrica. En la seva valoració de resultats no es recullen fugues ni altres complicacions, donat els bons resultats es va iniciar un estudi randomitzat.<sup>72</sup>

Per fístules de diversos orígens, per exemple, fístules pancreàtiques que poden ser causades per traumatismes, pancreatitis agudes greus, pancreatitis cròniques o cirurgia pancreàtica. Mutignani et al publiquen una petita sèrie de 4 pacients amb fístules

pancreàtiques resistents als tractaments convencionals endoscòpics, van obtenir un 75% de desaparició de la fístula 24 hores després de l'aplicació per l'orifici intern a través d'una pancreatografia, evitant així una complicada cirurgia.<sup>16,64</sup>

Barillari i Basso avaluen el Glubran®2 en tractament de la fístula perianal, aplicant la cola en el trajecte fistulós han aconseguit uns resultats de curació en la primera sessió del 71,4% tant en fístules simples com complexes. La resta de les simples van necessitar entre 2 i 3 sessions per aconseguir la total desaparició. En les complexes, la meitat van curar amb 3 sessions, 90,2% d'èxits, la resta van necessitar altres mètodes. Conclouen que la cola de cianocrilat és un tractament ideal per aquest tipus de patologia, és segur, econòmic, repetible i presenta una baixa taxa de recidives i sense complicacions.<sup>71</sup>

Com s'ha comentat, diferents treballs com el de Tebala i Ceriati, i sèries de Luciano Zardo de l'Hospital de Saluzzo i de Farello de l'Hospital de Schio demostren els bons resultats de l'aplicació de cianocrilat en sutures intestinals d'alt risc, destaca la disminució de temps de sellat i el suport a la correcta cicatrització de la sutura.<sup>13, 31, 95, 97</sup>

Ensari i el seu equip van publicar un estudi experimental en anastomosis jejunals en rates, usant Glubran®2 com a sellant en un dels grups. Prèviament a la realització de l'anastomosi s'indueix isquèmia i posteriorment s'irriga de nou correctament. En el grup amb Glubran®2 s'observa un augment de la pressió prèvia a la fuga, encara que també es descriu un augment d'adherències perianastomòtiques.

En anastomosis de còlon, Bae usant Histoacryl Blue com a sellant en anastomosis de còlon transvers terminoterminals, descriu zero dehiscències en el grup amb cola i el grup control. Però en el grup amb sellant observa major reacció inflamatòria, més estenosis i menys pressió de fuga de l'anastomosi.<sup>27</sup> Paral publicà un estudi comparant dos cianocrilats el Dermabond i el Glubran®2, en anastomosis en còlon sigmoideu en un estudi experimental en porcs. No hi va haver dehiscències en el grup Glubran®2, però dues en el grup Dermabond; també en aquest grup s'observà més reacció a cos estrany i més reacció fibròtica de l'anastomosi.<sup>112</sup>



## **2. JUSTIFICACIÓ I PLANTEJAMENT**



## **2. JUSTIFICACIÓ I PLANTEJAMENT**

“Tallar bé, suturar bé i tot anirà bé” afirma un aforisme quirúrgic.<sup>1</sup> L'objectiu d'una sutura és aconseguir el tancament hermètic entre dos segments per a reconstruir alguna funció fisiològica.

Més específicament en la patologia del tub digestiu, la sutura gastrointestinal pretén recuperar el trànsit digestiu afectat per una perforació, obstrucció i/o resecció a causa de patologia tant benigna, per exemple una perforació, com maligna, per exemple el càncer colorrectal. Per tant, es tracta de comunicar dos segments intestinals entre ells o amb una altra víscera.<sup>1</sup>

Una de les complicacions postoperatòries més temudes per l'especialista en Cirurgia General i Digestiva és la fuga de contingut intestinal per una dehiscència de la sutura. La dehiscència es pot definir com la separació de les superfícies d'una ferida, s'acompanya d'una fuga ja que per solució de continuïtat en sortirà el contingut intestinal. Aquest fet pot causar una peritonitis, necessitat de reintervenció, i fins i tot la mort del nostre pacient. Malgrat que els materials i tècniques quirúrgiques usades actualment han disminuït el risc de dehiscència de sutura, fugues i fístules, l'aparició d'alguna d'aquestes alteracions segueix comportant un gravíssim problema. Les conseqüències poden ser com dèiem, des de la reintervenció del pacient, la realització d'una ostomia, l'increment de l'estada hospitalària, peritonitis fecaloidea, xoc sèptic, descompensacions de patologies basals del pacient, ingressos a unitats de crítics i/o la mort del pacient. Fins i tot en les condicions ideals d'una intervenció quirúrgica, els estudis demostren una taxa de fuga entre el 0 i el 5%.<sup>27</sup>

És per aquest motiu que s'han investigat, i s'investiguen en l'actualitat, solucions per evitar aquesta complicació postoperatòria amb les noves tecnologies. En les tres últimes dècades s'han estandaritzat les sutures mecàniques intestinals, molt útils en intervencions de difícil accés, o bé per facilitar la cirurgia laparoscòpica. També els últims anys s'ha incrementat la investigació i l'ús d'adhesius i sellants en totes les especialitats quirúrgiques, avaluant-se i demostrant-se bons resultats en diferents intervencions i tipus de teixits.

En un intent de disminuir encara més la incidència de dehiscència de sutura, i donada l'existència de materials adhesius d'ús quirúrgic que permeten la unió de diferents superfícies sense comprometre la integritat dels òrgans veïns, en aquest projecte d'experimentació ens plantegem si una cola sintètica (Glubran®2) seria eficaç en les sutures de còlon, sense afegir cap altre element de sutura, entre els dos segments.

## **3. HIPÒTESI**



### **3. HIPÒTESI**

Si els adhesius sintètics de cianocrilat, com el Glubran®2, poden aconseguir una unió permanent i una correcta estanquitat en diferents teixits, com es reflecteix en la literatura recent, la seva utilització en les sutures de còlon, com a únic material de subjecció, permetrà la integritat postoperatòria del tub digestiu i la seva estanquitat de manera immediata.





## **4. OBJECTIUS**



## **4. OBJECTIUS**

### **4.1 Objectiu principal**

- Demostrar la viabilitat de les sutures de còlon utilitzant únicament adhesiu sintètic de cianocrilat (Glubran®2) com a material d'unió.

### **4.2 Objectius secundaris**

- Determinar la correcta evolució dels paràmetres clínics i analítics de les sutures intestinals efectuades amb l'adhesiu sintètic de cianocrilat.
- Demostrar la integritat histològica i la cicatrització progressiva de les anastomosis.
- Valorar la resposta inflamatòria postoperatòria analitzant els leucòcits i la proteïna C activada.
- Efectuar una anàlisi comparativa entre el grup Glubran®2 i el grup de sutura manual sobre l'aparició d'adherències secundàries a la intervenció quirúrgica i classificar-les.
- Comparar el temps quirúrgic entre ambdós tipus de sutura.
- Valorar si la pressió de fuga de sutures realitzades amb cola de cianocrilat és major, igual o menor a la del grup control amb sutures manuals.
- Determinació de citotoxicitat en relació a l'ús de cianocrilat.



## **5. MATERIAL I MÈTODES**



## **5. MATERIAL I MÈTODES**

### **5.1. Material**

#### **5.1.1. Lloc i personal**

El projecte experimental es realitza a les instal·lacions de l'estabulari del Centre d'Experimentació Animal (CEA) de la Fundació Institut d'Investigacions en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, per part d'un equip del Servei de Cirurgia General i Digestiva, que disposa de titulats en experimentació animal, "Personal Investigador Usuari d'Animals per a Experimentació". Es compta amb la col·laboració del Servei d'Anatomia Patològica, el Servei de Bioquímica i el Servei d'Hematologia, a més de tècnics de l'estabulari experts en manteniment i tracte dels animals d'experimentació.

#### **5.1.2. Animals d'experimentació**

En aquest projecte és indispensable la utilització d'animals vius perquè s'estudia la cicatrització de teixits, procés que requereix del funcionament de diversos sistemes, com el digestiu, el sanguini, el nerviós i l'immunològic. La cicatrització és un procés evolutiu, precisant dies, fins a realitzar-se completament i poder comprovar la seva correcta progressió clínica i histològica.

Donat que és el primer estudi on es farà servir l'adhesiu sintètic Glubran®2 com a material d'unió, no com a sellant o reforç d'una sutura de còlon, es realitza amb animals petits, però amb prou pes i volum per a realitzar sutures sense que apareguin complicacions tècniques. Per això s'han escollit els rosegadors, animals polivalents des del punt de vista experimental i, perquè són fàcils de manipular. S'han usat rates i no ratolins per la facilitat de realització del procediment anestèsic i perquè presenten un pes i volum més grans, facilitant d'aquesta manera la tècnica quirúrgica.

Valorant el possible risc de complicacions postoperatòries greus que poden ocasionar patiment als animals, abans de començar el projecte definitiu es realitza una prova pilot només amb sis rates. Si els resultats són satisfactoris es du a terme el projecte complet amb vint-i-quatre rates.

Totes les rates són Wistar mascle amb pes inicial entre 250 i 350gr, provinents dels laboratoris Harlan.



*Imatge 12. Rata Wistar*

Aquestes es mantenen a l'estabulari abans citat en condicions estàndard de temperatura, ventilació i humitat controlades, amb cicles de llum de dotze hores i en gàbies conjuntes. Segons les recomanacions en experimentació animal, les rates a l'arribar a l'estabulari es mantenen un mínim de cinc dies en quarantena, sense que l'equip tingui contacte amb elles, per aclimatar-se al nou espai i als cuidadors evitant estrés a l'animal.



*Imatge 13. Rata en gàbia individual*



### **5.1.3. Quiròfan**

El quiròfan on es duran a terme les intervencions segueix les normes higièniques adequades, abans i durant les operacions quirúrgiques i les extraccions de sang.

Les rates es mantenen en dieta hídrica un mínim de vuit hores preoperatories i el primer dia postoperatori, no els dies d'extracció de sang en què segueixen la dieta habitual. Qualsevol tipus d'intervenció es realitza amb els animals sota anestèsia general amb Fluorane inhalat més oxigen. En el postoperatori es tracta a les rates, per pal·liar el possible dolor, amb Metacam® (meloxicam) diluït a l'aigua del seu bevedor a 1 mg/Kg. L'eutanàsia es realitza, segons el pla de treball posteriorment exposat, amb una sobredosi de pentobarbital sòdic 200 mg/Kg intraperitoneal.



*Imatge 14. Sala de quiròfan de l'estabulari*



*Imatge 15. Espai i material de quiròfan*

## **5.2. Mètodes**

### **5.2.1. Grups**

Les vint-i-quatre rates es divideixen aleatòriament en dos grups segon el tipus de material de sutura. En un grup es realitza la unió únicament amb una substància adhesiva de cianocrilat, Glubran®2, que en múltiples estudis ha demostrat la seva eficàcia com a adhesiu, però sobretot com a reforç. Fins ara no s'ha provat com a únic element d'unió en seccions intestinals. El segon grup, el control, es realitza una sutura amb punts solts equidistants amb una sola capa que és un dels tipus de sutura no mecànica més utilitzats en l'actualitat en cirurgia colorectal.

- Grup A: Adhesiu sintètic de cianocrilat Glubran®2, envàs monodosi de 0,5ml  
Rates de la 1 a la 12
- Grup B: Punts intermitents de seda de 6/0 amb agulla circular.  
Rates de la 13 a la 24.

Aquests dos grups se subdivideixen en sis subgrups de quatre rates cada un, segons el dia de reintervenció. Es realitzen subdivisions en temps d'evolució per a poder observar l'evolució histològica de la sutura, ja que la reconstrucció o cicatrització del teixit seccionat requereix la formació de noves cèl·lules que componguin el teixit epitelial i connectiu amb què es reparen els segments intestinals després de la fase inflamatòria i de granulació. El dia de la reintervenció, s'avalua macroscòpicament la sutura, es procedeix a la resecció del segment que la conté i es realitza l'eutanàsia de l'animal segons el protocol.

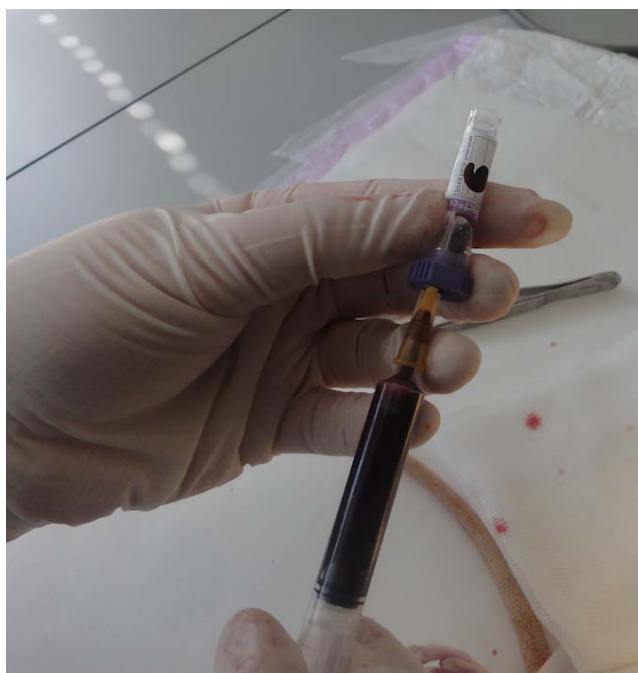
- Subgrup I: dia 0. Rates 9, 10, 21 i 22.
- Subgrup II: 7 dies. Rates 7, 8, 19 i 20
- Subgrup III: 14 dies. Rates 5, 6, 17 i 18
- Subgrup IV: 28 dies. 1, 2, 13 i 14
- Subgrup V: 42 dies. Rates 11, 12, 23 i 24
- Subgrup VI: 56 dies. Rates 3, 4, 15 i 16

### **5.2.2. Mostra plasmàtica basal**

El dia de la intervenció, dia 0 de l'estudi, s'extreu una mostra de sang de cada animal per obtenir els valors basals dels paràmetres analítics bàsics: hemograma complet, proteïna C reactiva, ionograma i proteïnes totals. En realitzar-se una laparotomia en el mateix acte i tenir accés a grans vasos, es realitza l'extracció de la vena cava, així s'evita una altra incisió que podria ocasionar més dolor a l'animal.

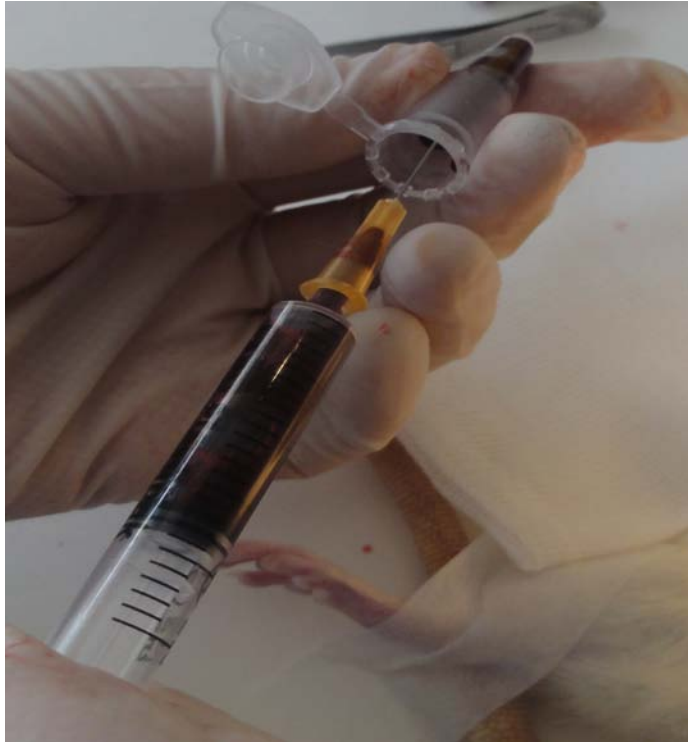
El volum de sang que s'extreu, tant de la mostra basal com de les extraccions durant el seguiment postoperatori, és d' 1 ml com a màxim per cada animal i dia. Es necessita aquest volum perquè s'ha de repartir la mostra de sang en dos, pels diferents Serveis d'Anàlisi Clíniques i a més una part d'aquestes s'ha de centrifugar perdent-ne part en el procés. Seguint la "Guidelines for Survival Bleeding of Mice and Rats" , Annex 2, s'ha calculat que animals d'aquest pes recuperen en set dies un 7,5% del seu volum de sang circulant, i en un animal de 300-350 gr, 1 ml de sang equival al 4-5% del seu volum total.

Per tant la mostra inicial de sang es reparteix en un tub amb EDTA per a la realització de l'hemograma complet, precisant un mínim de 0,3-0,4 ml, aquest tub s'ha de mantenir en fred, i l'anàlisi s'ha de realitzar abans de les 24h per evitar la coagulació i alteració dels resultats.



*Imatge 16. Introducció de mostra a tub EDTA*

La resta de sang s'introdueix en un tub Eppendorf per la seva centrifugació durant deu minuts a 300 revolucions per minut.



*Imatge 17. Introducció de mostra a tub Eppendorf*



*Imatge 18. Exterior de la centrifugadora de l'estabulari*



*Imatge 19. Part interior centrifugadora de l'estabulari*

El següent pas és aspirar el plasma sobrenedant i passar-lo a un altre tub d'Eppendorf.

Les mostres es congelen i l'anàlisi es realitza amb totes les mostres alhora, perquè s'utilitzen Kits específics per a cada determinació per múltiples mostres.



*Imatge 20. Aspiració del plasma*

### **5.2.3. Intervenció quirúrgica**

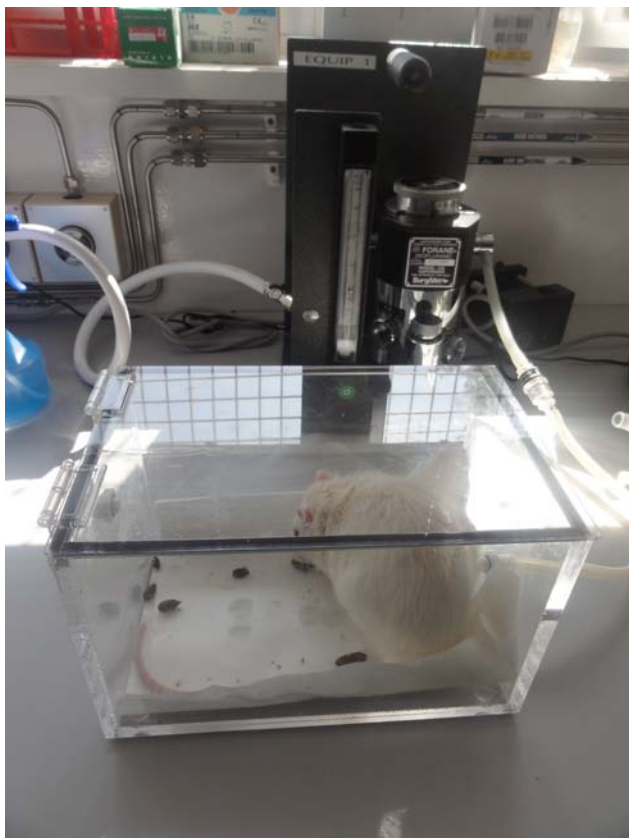
La intervenció quirúrgica es realitza sota anestèsia general amb Fluorane inhalat i oxigen amb vaporitzador calibrat. La inducció es du a terme amb una dosificació al 4% de Fluorane i dos litres d'oxigen a la càmera anestèsica. La dosi de manteniment serà amb el 2% de Fluorane i 1 litre d'oxigen.



*Imatge 21. Sistema d'anestèsia*



*Imatge 22. Vaporitzador calibrat*



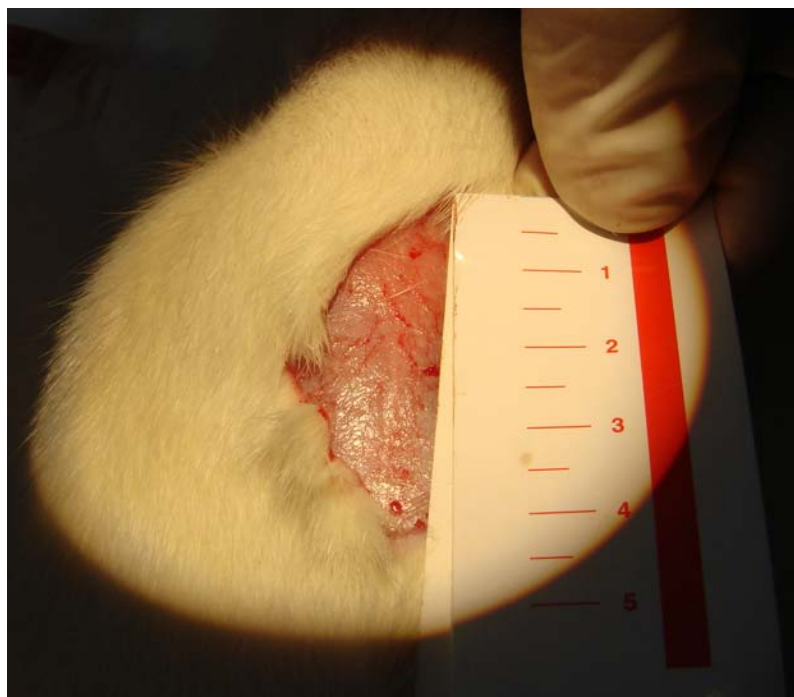
*Imatge 23. Rata en el moment de la inducció a la càmera anestèsica*



*Imatge 24: Posició de la rata i sistema de manteniment anestèsic*

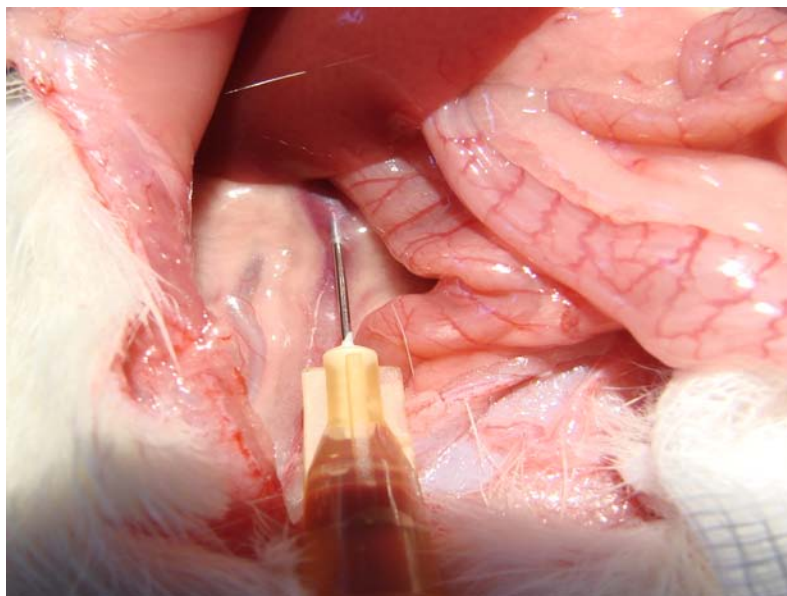


Amb l'animal en decúbit supí i en condicions de correcta higiene de l'espai, material i del personal, es realitza una laparotomia mitja de quatre centímetres de longitud des del xifoides. Obertura per plans.

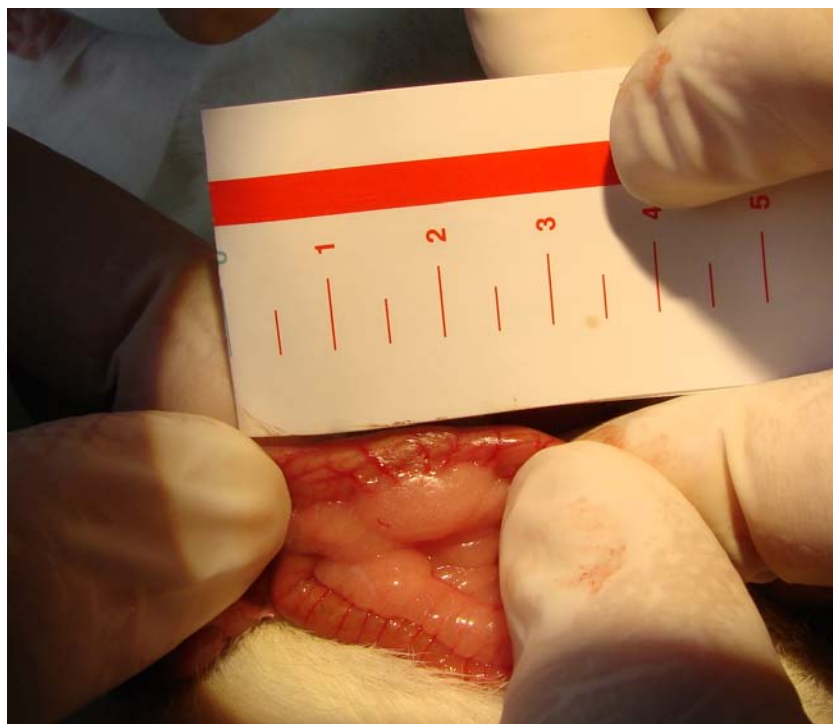


*Imatge 25. Preparació de laparotomia mitja de 4cm de longitud*

El següent pas és l'extracció de sang de la vena cava i hemostàsia amb compressió.



*Imatge 26. Extracció basal de la vena cava*



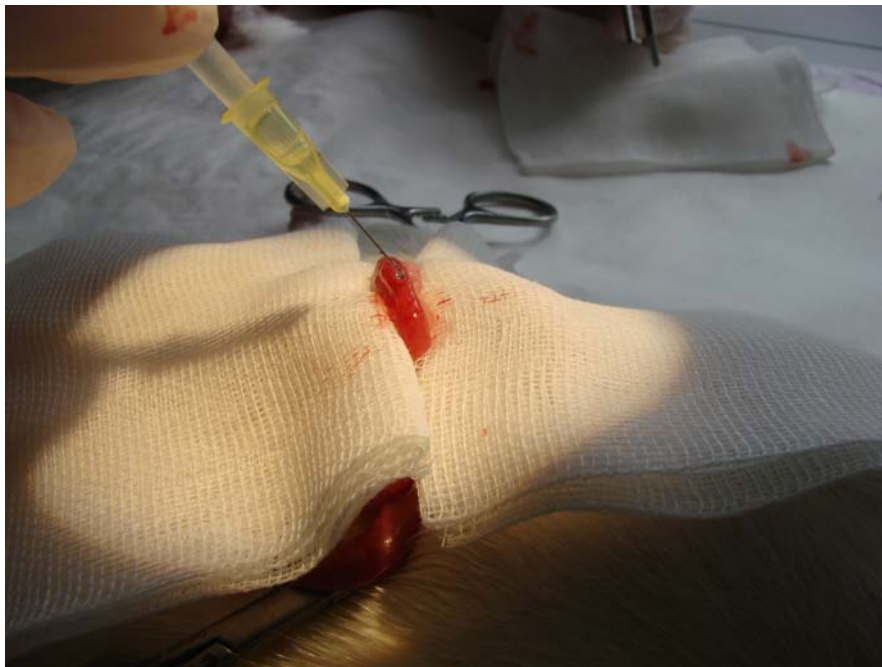
*Imatge 27. Preparació de la zona de colotomia*

Tot seguit es localitza el segment del còlon a 3cm de la vàlvula ileo-cecal, on es realitza una colotomia longitudinal d'1cm de longitud en direcció distal.

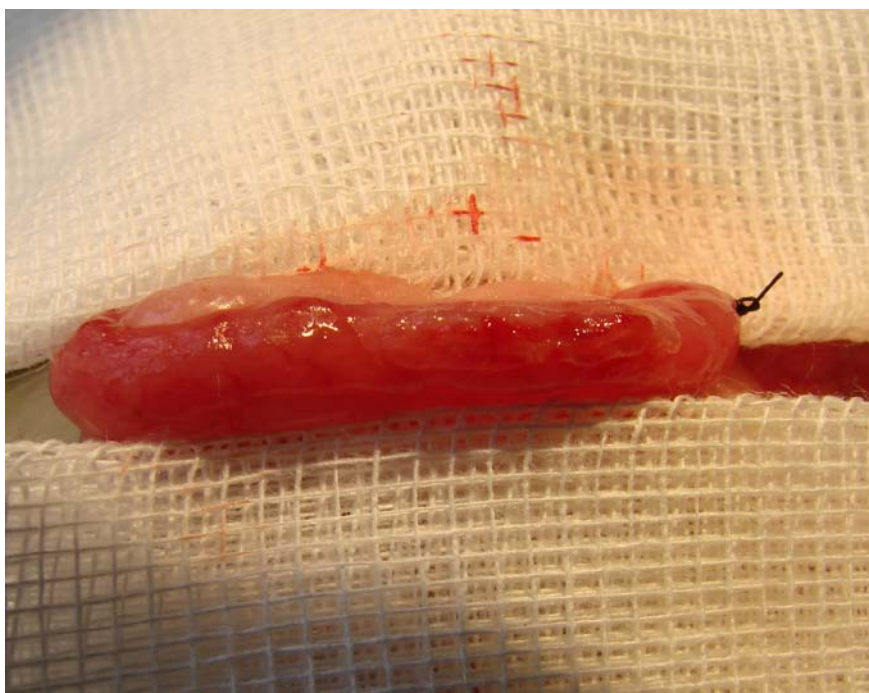


*Imatge 28. Colotomia d'1 cm*

Es neteja el possible contingut intestinal i després de secar i encarar acuradament les dues cares de la colotomia s'aplica una capa superficial de Glubran®2 en el grup A.



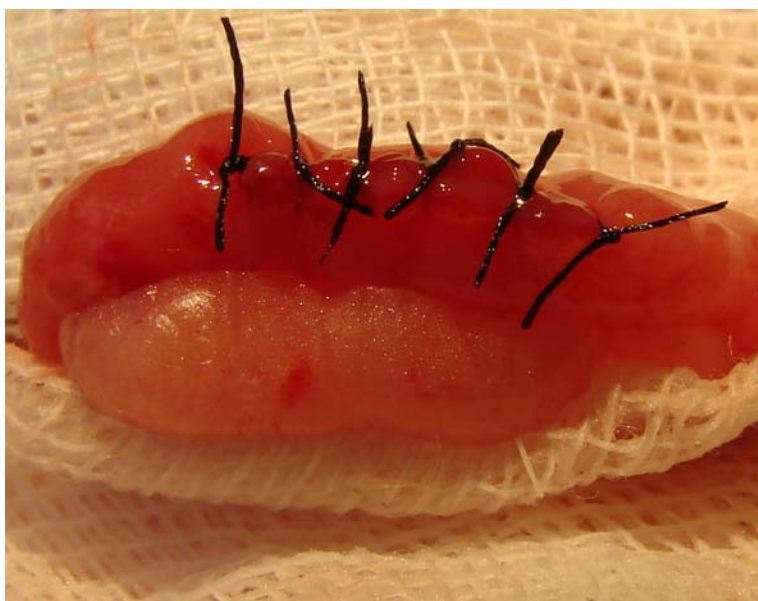
*Imatge 29. Aplicació del Glubran®2 sobre la colotomia*



*Imatge 30. Sutura amb Glubran®2 i punt de referència a 1 cm*

Segons les instruccions de l'aplicació de l'adhesiu, s'ha de mantenir la cola sense contactar amb altres vísceres i/o material durant un mínim de 90 segons que és el temps que tarda en polimeritzar i per tant ja no s'adhereix per contacte. Donat que l'adhesiu és transparent es realitza un punt de seda a 1cm proximal de la unió amb cola per a localitzar-la en la reintervenció.

Al grup B es realitzen punts solts de seda de 6/0 equidistants amb agulla circular.



*Imatge 31. Sutura manual de la colotomia*



*Imatge 32. Rata després de tancament de la paret abdominal*

Per finalitzar la intervenció es realitza el tancament de la laparotomia amb una sutura contínua de seda de 3/0.

#### **5.2.4. Seguiment postoperatori**

Just després de la intervenció, l'animal es canvia i manté en una gàbia individual per diversos motius: risc de lesions en la laparotomia per altres animals, dieta hídrica el primer dia postoperatori i la seva identificació segura. Durant tota l'evolució postoperatòria els animals es mantenen a l'estabulari, sota les mateixes condicions ambientals i d'alimentació descrites anteriorment en aquest apartat.

#### **5.2.5. Mostres plasmàtiques durant el seguiment postoperatori**

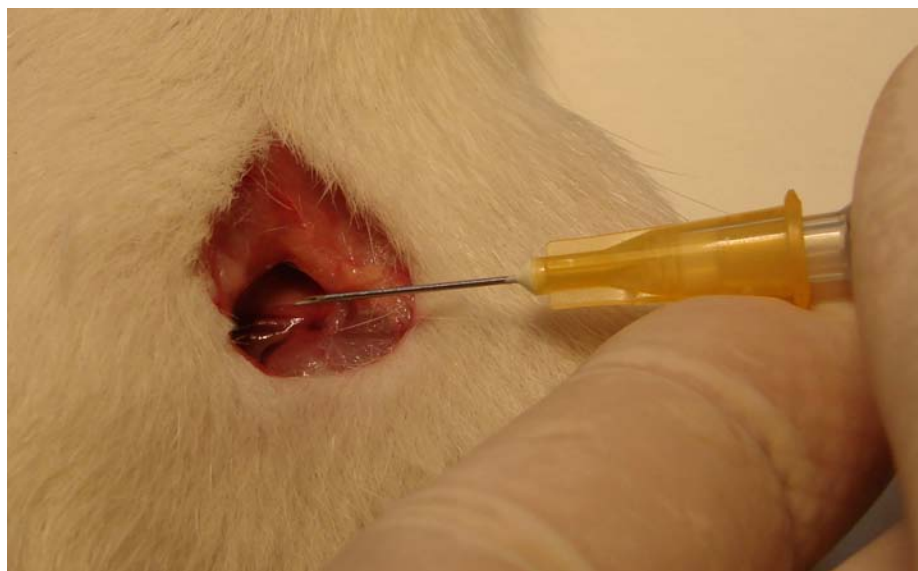
Es duen a terme extraccions de sang perifèrica a cada animal en diferents períodes de temps, segons el subgrup al que han estat aleatoritzats, veure pla de treball. Les mostres de sang s'obtenen de la vena safena dels animals. Es realitza en aquesta via d'accés perquè és un dels mètodes recomanats per a rates d'aquesta mida, indicat per a l'obtenció de mostres de petit o mitjà volum i que permet la repetició del punt d'accés.

El procés és realitzat per un dels investigadors amb el qual els animals estan familiaritzats. Es realitza una incisió a nivell inguinal perpendicular a l'extremitat inferior, obertura per plans fins a localitzar el vas; un cop extreta la sang, en pocs segons es retira l'agulla per evitar hematomes i es manté la zona amb pressió contínua durant seixanta segons. Un cop revisada la correcta hemostàsia es tanca la incisió amb una sutura contínua de seda de 3/0.

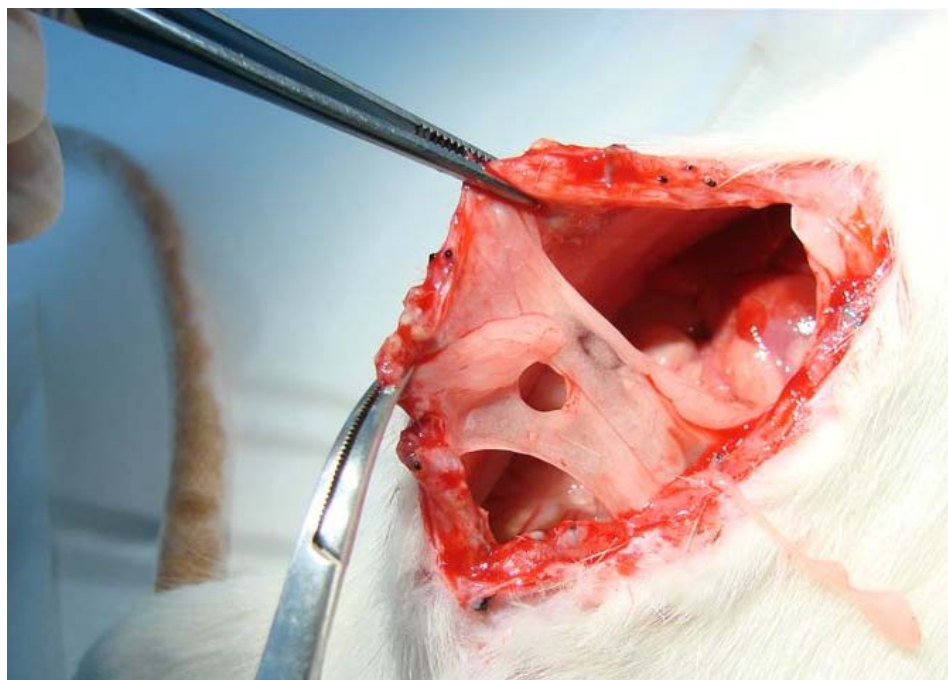
De cada mostra de sang s'analitzen els mateixos paràmetres que a la mostra basal, per poder-ne comparar l'evolució, a més de detectar possibles marcadors analítics de complicacions postoperatòries durant el postoperatori. La següent extracció perifèrica es realitza de l'extremitat inferior contralateral successivament.

### **5.2.6. Reintervenció quirúrgica i eutanàsia**

El dia de la reintervenció, variable segons els subgrups, s'inicia el procés quirúrgic amb una laparotomia iterativa, inspecció de la cavitat abdominal per a detecció de possibles complicacions macroscòpiques i/o adherències. Extracció de l'última mostra de la vena cava i hemostàsia amb compressió.

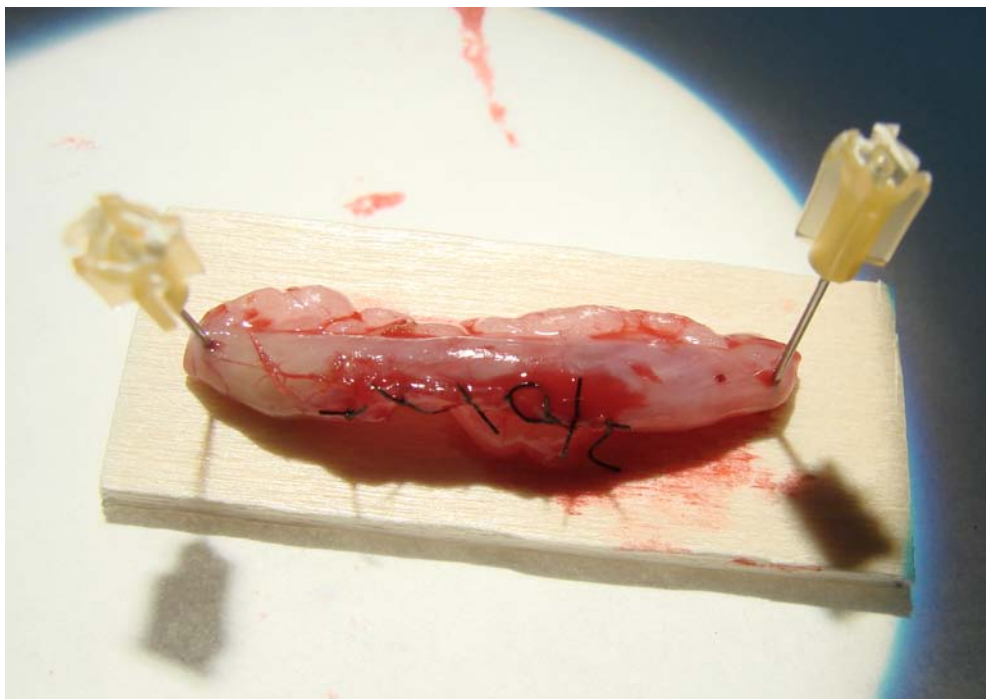


*Imatge 33. Extracció de sang perifèrica*



*Imatge 34. Valoració d'adherències*

Es localitza la sutura i es resseca la peça que també inclou 1,5cm de còlon a nivell proximal i distal de la sutura, en total una resecció de 4cm.



*Imatge 35. Secció de la sutura manual*

Posteriorment es realitza biòpsia hepàtica i renal per estudi de toxicitat.



*Imatge 36. Biòpsia hepàtica*



*Imatge 37. Biòpsia renal*

Per finalitzar s'aplica l'eutanàsia mitjançant una sobredosi de pentobarbital sòdic, 200mg/Kg intraperitoneal diluïda a un màxim de 60mg/ml, per evitar la irritació que pot provocar a major concentració i usant un volum màxim de 10ml/Kg per a cada animal.



### **5.3. Prova pilot: Estudi comparatiu de pressió mínima de fuga entre sutura manual i sutura amb cianocrilat**

S'ha realitzat una prova pilot, tal i com es recomana en aquests principis per refinar el procediment, és a dir per millorar la capacitació del personal que realitza l'estudi, la millora contínua del disseny experimental, el perfeccionament de les tècniques i reduir al mínim les possibles complicacions no previstes en el procediment.

#### **5.3.1. Introducció**

La publicació de 1959 "The Principles of Human Experimental Technique" de Russel i Burch promou 3 R.

- Reemplaçament dels animals d'experimentació per mètodes alternatius.
- Reducció del número d'animals per aconseguir demostrar un objectiu científic.
- Refinament dels mètodes per minimitzar el patiment animal.

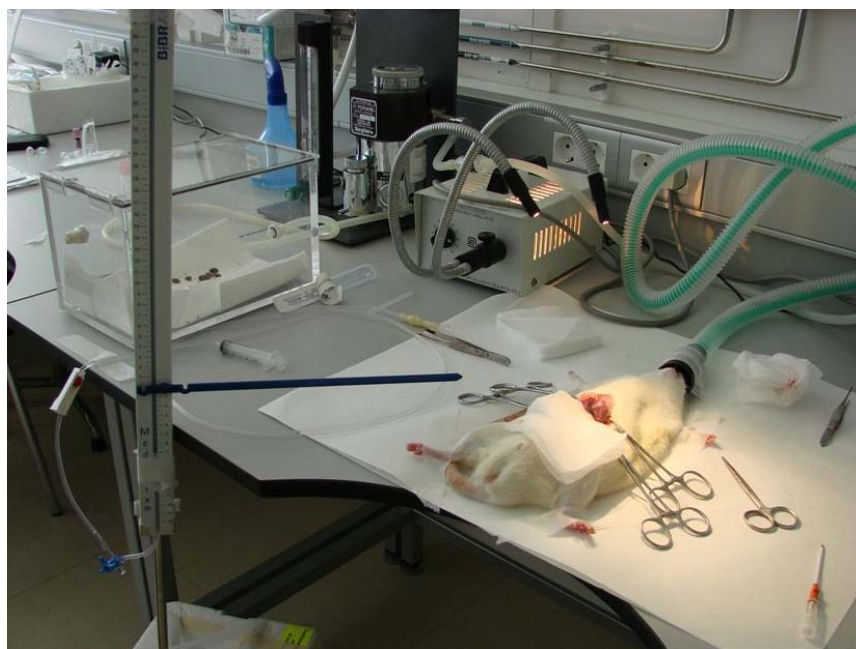
En aquest projecte no hi ha mètodes alternatius, ja que la cicatrizació és un procés evolutiu en el temps, a més hi participen diversos sistemes orgànics pel que no es podria demostrar amb proves in vitro o òrgans aïllats, es requereix d'un organisme viu complet.

#### **5.3.2. Material i mètodes**

S'han usat 6 rates: A, B i C com a grup Glubran®2 i les altres tres D, E i F com a grup control realitzant la sutura amb seda de 6/0 amb la mateixa tècnica que s'ha exposat a l'apartat 5.2.3.

Per augmentar el valor de la prova, i donat el fet que és la primera vegada que s'usa la substància adhesiva com a material d'unió tot sol, s'ha afegit un estudi de pressions comparatiu entre els dos grups de rates. Al finalitzar la sutura s'ha provocat una oclusió distal i proximal, col·locant mosquits a ambdós extrems de la sutura. Posteriorment s'introdueix un catèter en el segment ocluit, evitant la sutura. El catèter està connectat a un equip de sèrum amb 2 connexions amb una clau de 3 passos i a un sèrum fisiològic de 500 cc. Al peu d'un pal de sèrum es col·loca un manòmetre graduat en centímetres d'aigua. El punt 0 es fa coincidir a nivell abdominal de l'animal. Es gira la clau de 3 passos fent que el sèrum ompli la columna del manòmetre fins al 0. Després es gira la clau de forma que s'obri la connexió entre el manòmetre i el catèter i es pot calcular la

pressió del còlon sense contingut intestinal. Per l'altra connexió s'aplica sèrum amb una xeringa, 2 cc cada vegada, i es valora l'augment de la pressió que està suportant la sutura colònica fins que s'observa una fuga.



*Imatge 38. Preparació per a la realització de l'estudi de pressions*

### **5.3.3. Resultats**

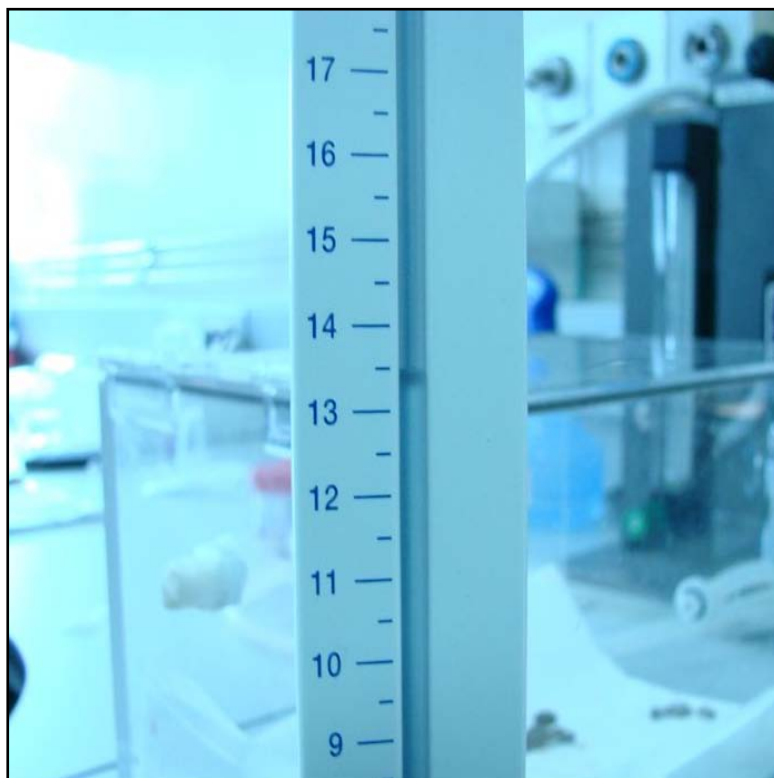
- La pressió inicial del còlon en les 6 rates oscil·la entre els 2 i els 3 cm d'aigua.
- Les rates D, E i F del grup control han arribat a pressions entre 11 i 14 cm d'aigua abans d'observar-se macroscòpicament fuga del sèrum entre els punts de sutura.
- Les rates A, B i C del grup Glubran®2 han obtingut millors resultats, suportant pressions d'entre 20 i 22 cm d'aigua respectivament, moment en què s'observa un porus en un extrem de la zona on s'ha aplicat el Glubran®2, amb sortida del sèrum.

*Taula 1. Resultats de la prova de pressions*

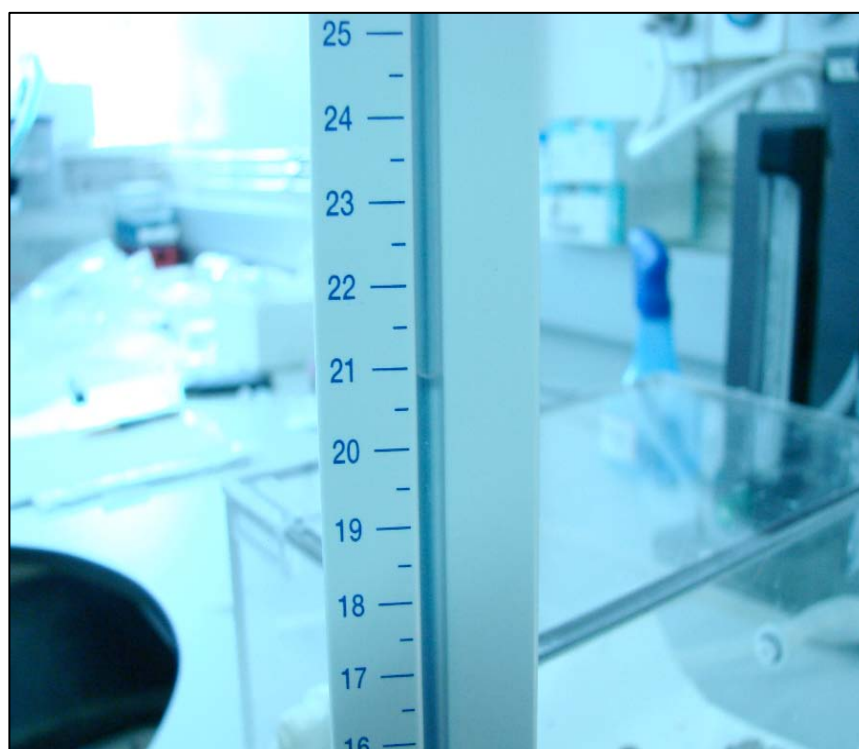
<b>Rata</b>	<b>Pressió suportada (cm3 d'H2O)</b>
A	21
B	20.5
C	22
D	13.5
E	14
F	11



*Imatge 39. Introducció de sèrum a sutura de Glubran®2 oclüida en ambdós extrems per mosquits*



*Imatge 40. Pressió suportada per la sutura manual de la rata D abans de presentar fuga del sèrum*



*Imatge 41. Pressió suportada per la sutura de la rata B abans de presentar fuga*

#### **5.4. Pla de treball**

Un cop superat el període de quarantena es realitza la primera intervenció, es considera el dia 0. Donat que són un elevat nombre d'intervencions i extraccions de sang, es realitzen en diferents dates, així i tot es compleix el temps estipulat. Els procediments d'un mateix subgrup, 4 rates cada un, es realitzen el mateix dia per evitar diferències.

Diàriament es controlarà l'estat clínic de les rates avaluant diferents ítems seguint el protocol de supervisió estandaritzat, veure Taula 2. També s'observa l'inici de la realització de deposicions i alteracions en el ritme deposicional durant el postoperatori per descartar clínica oclusiva. Si en algun moment la inspecció detecta patiment de l'animal, s'aplica l'eutanàsia aquell mateix dia.

Els dies d'extracció de sang perifèrica es pesa la rata, el pes és un dels valors que pot indicar patiment per una possible complicació intraabdominal.

Al subgrup I, compost per dues rates del grup Glubran®2 i dues de control amb sutura amb seda se li realitza la laparotomia, extracció de sang de la vena cava, colotomia i sutura, la mateixa intervenció continua amb la resecció del segment suturat i l'eutanàsia dels animals.

El subgrup II el dia 0 es realitzen els mateixos passos fins a la sutura i posteriorment es tanca la laparotomia i es desperta la rata. Set dies després, si no hi ha complicacions, es realitza la laparotomia iterativa amb les rates sota l'efecte de l'anestèsia, s'extreu la mostra de sang central i després d'inspeccionar la cavitat abdominal i la sutura, es procedeix a la resecció del segment i es realitza l'eutanàsia.

La resta de grups a més del dia 0 i el dia final, 14 dies pel grup III, 28 dies el grup IV, 42 dies el grup V i 56 dies el grup VI es realitzen extraccions de sang perifèrica de la vena femoral, a la meitat del temps d'evolució del subgrup.

Taula 2. Taula esquemàtica del pla de treball

Grup	Subgrup	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 56	
A	I	IQ+PL+RE							
		IQ+PL+RE							
	II	IQ+PL	PL+RE						
		IQ+PL	PL+RE						
	III	IQ+PL	PL	PL+RE					
		IQ+PL	PL	PL+RE					
	IV	IQ+PL		PL			PL+RE		
		IQ+PL		PL			PL+RE		
	V	IQ+PL				PL		PL+RE	
		IQ+PL				PL		PL+RE	
	VI	IQ+PL			PL		PL		PL+RE
		IQ+PL			PL		PL		PL+RE
B	I	IQ+PL+RE							
		IQ+PL+RE							
	II	IQ+PL	PL+RE						
		IQ+PL	PL+RE						
	III	IQ+PL	PL	PL+RE					
		IQ+PL	PL	PL+RE					
	IV	IQ+PL		PL			PL+RE		
		IQ+PL		PL			PL+RE		
	V	IQ+PL				PL		PL+RE	
		IQ+PL				PL		PL+RE	
	VI	IQ+PL			PL		PL		PL+RE
		IQ+PL			PL		PL		PL+RE

Llegenda de la Taula 2

- A= Grup de rates amb sutura de Glubran®2
- B= Grup de rates amb sutura amb punts de seda de 6/0
  
- I= Dia operatori
- II= 7 dies
- III= 14 dies
- IV= 28 dies
- V= 42 dies
- VI= 56 dies
  
- IQ= Intervenció quirúrgica
- PL= Obtenció de plasma
- RE= Reintervenció i eutanàsia





## **5.5. Recollida de dades**

### **5.5.1. Dades clíniques**

Des del dia 0, diàriament s'avaluen les rates intervingudes segons el protocol de supervisió (Taula 2), basat en les recomanacions del Comité d'Ètica de la Fundació Institut d'Investigacions en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol i aprovat pel Comité d'Ètica en experimentació animal de la Direcció General de Medi Ambient del Departament de Medi Ambient i Habitatge de la Generalitat de Catalunya. (Annex 1)

Les dades són recollides en forma de variables quantitatives discretes amb uns valors entre 0 a 3 per avaluar cada paràmetre i una escala total al sumar-los del 0 al 10. Si s'obté un 3 en més d'un concepte, tots els 3 passen a 4. Els valors considerats esperables o dins la normalitat en un postoperatori abdominal són entre 0 i 4, en aquests casos se'ls administra analgèsia pautaada diluïda en l'aigua del seu bevedor, meloxicam en dilució de 1mg/Kg.

En els casos que el dolor o possible patiment sigui de severitat intermitja (valors de 5 a 7) s'aplica un segon analgèsic a l'animal, Buprenorfina a 0.05-0.1mg/Kg per via subcutània cada 12 hores fins a la millora de l'estat de l'animal i per tant dels valors. Combinant els 2 mètodes analgèsics es potencien els efectes i s'eviten dosis de l'analgèsic aplicat per via intramuscular, ja que si només s'utilitzés la Buprenorfina la posologia recomanada és cada vuit hores.

En animals amb un resultat de 7 persistent o superior es realitza l'eutanàsia aquell dia, per evitar-ne el patiment innecessari. Es recullen les mateixes dades que si fos el dia final programat. En qualsevol cas i independentment de la puntuació total assolida, qualsevol animal amb mutilacions, comatós o amb indicadors de patiment greu és immediatament eutanasiat.

Taula 3. Protocol de supervisió

<b>1- Observació de la rata</b>	
<u>1.1- Automutilacions o vocalitzacions estranyes:</u>	
· Sí:	3
· No:	0
<u>1.2- Aspecte:</u>	
· Normal:	0
· Pelatge en mal estat:	1
· Secrecions oculo-nasals:	2
· Postura anormal:	3
<b>2- Conducta</b>	
<u>2.1- Molt agressiva o comatosa</u>	
· Sí:	3
· No:	0
<u>2.2- Pes</u>	
· Normal:	0
· Pèrdua < 10%:	1
· Pèrdua 10-20%:	2
· Pèrdua > 20%:	3
<b>3- Aparició de complicacions postoperatòries</b>	
· Sí:	3
· No:	0
Escala de severitat	
· Baixa:	< 5
· Intermitja:	5-10
· Alta:	> 10

### **5.5.2. Dades histològiques**

Els dies de la reintervenció, l'experimentador valorarà amb detall des de la laparotomia iterativa, la presència de líquid intraabdominal, adherències, fugues i/o altres possibles complicacions postoperatòries macroscòpiques.

El segment a analitzar histològicament contindrà el centímetre de còlon ascendent amb la sutura i 1,5 cm a nivell proximal i distal. En el moment de la seva extracció les peces són col·locades sobre una superfície plana i fixades a cada extrem amb una agulla per evitar retraccions a l'introduir-les amb formol al 10%. El processament i l'estudi de les mostres es du a terme per tècnics i especialistes en Anatomia Patològica de l'Hospital Germans Trias i Pujol respectivament.

La mostra és inclosa en parafina i tallada. Dels blocs obtinguts se'n realitzen seccions de 5 micròmetres mitjançant un micròtom de fulla mòbil. Les tincions que s'usen són l'hematoxilina-eosina i el tricròmic de Masson.

Com indiquen els objectius del projecte, l'estudi anatomo-patològic avalua la viabilitat de la sutura, descartant la presència de fugues microscòpiques i/o dehiscències encobertes o que no s'han apreciat a ull nu.

Per l'estudi de la reacció inflamatòria dels teixits suturats, la correcta cicatrització amb fibrosis, neovascularització i la infiltració del greix se segueix l'Annex E de la normativa ISO 10993-6:2007<sup>79</sup>, que basada en la bibliografia dóna exemples de taules per classificar la reacció biològica local dels teixits. Les dades es recullen en forma de variables quantitatives discretes segons la quantitat de cèl·lules per camp; per exemple, el grau d'inflamació aguda s'avalua segons la quantitat de polimorfonuclears, la inflamació crònica segons el número de limfòcits. També es remarca la presència o no de denudació que és la desaparició de les glàndules de la mucosa.

### **5.5.3. Dades analítiques**

El Servei de Bioquímica i el Servei d'Hematologia han col·laborat amb el projecte analitzant les mostres sanguínies de les rates.

#### **5.5.3.1. Hemograma**

La mostra basal de cada animal ens dóna els seus valors abans de cap tipus de manipulació. Igual que a les persones que s'intervenien i es realitzen sutures intestinals, es valoren duran el seguiment amb hemogrames de control periòdics i amb més freqüència si el pacient presenta algun signe o símptoma.

Aquesta determinació amb múltiples paràmetres ens dóna informació de possibles hemorràgies i infeccions amb els diferents reactants de fase aguda, com són els glòbuls blancs que en l'actualitat encara són el més habitual indicador d'inflamació aguda que ens posa en alerta. Per aquest motiu es realitzarà una comparació entre la determinació de leucòcits progressiva de cada rata, es compararà amb l'estudi histològic per buscar coincidències entre determinacions patològiques de leucòcits i sutures amb fugues o major grau d'inflamació i es compararà els valors entre els dos grups.

#### **5.5.3.2. Anàlisi bioquímic**

Es determina la Proteïna C Reactiva perquè és un altre marcador d'inflamació ben estudiat i usat actualment. A més es realitzarà un ionograma i evolució de les proteïnes totals, ja que els pacients amb patologia de l'aparell digestiu solen presentar-ne pèrdues que s'empitjoren amb el desgast metabòlic de la intervenció, i a més, en el postoperatori, la recuperació dels nivells normals és lenta, perquè precisen de dieta absoluta els primers dies.

#### **5.5.4. Estudi estadístic**

El nostre treball es basa en un estudi experimental amb un model animal en rates, prospectiu i comparatiu entre dos grups. És un assaig experimental, controlat a simple cec.

Totes les rates eren rates Wistar mascle provinents dels laboratoris Harlan i d'un pes entre 250 i 350gr.

L'assaig compara dos grups d'igual número de rates per avaluar l'estanqueïtat d'una sutura de còlon amb cianocrilat. En el grup control la sutura es va realitzar amb sutura manual monoplà.

Donat que s'avaluen dos grups independents i amb una N petita la prova és no paramètrica, la de suma de rangs de Wilcoxon o U de Mann-Whitney. La significació estadística es va fixar en un valor de p inferior a 0,05 per a tots els resultats analitzats.

L'anàlisi estadístic es va realitzar amb el programa PASW Statistics 18<sup>R</sup>.

##### **5.5.4.1. Criteris d'inclusió**

Rata Wistar.

Masclle.

Provinent dels laboratoris Harlan.

Pes entre 250 i 350 gr.

##### **5.5.4.2. Criteris d'exclusió**

La rata que no compleixi els criteris d'inclusió.

Mort durant el període postoperatori per raons diferents a la intervenció.



## **6. RESULTATS**





## **6. RESULTATS**

### **6.1. Resultats clínics**

Com s'ha explicat a l'apartat 5.2. després de la primera intervenció es realitza un seguiment diari de cada animal operat, incidint la vigilància segons els paràmetres de la taula 2.

#### **6.1.1. Complicacions i mortalitat intraoperatòria**

Entre els animals de la prova pilot i els de l'estudi, es van intervenir en total 24 rates, 12 del Grup Glubran®2 (Grup A) i 12 del Grup sutura manual (Grup B):

- Grup A:

- Complicacions intraoperatòries: no se'n van observar en cap cas.
- Complicacions en el postoperatori immediat: no se'n van observar. Es van despertar en tots els casos sense patir alteracions cardiorespiratòries.
- Exitus: cap.

- Grup B:

- Complicacions intraoperatòries: no se'n van observar.
- Complicacions en el postoperatori immediat: es van despertar totes les rates en bones condicions, no es van evidenciar signes o símptomes.
- Exitus: cap.

#### **6.1.2. Evolució postoperatòria**

Valoració de les rates des del primer dia postoperatori fins al dia de la reintervenció i eutanàsia.

- Grup A:

- Observació del comportament: en cap dels animals es van objectivar ni automutilacions ni vocalitzacions estranyes.
- Aspecte: cap canvi en el pelatge ni secrecions oculo-nasals o postura anormal va ser evidenciada.

- Conducta: cap rata va presentar agressivitat a destacar ni estat comatós, en cap moment del seguiment.
  
- Seguiment del pes:
  - Pèrdua inferior al 10%:
    - La rata 2, 4, 5, 7, i 8 només durant la 1<sup>a</sup> setmana postoperatòria.
    - La rata 12 entre la 3<sup>a</sup> i la 6<sup>a</sup> setmana.
  - Pèrdua entre el 10% i el 20%:
    - La rata 3 en la 1<sup>a</sup> setmana, posteriorment el va recuperar.
    - La rata 6 entre la 1<sup>a</sup> i 2<sup>a</sup> setmana.
  - Pèrdua superior al 20%:
    - En cap dels dotze animals.
  - Complicacions:
    - No es va evidenciar complicació de baixa, intermitja o d'alta severitat en les dotze rates d'aquest grup. En cap moment es va haver d'administrar analgèsia de rescat ni aplicar una eutanàsia avançada al pla de treball.
  
- Grup B:
  - Observació del comportament: cap de les rates va presentar vocalitzacions estranyes o automutilacions.
  - Aspecte: no es van observar canvis en el pelatge ni secrecions oculonasals o postures anormals en cap animal d'aquest grup.
  - Conducta: en el seguiment no destacà agressivitat ni estat comatós, durant el postoperatori de les rates del grup.
  - Seguiment del pes:
    - Pèrdua inferior al 10%:
      - La rata 13, va perdre 10 gr en la 1<sup>a</sup> setmana postoperatòria. Les rates 16, 17, 18, 19 i 20 també van perdre pes només en aquesta setmana.
      - La rata 14 durant la 1<sup>a</sup> setmana, va recuperar pes i en la 3<sup>a</sup> de nou va perdre 37gr.
      - Les rates 23 i 24 van perdre poc pes durant les tres primeres setmanes i després el van recuperar.

- Pèrdua entre el 10% i el 20%:
  - La rata 15 va perdre 45gr en les dues primeres setmanes, posteriorment el va recuperar i va acabar pesant quasi 100gr més del seu pes basal.
- Pèrdua superior al 20%:
  - No es va objectivar en cap rata.
- Complicacions:
  - Cap rata va presentar-ne. No es requerí analgèsia de rescat ni avançar l'eutanàsia.

Aquestes variacions de pes no presenten canvis estadísticament significatius, utilitzant la prova U de Mann-Whitney per a dues mostres independents. Comparant els subgrups Glubran®2 amb el seu respectiu subgrup de temps del grup control, en cap cas la p és inferior a 0,05.

- Dia 0 postoperatori: p de 0,198.
- Dia 7: p de 0,83.
- Dia 14: p de 0,31.
- Dia 21: p de 0,886.
- Dia 28: p de 0,886.
- Dia 42: p de 0,667.
- Dia 56: p de 1.

Taula 4. Taula de pes

PES gr							
RATA/ DATA	Dia 0	Setmana 1	Setmana 2	Setmana 3	Setmana 4	Setmana 6	Setmana 8
1	430	430	440	451	469		
2	354	346	382	360	367		
3	472	422	443		485		601
4	432	399	424		475		480
5	492	462	464				
6	460	380	373				
7	437	411					
8	480	450					
9	522						
10	429						
11	483			499		505	
12	553			552		531	
13	476	466	469	521	541		
14	360	353	412	375	376		
15	438	405	388		456		525
16	470	437	442		464		555
17	508	490	496				
18	490	456	463				
19	507	473					
20	513	472					
21	534						
22	500						
23	470			453		461	
24	519			515		520	

## **6.2. Valoració macroscòpica**

La va realitzar l'equip quirúrgic en el moment de realitzar la laparotomia iterativa, seguint la taula de treball. Es determinava la presència o no de líquid lliure intraabdominal; i també les possibles complicacions, secundàries a una sutura de còlon, visibles a ull nu: colecció, abscess, dehiscència de sutura, fuga o fístula intestinal. A més, des del moment de l'obertura de la laparotomia iterativa es valorava la presència o no d'adherències i es van classificar seguint la taula de l'article d'Elizondo-Hinojosa<sup>76</sup>. Aquesta classificació s'especifica com a llegenda de la taula d'adherències.

- Grup A:

- Líquid lliure intraperitoneal: no se'n va trobar a cap rata.
- Col·lecció/abscess: en cap de les dotze rates se'n va observar.
- Dehiscència de sutura/ fuga/ fístula: no es van evidenciar en cap dels animals del grup.
- Adherències:
  - 0 (Sense adherències): la rata 12.
  - 1 (Adherències laxes o desplegable a la manipulació suau): la rata 3 i la 7.
  - 2 (Adherències moderadament laxes, desplegable a la manipulació intencionada): les rates 1, 4, 6, 9, 10 i 11.
  - 3 (Adherències denses, no desplegable a la manipulació, és precís tallar amb instrumental quirúrgic): la rata 2, la 5 i també la 8.

- Grup B:

- Líquid lliure intraperitoneal: a cap animal.
- Col·lecció/abscess: no se'n va observar.
- Dehiscència de sutura/ fuga/ fístula: a cap de les dotze rates del grup.
- Adherències:
  - 0: cap.
  - 1: la rata 17 i la 24.
  - 2: les rates 13, 14, 16, 18, 21, 22 i la 23.
  - 3: la rata 15, 19 i 20.

En realitzar l'estudi estadístic, no es troben diferències significatives, la p és de 0,755, per tant superior a 0,05.

Taula 5. Taula d'adherències

ADHERÈNCIES	
RATA	Consistència
1	2
2	3
3	1
4	2
5	3
6	2
7	1
8	3
9	2
10	2
11	2
12	0
13	2
14	2
15	3
16	2
17	1
18	2
19	3
20	3
21	2
22	2
23	2
24	1

Llegenda taula d'adherències

0= Sense adherències i/o procés cicatricial

1= Adherències laxes, desplegable a la manipulació suau

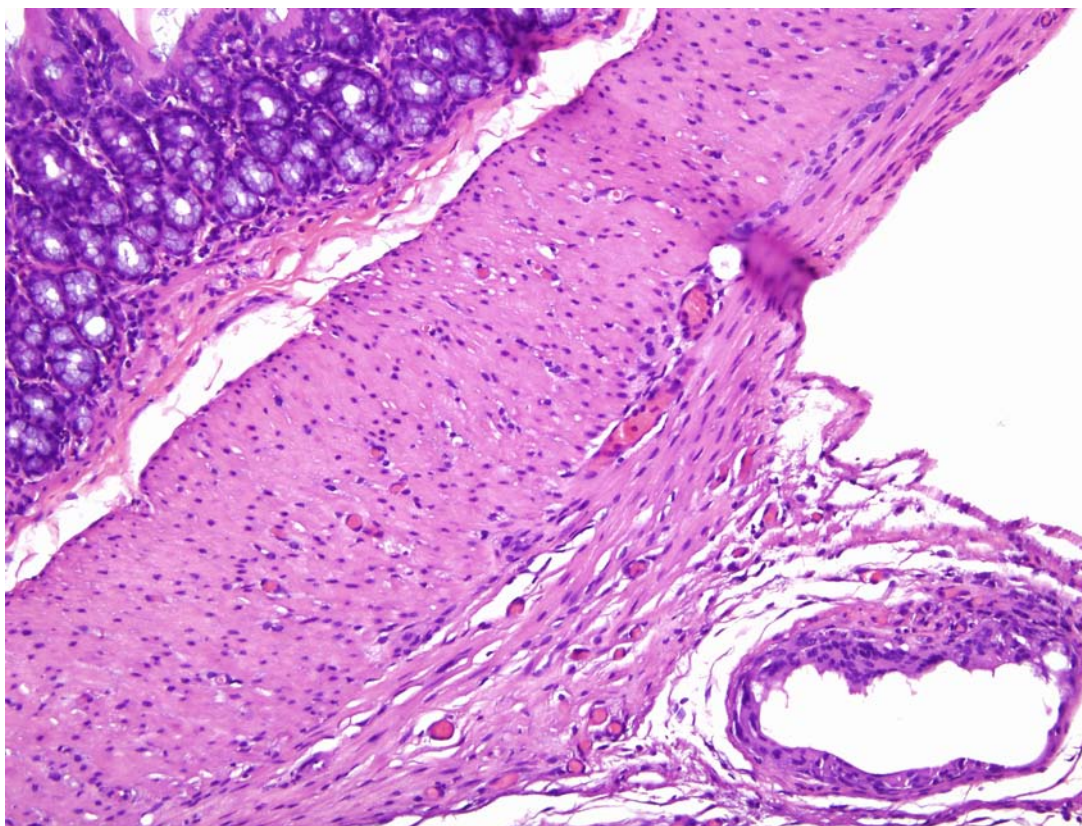
2= Adherències moderadament laxes, desplegable a la manipulació intencionada

3= Adherències denses, no desplegable a la manipulació, és precís tallar amb instrumental quirúrgic

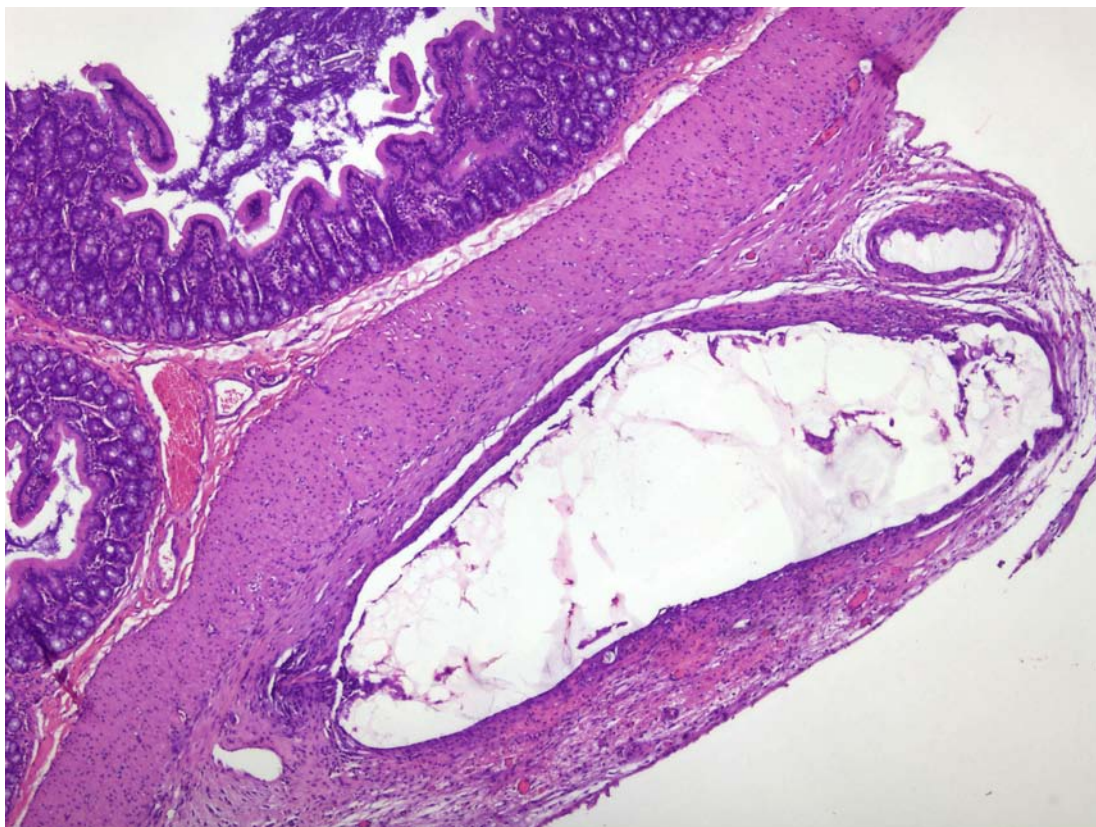
### **6.3. Avaluació histològica**

El dia de la reintervenció es realitza una secció del còlon que inclou l'anastomosi; aquesta es fixa per cada extrem i s'introdueix en un recipient amb formol. Totes són avaluades pel mateix anatomopatòleg. Aquest inspecciona les diferents característiques microscòpiques indicadores d'inflamació aguda o crònica, seguint l'Annex E de la ISO 10993-6-2007<sup>80</sup> a més de buscar dehiscències microscòpiques.

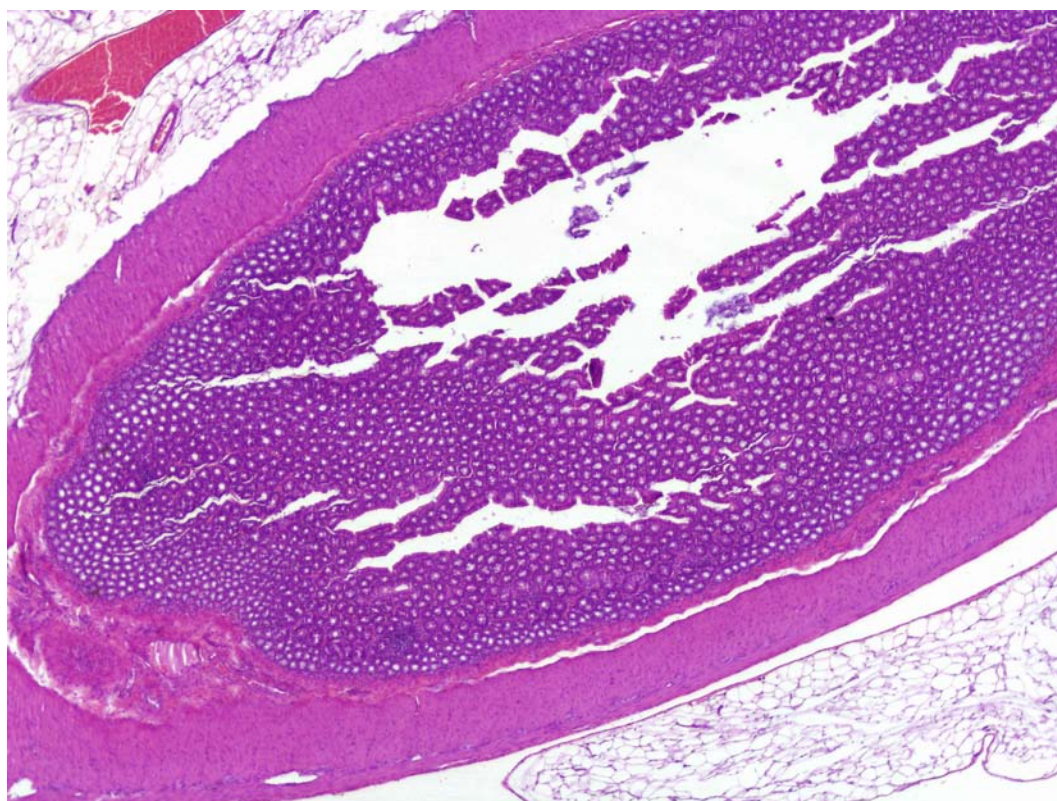
A continuació observem unes imatges de les alteracions avaluades per especialistes en anatomia patològica.



*Imatge 42. Rata 1. Quisticació perifèrica a material extern*

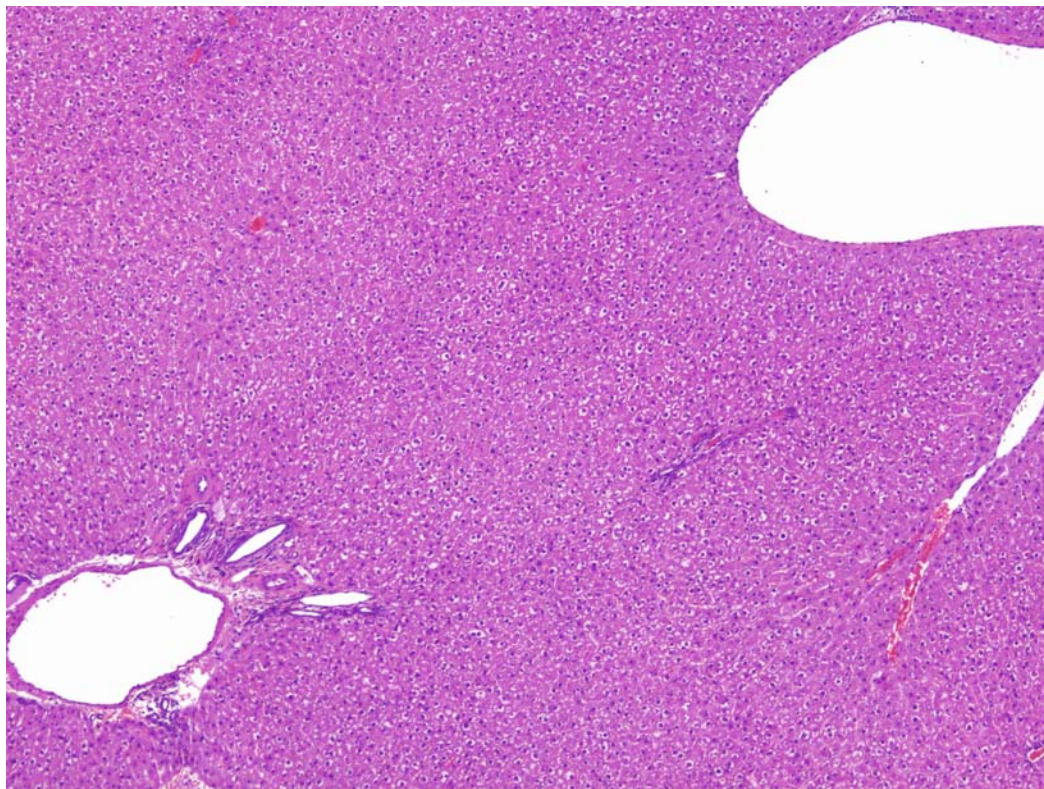


*Imatge 43. Rata 1. Augment de cel·lularitat a expenses de limfòcits i polimorfonuclears*

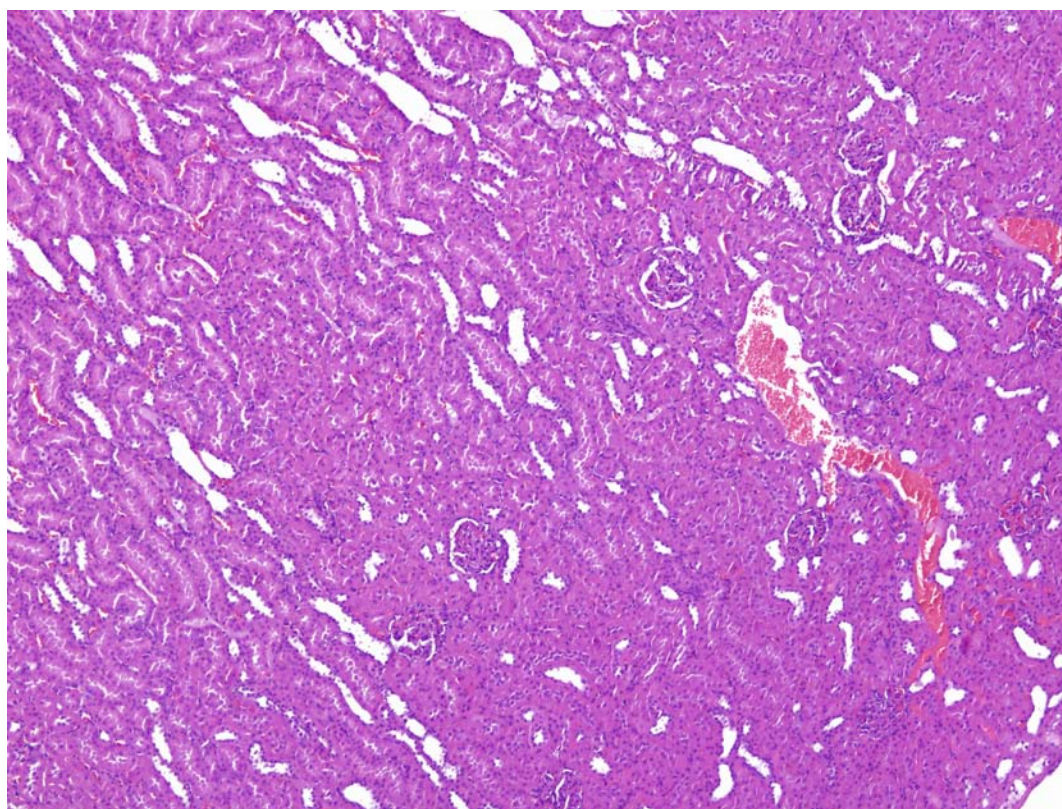


*Imatge 44. Rata 14. Còlon indemne amb lleu congestió vascular al teixit adipós*





*Imatge 45. Ronyó amb dilatació i congestió vascular, túbuls renals dilatats i glomèruls congestius*



*Imatge 46. Fetge amb dilatació vascular, d'espais porta i intersticial, sense inflamació*

### **6.3.1. Canvis reactius**

- Grup A:

- Inflamació aguda (nº de polimorfonuclears):
  - Grau 0: a la rata 9 no se'n va observar.
  - Grau 1: les rates 1, 2, 3, 4 i 10.
  - Grau 2: a les rates 11 i 12.
  - Grau 3: les rates 5, 6, 7, i 8.
- Inflamació crònica (nº de limfòcits):
  - Grau 0: cap rata.
  - Grau 1: les rates 1, 3, 4 i 9.
  - Grau 2: les rates 5, 8 i 12.
  - Grau 3: a les rates 2, 6, 7, 10 i 11.
- Reacció gegantocel·lular (reacció a cos estrany realitzada per macròfags):
  - Grau 0: 1, 9 i 10 no es van presentar.
  - Grau 1: les rates 3, 4, 11 i 12 en grau lleu.
  - Grau 2: les rates 2, 5, 6, 7 i 8.
- Teixit de granulació (teixit connectiu que reemplaça un coàgul de fibrina durant el procés de cicatrització d'una ferida):
  - Grau 0: no se n'observa a la 1, 3, 4, 9 ni a la 10.
  - Grau 1: la rata 11.
  - Grau 2: a la 2.
  - Grau 3: a les rates 5, 6, 7, 8 i 12.
- Denudació (desaparició de glàndules habituals de la mucosa):
  - Amb: a les rates 5, 6, 7, 8, i 12.
  - Sense: a les rates 1, 2, 3, 4, 9, 10 i 11 no se n'hi va observar.

- Grup B:

- Inflamació aguda:
  - Grau 0: sense a les rates 16 i 24.
  - Grau 1: a les rates 13, 15, 17, 18, 21 i 22.
  - Grau 2: a cap rata d'aquest grup.
  - Grau 3: les rates 14, 19, 20 i 23.

- Inflamació crònica:
  - Grau 0: a cap rata.
  - Grau 1: les rates 15 i la 16.
  - Grau 2: a la 13, 14, 18, 20 i 24.
  - Grau 3: a les rates 17, 19, 21, 22 i la 23.
- Reacció gegantocel·lular:
  - Grau 0: no se'n troba a la 16, 17, 21 ni a la 22.
  - Grau 1: a les rates 15, 17 i 20.
  - Grau 2: les rates 13, 14, 19, 23 i 24.
- Teixit de granulació:
  - Grau 0: no se n'observa a les rates 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22 ni 24.
  - Grau 1: a cap rata d'aquest grup.
  - Grau 2: a la 14 i a la 23.
  - Grau 3: a la rata 19 únicament.
- Denudació:
  - Amb: a la majoria, la 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23 i 24.
  - Sense: a les rates 17 i 20.

En comparar els dos grups, no s'observa cap diferència significativa en cap dels paràmetres histològics valorats.

- Inflamació aguda: p de 0,59.
- Inflamació crònica: p de 0,713
- Reacció gegantocel·lular: p de 0,843.
- Teixit de granulació: p de 0,128.
- Denudació: p de 0,319.

### **6.3.2. Canvis renals**

- Grup A:

- 1 (Congestió glomerular): cap rata del grup.
- 2 (Congestió vascular i glomerular): a la 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9 i 10.
- 3 (Congestió i dilatació vascular més congestió glomerular): cap animal en va presentar.
- 4 (Congestió i dilatació vascular, congestió glomerular més hemorràgia): la rata 4, 7, 11 i 12.

- Grup B:

- 1: a les rates 13 i 14.
- 2: en cap animal del grup.
- 3: a la 19, 21 i 22.
- 4: a la majoria, la 15, 16, 17, 18, 20, 23 i 24.

En l'estudi estadístic es calcula una p de 0,219, no significatiu per tant.

### **6.3.3. Canvis hepàtics**

- Grup A:

- 1 (Dilatació vascular): només la 10.
- 2 (Dilatació i congestió vascular): a la 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 i 12.
- 3 (Dilatació i congestió vascular més hemorràgia): només a la 3.

- Grup B:

- 1: a la 16.
- 2: als animals 14, 15, 18, 20, 22 i 24.
- 3: a la 13, 17, 19, 21 i 23.

En comparar-los estadísticament no hi diferències significatives, p de 0,219.

Taula 6. Taula valoració histològica

HISTOLOGIA	Inflamació aguda	Canvis reactius				Canvis renals	Canvis hepàtics
		Inflamació crònica	RGCCE (granuloma)	Teixit de granulació	Denudació		
1	1	1	0	0	0	2	2
2	1	3	2	2	0	2	2
3	1	1	1	0	0	2	3
4	1	1	1	0	0	4	2
5	3	2	2	3	1	2	2
6	3	3	2	3	1	2	2
7	3	3	2	3	1	4	2
8	3	2	2	3	1	2	2
9	0	1	0	0	0	2	2
10	1	3	0	0	0	2	1
11	2	3	1	1	0	4	2
12	2	2	1	3	1	4	2
13	1	2	2	0	0	1	3
14	3	2	2	2	0	1	2
15	1	1	1	0	0	4	2
16	0	1	0	0	0	4	1
17	1	3	0	0	1	4	3
18	1	2	1	0	0	4	2
19	3	3	2	3	0	3	3
20	3	2	1	0	1	4	2
21	1	3	0	0	0	3	3
22	1	3	0	0	0	3	2
23	3	3	2	2	0	4	3
24	0	2	2	0	0	4	2

Llegenda taula valoració histològica:

- Inflamació aguda i crònica:
  - 0= Grau 0, no s'observen cèl·lules
  - 1=Grau 1, poques cèl·lules, entre 1-5/phf (camp de 400 augments)
  - 2= Grau 2, de 5-10/phf
  - 3= Grau 3, infiltrat sever
  
- Reacció gegantocel·lular (granuloma):
  - 0= Absència
  - 1= Lleu
  - 2= Moderada
  
- Teixit granulació:
  - 0= Absència
  - 1= Grau 1
  - 2=Grau 2
  - 3= Grau 3
  
- Denudació:
  - 0= Absència
  - 1= Presència
  
- Canvis renals:
  - 1= Congestió glomerular
  - 2= Congestió vascular i glomerular
  - 3= Congestió i dilatació vascular més congestió glomerular
  - 4= Congestió i dilatació vascular, congestió glomerular més hemorràgia
  
- Canvis hepàtics:
  - 1= Dilatació vascular
  - 2= Dilatació i congestió vascular
  - 3= Dilatació i congestió vascular més hemorràgia

## **6.4. Resultats analítics**

Es van estudiar variacions en els leucòcits, plaquetes i PCR en totes les rates. Es van escollir aquests reactants de fase aguda perquè són valors que s'utilitzen en la pràctica clínica habitual en el postoperatori.

### **6.4.1. Leucòcits**

Segons la bibliografia consultada, la mitja de leucòcits per microlitre en rates és de 9.000, amb una variació entre 6.000 i 18.000.<sup>77</sup>

#### • Grup A:

- Leucopènia (valor inferior a 6.000):
  - Dia 0 postoperatori: la rata 9 i la 10.
  - Dia 7: només la 2.
  - Dia 14: la rata 1 però la mesura està feta en presència de microcoàguls, la 2 i la 6.
  - Dia 21: la 1 i la 11.
  - Dia 28: la rata 1, la 3 i la 4.
  - Dia 42: les rates 11 i 12.
  - Dia 56: la 3 i la 4.
- Leucòcits dins els valors normals (6.000 a 18.000):
  - Dia 0 postoperatori: cap rata.
  - Dia 7: la rata 1, la 3, la 4, 5, 6, 7 i 8.
  - Dia 14: la 3, 4 i 5.
  - Dia 21: les rates 2 i 12.
  - Dia 28: la rata 2.
  - Dia 42: cap d'aquest grup.
  - Dia 56: cap rata.
- Leucocitosi (valor superior a 18.000): cap dels animals en presenta en cap dia d'anàlisi.

- Grup B:
  - Leucopènia:
    - Dia 0 postoperatori: les rates 21 i 22.
    - Dia 7: la rata 13, 17 i 18.
    - Dia 14: les 13, 14 (mostra afectada per microcoàguls) i 18.
    - Dia 21: la 23.
    - Dia 28: només la 13.
    - Dia 42: la 23 i la 24.
    - Dia 56: la rata 16.
  - Leucòcits dins els valors normals (6.000 a 18.000):
    - Dia 0 postoperatori: en cap dels animals.
    - Dia 7: la rata 14, 15, 16, 19 i la 20.
    - Dia 14: les rates 15, 16 i 17.
    - Dia 21: 13, 14 i 24.
    - Dia 28: la 14, 15 i 16.
    - Dia 42: cap rata
    - Dia 56: la rata 15.
  - Leucocitosi (valor superior a 18.000): tampoc es va objectivar cap valor superior a la normalitat en aquest grup.

Es van comparar entre els set dies d'anàlisi si hi havia diferències significatives, però no se'n va trobar en cap dels dies

- Dia 0 postoperatori: p de 1.
- Dia 7: p de 1.
- Dia 14: p de 0,13.
- Dia 21: p de 0,686.
- Dia 28: p de 0,114.
- Dia 42: p de 0,333.
- Dia 56: p de 1.



Taula 7. Taula leucòcits

LEUCÒCITS 10x3/microl								
RATA/ DATA	Dia 0	Dia 0 postope ratori	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 56
1	1,8		9,8	0,4*	5,1	2,1		
2	1,7		5,2	5,3	6,9	6		
3	0,9		7,6	6,4		2,1		1,9
4	0,9		10	10		5,7		0,3
5	0,8		7,4	7,7				
6	1,3		7,1	5,7				
7	2,1		9,9					
8	1,5		7,8					
9	1,4	1						
10	2	2,5						
11	2,2				1,3		2,6	
12	2,1				9,4		1,9	
13	1,9		2,9	4,9	6,8	3,4		
14	2,3		10,9	0,5*	10,1	7,8		
15	1,1		7,7	14		7,4		6
16	0,7		6,6	7,2		15,7		2,6
17	1,2		4	6,5				
18	0,7		5,4	5,9				
19	0,9		6,4					
20	0,9		7,4					
21	0,8	1,4						
22	1,1	1,8						
23	2				4		4,3	
24	0,9				7,1		1,3	

\* = presència de microcoàguls 10x3/ microl

### **6.4.2. Plaquetes**

El valor mitjà és de 800.000 plaquetes/microlitre amb un rang entre 500.000 i 1.000.000.<sup>77</sup>

- Grup A:

- Plaquetopènia (valor inferior a 500.000):
  - Dia 0 postoperatori: la rata 9.
  - Dia 7: cap de les rates d'aquest grup.
  - Dia 14: la rata 1 encara que la mostra estava alterada per microcoàguls i la 2.
  - Dia 21: la 12.
  - Dia 28: la rata 3.
  - Dia 42: cap rata
  - Dia 56: la rata 4 amb alteracions per microcoàguls.
- Plaquetes dins els valors normals (500.000 a 1.000.000):
  - Dia 0 postoperatori: la 10.
  - Dia 7: la majoria, les rates 1, 2, 3, 4, 5 i 8.
  - Dia 14: les rates 3 i la 4.
  - Dia 21: la rata 2 i la rata 11.
  - Dia 28: 1, 2 i 4.
  - Dia 42: la 11 i també la 12.
  - Dia 56: la 3.
- Trombocitosi (valor superior a 1.000.000):
  - Dia 0 postoperatori: cap d'aquest grup.
  - Dia 7: la 6 i la 7.
  - Dia 14: les rates 5 i 6.
  - Dia 21: la 1 únicament.
  - Dia 28: cap rata.
  - Dia 42: no s'objectivà en cap animal.
  - Dia 56: cap rata.

- Grup B:

- Plaquetopènia:
  - Dia 0 postoperatori: en cap rata.
  - Dia 7: a la 13.

- Dia 14: a la 14 però amb una mostra alterada.
- Dia 21: a les rates 23 i 24.
- Dia 28: lleu a la rata 15.
- Dia 42: a cap rata
- Dia 56: en cap d'aquest grup.
- Plaquetes dins els valors normals:
  - Dia 0 postoperatori: les rates 21 i 22.
  - Dia 7: a la 14, 15, 16, 17 i 18.
  - Dia 14: la 15, 16 i 17.
  - Dia 21: a cap d'aquest grup.
  - Dia 28: la 13 i la 16.
  - Dia 42: a les rates 23 i 24.
  - Dia 56: 15 i 16.
- Trombocitosi:
  - Dia 0 postoperatori: en cap.
  - Dia 7: a la 19 i a la 20.
  - Dia 14: la 13 i la 18.
  - Dia 21: la 13 i 14.
  - Dia 28: només a la 14.
  - Dia 42: a cap.
  - Dia 56: cap rata.

En realitzar l'estudi estadístic, no es van demostrar diferències significatives entre el grup A i B; cap dels dies analitzats.

- Dia 0 postoperatori: p de 0,333.
- Dia 7: p de 0,645.
- Dia 14: p de 0,421.
- Dia 21: p de 1.
- Dia 28: p de 0,343.
- Dia 42: p de 1.
- Dia 56: p de 0,667.

Taula 8. Taula plaquetes

PLAQUETES		10x3/microl						
RATA/ DATA	Dia 0	Dia 0 postope ratori	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 56
1	758		816	69*	1129	738		
2	554		811	266	827	953		
3	630		838	770		384		669
4	803		676	685		552		83*
5	705		919	1004				
6	648		1036	1284				
7	786		1099					
8	762		982					
9	710	438						
10	743	832						
11	572				510		657	
12	758				350		742	
13	769		164	1167	1163	986		
14	822		554	8*	1093	1092		
15	793		906	961		476		764
16	610		857	908		774		729
17	620		838	884				
18	738		644	1209				
19	760		1224					
20	705		1593					
21	880	889						
22	799	837						
23	559				392		623	
24	723				217		810	

\* = presència de microcoàguls 10x3/ microl

### **6.4.3. PCR**

En les rates, la PCR es troba en concentracions molt més altes en condicions basals que en els humans, aproximadament 100 vegades més.<sup>78</sup>

El valor normal en humans adults sans és inferior a 5mg/L, variable segons el laboratori. En processos inflamatoris el seu valor s'eleva.

- Grup A:

- PCR normal (inferior a 5mg/L):
  - Dia 0 postoperatori: la rata 9 i la 10.
  - Dia 7: en totes les rates d'aquest dia, excepte la 2 que la mostra no va ser analitzable.
  - Dia 14: la rata 1, 2, 3, 4, 5 i 6.
  - Dia 21: la 1,2, 11 i 12.
  - Dia 28: la rata 1, 2, 3 i 4.
  - Dia 42: 11 i 12.
  - Dia 56: la rata 3 i la 4.
- PCR elevada (superior a 5mg/l): en cap rata d'aquest grup.

- Grup B:

- PCR normal:
  - Dia 0 postoperatori: la rata 9 i la 10.
  - Dia 7: la rata 14 no es va poder analitzar, la resta tenen un valor dins de la normalitat.
  - Dia 14: totes, la 13, 14, 15, 16, 17 i 18.
  - Dia 21: la 13, 14, 23 i la 24.
  - Dia 28: també totes la 13, 14, 15 i 16.
  - Dia 42: les rates 23 i 24.
  - Dia 56: la 15 i la 16.
- PCR elevada: tampoc cap rata tenia el valor alterat.

En l'estudi estadístic no es van trobar diferències significatives al comparar els dos grups, en els diferents dies d'anàlisi.

- Dia 0 postoperatori: p de 1.
- Dia 7: p de 0,97.
- Dia 14: p de 0,69.
- Dia 21: p de 0,533.
- Dia 28: p de 0,686.
- Dia 42: p de 0,667.
- Dia 56: p de 0,333.

Taula 9. Taula PCR

PCR	mg/L							
RATA/ DATA	Dia 0	Dia 0 postope ratori	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 56
1	1,87		0,86	0,26	0,81	1,1		
2	0,57		?	0,92	0,7	1,15		
3	0		1,01	0,17		0,16		0,51
4	0,08		1,03	0		0,14		0,36
5	0		0,66	0,89				
6	0,14		1,35	1,4				
7	0,27		1,31					
8	0		1,32					
9	0	0,04						
10	0	0,47						
11	0,49				0,79		0,54	
12	0,1				0,29		0,19	
13	7,87		0,48	0	0,3	0,49		
14	1,73		?	1,43	0,55	1,01		
15	0,17		0,96	0,62		1,14		0,33
16	0,3		0,83	0,93		1,11		0,2
17	0,23		0,7	0,53				
18	0,23		0,77	0,79				
19	0		1,14					
20	0		0,98					
21	0	0,21						
22	0	0,15						
23	0				0		0,1	
24	0,18				0		0	

0= valor inferior al rang utilitzat

? = mostra no analitzable

#### **6.4.4. Proteïnes totals**

A l'analitzar les proteïnes totals es calcula la quantitat de dos tipus de proteïnes, l'albumina i la globulina. El valor mitjà de proteïnes sèriques totals en rates es calcula entre 60 i 78g/L.<sup>78</sup>

L'alteració d'aquestes indiquen problemes nutricionals, malalties hepàtiques i/o renals.

##### Grup A:

- Proteïnes totals normal:
  - Dia 0 postoperatori: cap de les dues rates.
  - Dia 7: la rata 4, 5 i 8.
  - Dia 14: la majoria, la rata 1, 2, 3, 4 i 5.
  - Dia 21: totes tenien valors dins la normalitat.
  - Dia 28: la rata 2, 3 i 4.
  - Dia 42: les rates 11 i 12.
  - Dia 56: la 3 i la 4.
- Proteïnes totals disminuïdes (menys de 60g/L):
  - Dia 0 postoperatori: la rata 9 i la 10.
  - Dia 7: la 1 amb un valor de 59.49, la 3, la 6 i la 7.
  - Dia 14: només la rata 6, les altres ja presentaven valors dins la normalitat.
  - Dia 21: cap rata d'aquest grup.
  - Dia 28: la rata 1.
  - Dia 42: cap rata.
  - Dia 56: cap animal en presentava.
- Grup B:
  - Proteïnes totals normals:
    - Dia 0 postoperatori: la rata 22.
    - Dia 7: les rates 15, 16, 17, 18 i 19.
    - Dia 14: totes les d'aquest grup.
    - Dia 21: la 13, 14 23 i 24.
    - Dia 28: la rata 14, 15 i 16.
    - Dia 42: 23 i 24.
    - Dia 56: les rates 15 i 16.



- Proteïnes totals disminuïdes:
  - Dia 0 postoperatori: la rata 21, una lleu disminució.
  - Dia 7: les rates 13 i 20.
  - Dia 14: en cap rata d'aquest grup.
  - Dia 21: cap animal les tenia alterades.
  - Dia 28: només la 13.
  - Dia 42: cap rata.
  - Dia 56: en cap animal.

A destacar hipoproteinèmies moderades i severes en l'estudi basal en la rata 1, 3, 11, 14, 16, 21 i 24 que tot i després intervenir-se quirúrgicament amb sutura de còlon milloren els valors en les següents setmanes, excepte una amb valors completament normals.

No hi ha diferències significatives al realitzar l'estudi estadístic en cap dels subgrups segons dia de reintervenció.

- Dia 0 postoperatori: p de 0,333.
- Dia 7: p de 0,73.
- Dia 14: p de 1.
- Dia 21: p de 0,886.
- Dia 28: p de 0,886.
- Dia 42: p de 1.
- Dia 56: p de 0,333.

Taula 10. Taula proteïnes totals

PROTEÏNES TOTALS g/L								
RATA/ DATA	Dia 0	Dia 0 postope ratori	Setmana 1	Setmana 2	Setmana 3	Setmana 4	Setmana 6	Setmana 8
1	38,63		59,49	61,2	64,11	56,71		
2	57,5		?	64,26	63,93	66,96		
3	45,96		54,41	62,8		66,69		61,97
4	65,81		60,17	65,84		65,86		64,76
5	66,69		62,04	63,31				
6	55,77		53,22	53,42				
7	57,96		55,59					
8	65,14		62,14					
9	60,4	52,89						
10	60,44	54,35						
11	40,98				63,75		60,27	
12	56,04				66,09		70,73	
13	81,1		57,97	64,96	64,44	58,88		
14	42,07		?	62,88	61,29	63,52		
15	59,79		60,72	61,46		63,88		67,27
16	30,17		63,42	64,74		69,15		66,19
17	59,64		62,49	60,19				
18	45,61		68,09	62,1				
19	58,32		62,2					
20	49,16		56,83					
21	18,44	59,56						
22	66	61,27						
23	54,86				68,58		68,54	
24	23,67				62,04		67,66	

#### **6.4.5. Temps quirúrgic**

- Grup A:
  - Mitjana de temps quirúrgic en minuts: 25
  - Interval entre 17 i 40.
  
- Grup B:
  - Mitjana de temps quirúrgic en minuts: 30
  - Interval entre 15 i 45.

Malgrat que amb valors absoluts hi ha una diferència de 5 minuts de mitjana, estadísticament no hi ha diferència significativa. La p és de 0,291.

Taula 11. Taula de temps quirúrgic

Temps quirúrgic	
RATA	Minuts
1	30
2	29
3	25
4	22
5	17
6	21
7	27
8	24
9	23
10	25
21	15
22	22
11	34
12	40
13	26
14	42
15	25
16	43
17	30
18	30
19	32
20	45
23	30
24	20

# **7. CONSIDERACIONS ÈTIQUES I POSSIBLES LIMITACIONS**



## **7. CONSIDERACIONS ÈTIQUES I POSSIBLES LIMITACIONS**

Per poder realitzar aquest estudi experimental amb animals s'han hagut de sol·licitar diverses valoracions i permisos. El primer de tots va ser la valoració del Comitè d'Ètica de la Fundació Institiut d'Investigacions en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Fundació responsable del Centre d'Experimentació Animal (CEA) on pertanyen les instal·lacions en les quals es realitzaria el projecte si arribava a ser aprovat.

Un cop valorat el primer borrador de projecte, es va requerir la correcció de detalls. Gràcies a les recomanacions per part dels veterinaris que treballen al CEA, en relació als protocols de supervisió de les rates i, amb l'analgèsia que podrien requerir en el postoperatori, es va aconseguir el vistiplau del nostre projecte per avançar cap al següent pas.

Aquesta era la presentació del projecte omplint els documents requerits per la Direcció General del Medi Ambient del Departament de Medi Ambient i Habitatge de la Generalitat de Catalunya per a l'experimentació amb animals. Els documents van ser la Sol·licitud d'autorització expressa de procediments d'experimentació amb animals conegut com SAE i la Notificació prèvia de procediments que NO requereixen autorització expressa o NPP. El nostre projecte, i d'altres enviats, són valorats en les reunions periòdiques de la Comissió d'Experimentació Animal.

Després de diverses modificacions per aclarir detalls de l'alimentació i protocol de supervisió de les rates, finalment a pincipis d'octubre del 2010, vam rebre la resolució favorable i amb ella, l'autorització per dur a terme la nostra investigació i poder demostrar la nostra hipòtesi. Aquesta notificació la firma el Cap de Servei de Fauna, Flora i Animals de Companyia del Servei de Protecció de Fauna, Flora i Animals de Companyia de la Direcció General de Medi Natural, que pertany al Departament de Medi Ambient i Habitatge de la Generalitat de Catalunya. Un detall d'aquesta autorització és que tenia un període de validesa de només dos anys per realitzar la fase d'experimentació amb animals.

A més dels estaments oficials, també hem tingut en compte les nostres pròpies consideracions ètiques. L'experimentació amb animals ha sigut, és i serà una pràctica en debat i amb molts detractors.

L'equip a càrrec d'aquest projecte com a metges i, per tant científics, sentim un gran respecte per la vida, la humana i també l'animal. Per això era molt important el correcte maneig dels animals. Ens vam informar acuradament, tant llegint com preguntant a experts que tracten habitualment amb animals d'experimentació. Ens vam assegurar de les millors maneres de tractar les rates, des del període de quarentena que necessiten a l'arribar a un lloc nou; el ferratge i pinso més adequats per al nostre tipus i mida de rates; l'analgèsia que requeririen després de la primera intervenció; l'analgèsia de rescat que podrien necessitar i la manera més adequada per elles. També era importantíssim les quantitats d'anestèsic que requeririen i les diferents dosis tant en la inducció com en el temps de manteniment; la quantitat de sang màxima que podíem extreure i cada quan per no perjudicar-les. Un aspecte que tant els llibres com els experts ens recomanaven era que tractessin a les rates sempre un mateix cuidador i equip quirúrgic, per afavorir la seva comoditat i disminuir l'estrés que pateixen en els diversos trasllats entre sales d'estabulari i manipulacions durant l'estudi, així ho vam fer.

Com que l'ús de la cola com a únic material d'unió en sutures o anastomosis no està provat no ens podíem arriscar a realitzar-ho a tot el grup de rates d'entrada. En considerar-ho un risc massa elevat per als nostres animals i no ens semblava ètic, vam decidir la realització d'una prova pilot només amb sis animals, tres de cada grup com ja hem explicat a l'apartat 5.3. En aquest petit estudi inicial no s'avaluava el temps evolutiu de cicatrització de l'anastomosi. En canvi, se sotmetia a una prova molt més dura de l'habitual una sutura intestinal, en exposar-se immediatament després de la seva realització a un augment de pressió progressiu fins que s'observaven signes de fuga intraluminal. Les pressions sotmeses van ser molt superiors a les que sol patir el còlon habitualment, i més després d'una intervenció on ha estat manipulat i suturat. Com sabem, els primers dies, o actualment només a les primeres hores, les sutures de còlon es deixen en repós mantenint al pacient en dieta absoluta.



Només després de la realització d'aquesta prova pilot i veure el bon resultat del cianocrilat, que va suportar molts més centímetres de sèrum de pressió, vam decidir que podíem portar a terme l'estudi experimental complert.

La necessitat d'aprovació i permís per part de comitès d'ètica és en part necessària i important per a l'experimentació amb animals, però alhora limita els projectes dificultant en algun cas la seva realització.

Un altre límit clar és el cost que comporta un projecte com aquest. Els animals, el pinso i ferratge que necessiten, els anestèsics, gasos i vials, l'instrumental quirúrgic adequat per la mida dels òrgans de les rates Wistar, els vials de cianocrilat i les sutures, altres elements fungibles com guants, empapadors, gasses, etc... S'han d'aconseguir competides beques d'estudi o finançament privat. Les dues vies sempre han sigut difícils d'obtenir però, en els nostres temps han disminuït, i molt, les oportunitats per a experimentadors com el nostre grup. Això per desgràcia, perjudica en l'actualitat la innovació, però en un futur ens perjudicarà en la clínica perquè impedeix els progressos de la medicina que tots volem i treballem durament per portar a terme.

Limitacions en referència al disseny d'aquest estudi poden ser la realització de colotomia només, i no d'una secció complerta del còlon, per tant la prova es realitza només amb una sutura podríem dir simple i no una anastomosi complerta. Vam decidir realitzar-ho d'aquesta manera per eliminar variables. En efectuar una colotomia, no una secció de tota la circumferència intestinal i, reparar-la amb cola o punts, no entraven en joc altres factors compromesos en les complicacions de les sutures, explicats amb detall a l'apartat 1.9.1. La tensió entre els segments anastomosats no podia alterar els resultats i afectar la demostració de la nostra hipòtesi. Tampoc s'afectaria la sutura per una possible falta de reg sanguini, secundària a una alteració de la vascularització, com passa en les reseccions de còlon i el seu meso. Els factors sistèmics també queden eliminats ja que tots els animals de l'estudi són de la mateixa espècie, edat similar, pes entre 250 i 350 gr, sense malalties o tractaments previs que puguin afectar la sutura que realitzarem. Donat que les intervencions sempre les realitzen el mateix equip i seguint la mateixa tècnica, s'elimina un factor diferencial que podria fer variar els resultats. Així que pràcticament l'únic factor a analitzar és el material de sutura que és del que tracta aquest treball.



## **8. DISCUSSIÓ**



## **8. DISCUSSIÓ**

La idea que ha permès la realització d'aquest projecte és d'un dels directors, el Dr. Joan Francesc Julián. Ell i el seu equip els últims anys, utilitzen cada cop més freqüentment i en major nombre de tècniques quirúrgiques, les coles de cianocrilat. Als inicis de conèixer el producte s'utilitzava com a reforç, sellant o utilitzant punts a més de la cola, per més seguretat, o sigui que majoritàriament era usat com a complement d'un altre mecanisme de fixació o sutura. En observar els bons resultats i agafar-hi confiança, paulatinament s'ha anat usant en més aplicacions com comentàvem i s'usa en solitari, per exemple en fixació de malles en reparació d'hèrnies i eventracions o en tancament de la dermis en petites ferides com el cas de les tumorectomies de mama o el tancament de la incisió de les biòpsies de gangli centinella. Aquest fet, la confiança que s'han guanyat aquestes coles sintètiques, sumat al punt següent va fer sorgir la idea i i posteriorment la hipòtesi del nostre estudi.

Des dels inicis de la cirurgia digestiva, les complicacions de les sutures són un dels problemes o fins i tot podríem dir el problema més greu amb què es troben els cirurgians, la sanitat i els pacients com a majors afectats. Es coneixen molts factors de risc però possiblement no tots els implicats, tampoc el grau d'importància de cada un o les possibles solucions de tots. Per aquesta raó, des dels inicis de la cirurgia moderna s'han realitzat i contínuament es realitzen investigacions experimentals i clíniques per buscar les causes tant a nivell molecular com macroscòpic, aconseguir conèixer-les totes i les seves implicacions amb més detall; per una altra banda es fa recerca de les formes d'evitar i/o solucionar els factors ja coneguts per disminuir-ne la incidència, i així reduir també la de les seves complicacions com són la dehiscència de sutura, la fuga de contingut intestinal i les fístules, entre moltes altres.

Així és que, després d'unir les dues afirmacions, la seguretat i bons resultats que dona el cianocrilat com a material d'unió i el gran problema que són les complicacions de les sutures intestinals, va nèixer la idea que la cola sintètica a base de cianocrilat tot sol seria un bon material d'unió usat sense cap punt o grapa.

En plantejar-me la possibilitat d'usar aquesta hipòtesi per a la realització del meu primer estudi experimental, i com a tema per a la tesina, amb possibilitats de presentar-ho fins i tot per aconseguir el doctorat em va emocionar la idea, i alhora preocupar, perquè encara que eren els meus primers anys de residència ja veia la importància que hi donaven els meus adjunts i mestres cada cop que realitzaven una anastomosi intestinal, i el malestar que es pot passar en els dies del postoperatori, quan el pacient no evolucionava correctament i se sospita una complicació relacionada amb la seva intervenció recent.

El següent pas va ser la recerca bibliogràfica, lògicament ja s'han realitzat diversos estudis sobre l'ús del cianocrilat en sutures intestinals, en la majoria al llegir el títol i l'abstract semblava que eren similars al nostre però, a l'estudiar-los cridava l'atenció que en la majoria la cola s'havia utilitzat com a sellant sobre una anastomosi i es comparava amb un grup control on només es realitzava la unió amb una sutura amb punts o grapes.

Un altre assumpte a destacar és la gran variabilitat entre estudis: prospectius o retrospectius; en humans o en animals i en aquest segon cas diversos tipus d'animals com la rata, el conill o el porc entre d'altres; el fil per realitzar la sutura en el grup control; el tipus de tècnica usada per efectuar l'anastomosi; l'avaluació de la correcta evolució de l'anastomosi, ja que alguns avaluaven clínicament i anatomo-patològicament, altres també incloïen la realització d'una prova de pressions per valorar la capacitat de distensió de l'anastomosi realitzada... Donat el gran nombre de diferències entre estudis i els variables resultats que se n'obtenen, és molt difícil estandaritzar i treure conclusions amb rotunditat en què basar-se per iniciar l'estudi.

El que sí que estava clar era que havia de ser un estudi experimental amb animals, ja que la utilització de la cola com a únic material de sutura intestinal no és encara una aplicació demostrada amb seguretat per a humans, i que per demostrar la nostra hipòtesi requeríem d'una progressió en el temps en un ésser viu, no es podia realitzar en teixits solament.

En plantejar quin animal fer servir per al nostre projecte vam començar amb els més petits, els ratolins. Eren bona opció excepte pel tamany, ja que plantejava moltes dificultats tècniques per a la realització de la sutura. Es van descartar doncs, per evitar que

aquestes dificultats poguessin afavorir complicacions en la sutura en ambdós grups, i això fos un factor que alterés els resultats.

El següent grup són les rates, i van ser l'espècie escollida perquè reunien totes les condicions desitjades, animals habituals en experimentació, amb protocols de tècniques ja establerts com els d'anestèsia, analgèsia, eutanàsia, d'alimentació i de tractament requerit en els estabularis. El seu tracte intestinal és clarament més petit que el de l'humà amb el qual estem entrenats a treballar, té un diàmetre i longitud prou important per poder fer-ho a simple vista o amb lupes de baix augment, amb sutures d'un tamany que usem freqüentment com 5/0 o 6/0. Són els animals més usats en l'estabulari de l'Hospital Germans Trias i Pujol, aspecte que aportava l'avantatge d'instal·lacions adaptades, les gàbies conjuntes i individuals, la cabina per aplicar l'anestèsia i dispensador a la mida adequada al seu tamany mitjà i, sobretot, el personal acostumat a tractar-les.

Animals més grans com porcs o gossos es van rebutjar per diverses raons, una era la necessitat d'instal·lacions especials que no disposa l'estabulari de l'Hospital Germans Trias i Pujol en el moment de la part experimental del projecte; la necessitat del desplaçament a altres centres podent coincidir tot l'equip seguint el pla de treball, comportava grans dificultats i això feia perillar la realització de la part experimental del projecte. Una altra raó era el preu de cada animal que hagués provocat una disminució de la N total.

Com s'ha explicat al punt 1.10., fa més de 50 anys que s'estan sintetitzant coles amb base de cianocrilat. Inicialment presentaven seriosos problemes de toxicitat, però amb la unió d'un monòmer (Metacril-oxisulfolane) això va canviar, aconseguint una substància que complia els requisits demanats i no era tòxic per als teixits vius.

Fins ara totes les proves es feien amb cianocrilats no homologats d'ús intern, només d'ús extern. El primer, o un dels primers, acceptat i aprovat per a ús intern és el Glubran®2.

A la literatura trobem articles sobre l'ús de coles sintètiques en totes les especialitats i amb múltiples indicacions en cada una. Donat el tema del nostre projecte, destaquem les publicacions de Cebala, Teriati, Tardo i Farello que han usat la cola sintètica amb base de cianocrilat Glubran®2 per reforçar anastomosis colòniques de risc obtenint bons resultats. Aquesta mateixa substància està sent usada des de fa més de deu anys en totes les especialitats quirúrgiques i en múltiples indicacions com a adhesiu i també com a hemostàtic.<sup>89</sup>

L'experiència del nostre grup quirúrgic, utilitzant aquesta particular cola de cianocrilat com a sellant en cirurgia hepàtica, ha observat una disminució de la incidència de fístules biliars. Un altre ús és el sellat del llit quirúrgic en buidaments axil·lars que ha permès no deixar drenatges. També l'usem cada cop més per a la fixació de malles entre d'altres

Observant els bons resultats de la cola de cianocrilat com a sellant, i donada la gran quantitat de factors tècnics que requereixen les sutures manuals i mecàniques actuals, ens hem plantejat la possibilitat d'usar només la cola com a material d'unió i que la sutura sigui viable. El fet de no realitzar punts a la delicada zona a unir, ni aplicar grapes, elimina el risc de traumatismes en el moment de la sutura, també disminuïm el possible efecte isquèmic del fils anuats i les grapes sobre la vascularització de l'anastomosi.

En ser la primera vegada que s'usa aquesta substància amb aquesta indicació, i no tenir resultats previs que donin seguretat, es va realitzar una prova pilot amb pocs animals en cada grup. La prova va consistir en un estudi de pressions basant-nos en treballs com el de Farías-LLamas<sup>84</sup> i el de Ferreira Baeza.<sup>85</sup> Amb la prova es buscava la pressió mínima de fuga de les sutures clàssiques amb punts i la del grup amb unió només amb cianocrilat. Els resultats obtinguts van ser esperançadors i millors que els del grup sutura que presentaven la fuga abans. Van donar la seguretat suficient per a la realització de l'experiment dissenyat de forma completa i amb l'esperança d'uns bons resultats finals.

En realitzar l'estudi i havent analitzat els resultats, s'ha observat que la hipòtesi és viable des del punt de vista clínic. No es van registrar alteracions dels comportament o altres signes de patiment en les rates intervingudes que fessin sospitar complicacions de les sutures. En avaluar els resultats analítics no s'han trobat diferències significatives entre els



reactants de fase aguda com els leucòcits, la PCR o les plaquetes. Com a valoració més destacada aportem la microscòpica, a l'analitzar les peces ressecades que contenen les sutures, a cap d'elles no s'ha trobat fuga intestinal o altra complicació. A l'estudiar els signes inflamatoris i canvis cel·lulars microscòpics tampoc s'observen diferències significatives entre els dos grups comparats.

També vam decidir valorar les adherències al realitzar la reintervenció. El motiu és la gran freqüència de complicacions a llarg plaç que poden provocar aquestes, que veiem cada dia en el nostre servei d'Urgències: dolors abdominals còlics, vòmits, suboclusions que precisen d'un tractament llarg i molest per als pacients, o oclusions completes que requereixen sovint un nou tractament quirúrgic. Paradoxalment, amb la nova cirurgia es resol el quadre d'oclusió, però s'afavoreix la creació de noves i més nombroses adherències que poden causar nous quadres en el futur.

Al ser una aplicació nova d'un producte mèdic relativament recent, és lògic i gràcies a l'escepticisme científic que tots els metges i investigadors compartim, dubtar de la nostra hipòtesi i de què es puguin assolir els objectius. A més, encara que ha funcionat i s'han obtingut bons resultats en rates, els dubtes es mantenen quant a l'ús en persones. Aquest estudi ha sigut només un pas inicial. S'han de realitzar nous estudis amb grups amb una N major, altres experiments posant a prova la cola sintètica en anastomosis completes, i no només la unió de colotomies, en animals més grans i amb característiques més semblants a l'ésser humà, per anar posant-lo a prova abans de ni plantejar-se el seu ús en pacients humans. Tot això és un procés llarg, de molts anys de durada i molt costós ja que com qualsevol fàrmac o tractament per a persones ha de passar a cada pas per un comitè d'ètica.

La hipòtesi ha estat confirmada ja que la cola sintètica Glubran®2 ha aconseguit mantenir la integritat postoperatòria del còlon i ha aconseguit l'estanqueïtat de la sutura, tant de manera immediata com moltes setmanes després de l'operació.

Els objectius s'han realitzat i aconseguit aquells en què es buscava una demostració. En valors absoluts els resultats són millors en el glup Glubran®2, per exemple en temps

quirúrgic, però com en la resta de valors analitzats, no s'han trobat diferències estadísticament significatives.

Donat que per a la realització d'aquest projecte s'ha creat un protocol d'investigació experimental, s'han iniciat nous projectes usant altres coles sintètiques i/o valorant sutures en altres òrgans del tracte digestiu. El primer s'ha realitzat amb teixit gàstric obtenint també resultats esperançadors.

Actualment el nostre grup de recerca ha aconseguit l'accés a instal·lacions per un nou estudi, seguint aquesta línia experimental amb animals més grans i semblants a l'ésser humà, amb porcs.

Un dels possibles problemes que pot provocar la sutura amb cianocrilat és que la zona on s'aplica adquireixi major rigidesa que el teixit sa. Això podria dificultar la capacitat de distensió del còlon. En el nostre estudi i avaluació clínica més histològica no s'han observat signes que indiquin aquest problema. Fa pocs anys que s'estan desenvolupant noves coles de cianocrilat flexible, com el d'ús domèstic, aquesta nova característica podria resoldre aquest problema en les sutures de còlon.

En el disseny de l'estudi, un punt a millorar pels futurs nous projectes seria no realitzar la divisió en tants subgrups diferents. La N total de l'estudi és limitada, per consideracions ètiques i, al subdividir segons dia de reintervenció s'ha reduït encara més la N de cada subgrup. Malgrat això, es van comparar els resultats dels dos grups sense subdividir, i els resultats analitzats en tots els aspectes no van presentar tampoc diferències significatives.

Com es veurà en l'apartat següent de conclusions, s'ha demostrat la hipòtesi i complert tots els objectius. Per tant es consideren uns excel·lents resultats demostrant de forma molt inicial la seguretat de la cola de cianocrilat com a únic material d'unió en les sutures de còlon.

## **9. CONCLUSIONS**



## **9. CONCLUSIONS**

- L'ús de cianocrilat (Glubran®2) com a únic material d'unió ha aconseguit sutures intestinals viables en colotomies de rata tipus Wistar.
- Les rates del grup Glubran®2 han presentat una correcta evolució postoperatòria, no es va objectivar cap símptoma d'alarma, cap animal va presentar pèrdues de pes patològiques i no es va requerir en cap cas analgèsia de rescat ni una eutanàsia precoç seguint el protocol de dolor.
- La valoració microscòpica de les sutures realitzades amb Glubran®2 ha demostrat la integritat histològica de la sutura des del mateix dia de l'operació i la cicatrització progressiva correcta.
- No hi ha diferències estadísticament significatives en la resposta inflamatòria analitzant els leucòcits i la PCR entre els dos grups de rates comparats.
- Estadísticament no s'han trobat diferències significatives en l'aparició d'adherències i grau de fixació d'aquestes entre el grup Glubran®2 i el grup sutura manual.
- En termes absoluts el grup Glubran®2 precisava un menor temps quirúrgic per al mateix tipus de sutura i intervenció completa que el grup sutura manual, en canvi en l'estudi estadístic no s'han trobat diferències significatives.
- El Glubran®2 no presenta citotoxicitat que contraindiqui el seu ús en aquesta nova indicació.



# **10. DIVULGACIÓ/ RELLEVÀNCIA CIENTÍFICA I APLICABILITAT CLÍNICA**





## **10. DIVULGACIÓ/ RELLEVÀNCIA CIENTÍFICA I APLICABILITAT CLÍNICA**

### **10.1. Divulgació**

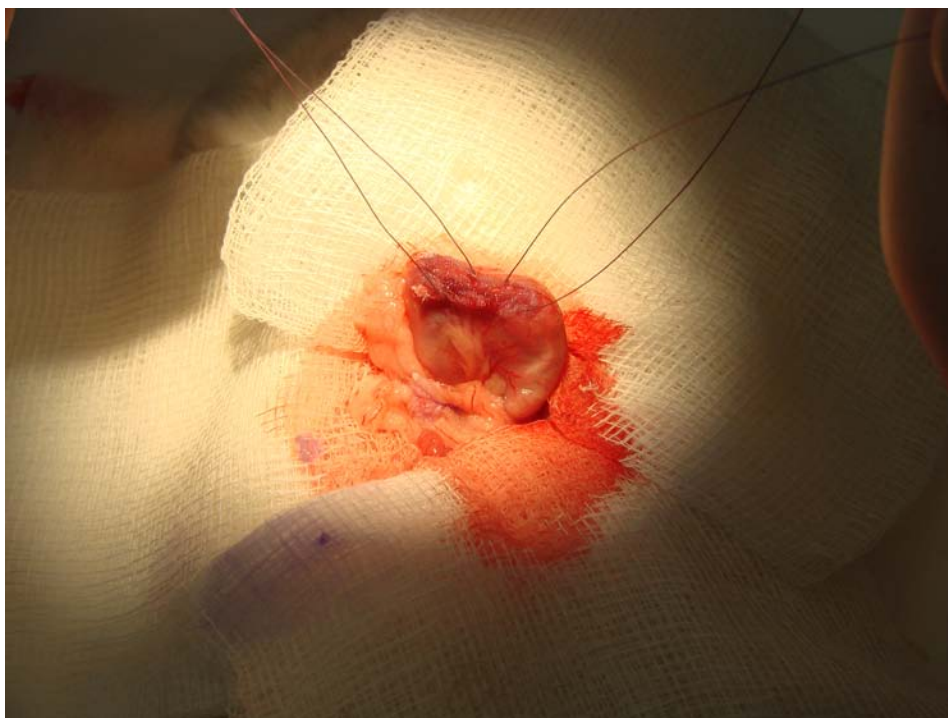
Des dels seus inicis aquest estudi ja s'ha difós en múltiples ocasions. Primer amb la idea i proposta inicial per aconseguir la financiació que el permetria dur a terme. En segon lloc, amb els canvis i millores per a l'acceptació dels comitès d'ètica de la Fundació Institut d'Investigacions en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, i després, de la Direcció General del Medi Ambient del Departament de Medi Ambient i Habitatge de la Generalitat de Catalunya. Un cop realitzada la prova pilot de pressions i amb els seus resultats, es va presentar el projecte com a treball de recerca aconseguint una excel·lent puntuació.

Ara, a més de ser el treball per aconseguir el grau de Doctor, també s'està treballant en la redacció d'un article per una revista de cirurgia general o de cirurgia experimental, si pot ser internacional i amb un bon factor d'impacte.

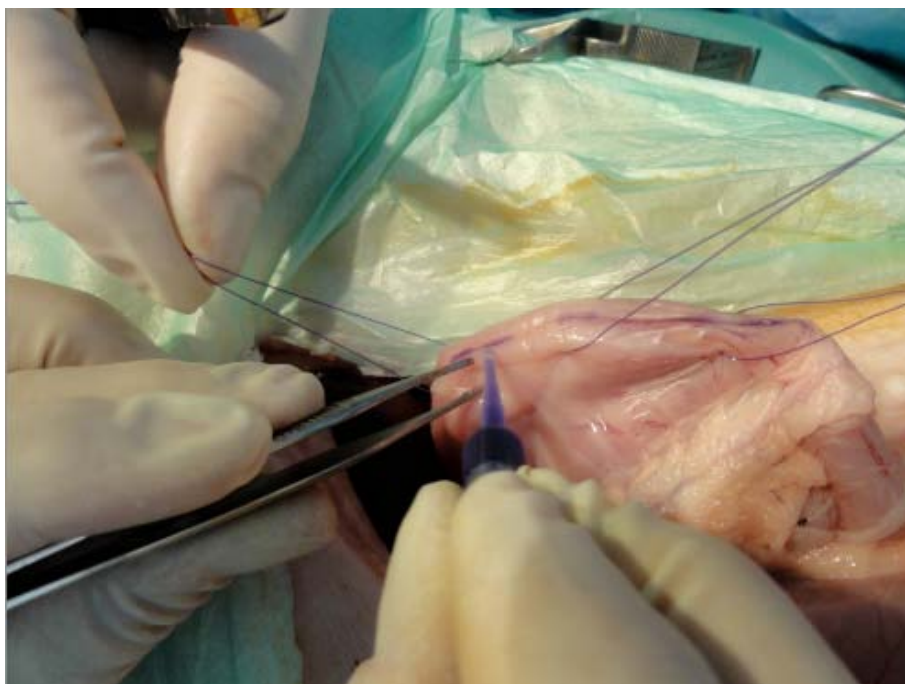
### **10.2. Rellevància científica i aplicabilitat clínica**

Aquest projecte experimental ha estat com la punta d'un iceberg, ja que s'ha desenvolupat un protocol de treball del que ja n'han sortit dos altres estudis. El primer estudi basat en el nostre protocol d'investigació, amb l'experiència adquirida com a equip en tracte i tècnica quirúrgica en rates, més el material adquirit, un projecte sobre l'estómac, realitzant gastotomia lineal i sutura únicament amb cianocrilat en el grup estudi. També s'han obtingut uns grans resultats, tant en la prova pilot, basada en un estudi de pressions igual que el nostre cas, com en l'estudi experimental complet.

En l'actualitat s'ha iniciat un altre estudi seguint la mateixa línia, es realitza amb porcs efectuant també sutures amb cola sobre l'estómac, la gastrotomia és de 6 cm. És un punt a destacar, perquè fins ara, tots els estudis publicats usant coles sintètiques són en incisions com a màxim de 5 cm.



*Imatge 47. Gastrotomia en rata unida amb cianocrilat*



*Imatge 48. Aplicació de cianocrilat en gastrotomia realitzada en porc*

Aquest nou estudi amb animals més grans és un gran pas que s'ha pogut realitzar gràcies als bons resultats dels altres dos estudis inicials que es van fer amb rates. S'espera que en el futur se segueixi la línia d'investigació d'aquesta aplicació; per exemple amb estudis similars amb major N en rates o ja amb animals més grans; realitzant secció i anastomosi completa enlloc de colotomia o gastrotomia; provant el funcionament del cianocrilat en altres tipus d'unions intestinals com gastroenterostomies o coledocojejunostomies, per citar dues possibilitats.

A la llarga, i queda clar que després de molts altres estudis, si els resultats segueixen sent igual de bons, hi ha l'esperança de demostrar que es pot aplicar en humans la cola de cianocrilat com a únic material d'unió en les sutures o anastomosis de còlon. I que arribi un dia que això es faci de forma habitual i amb la plena seguretat que ja es té avui, com en la resta d'aplicacions amb coles sintètiques amb base de cianocrilat.



# **11. ANNEXOS**



## 11. ANNEXOS

### 11.1. Resolució favorable del Departament de Medi Ambient

 Generalitat de Catalunya  
Departament de Medi Ambient  
i Habitatge  
Direcció General del Medi Natural

  
015412 30.09.2010 09:33

**Fundació Institut d'Investigacions  
en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol**  
Centre d'experimentació animal (CEA)  
Carretera el Canyet s/n  
08916 Badalona (Barcelona)

Assumpte: notificació resolucions experimentació animal.

Rebudes les sol·licituds per a l'autorització expressa d'animals en procediments d'experimentació corresponents al vostre centre, us trameto les resolucions corresponents als procediments informats a la reunió de la Comissió d'Experimentació Animal de data 21 de setembre de 2010.

Les resolucions favorables tindran un període de validesa de dos anys a comptar des de la data de resolució, i sempre i quan no existeixi cap modificació en el procediment, d'acord amb el que estableix l'article 32 del Decret 214/97.

Així mateix, us informem que la sol·licitud de pròrroga de la validesa d'aquestes notificacions s'haurà de dur a terme abans de l'expiració d'aquesta data.

El Cap del Servei de Fauna, Flora i  
Animals de Companyia

  
Jordi Ruiz Olmo



Barcelona, 23 de setembre de 2010

Dr. Roux, 80  
08017 Barcelona  
Tel. 93 567 42 00  
Fax 93 280 26 94





Generalitat de Catalunya  
Departament de Medi Ambient i Habitatge  
Direcció General del Medi Natural

## RESOLUCIÓ

Assumpte: autorització de procediment d'experimentació núm. **5335**

### Identificació de l'expedient

Resolució per a la realització de procediments d'experimentació sol·licitat pel centre **Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**, a l'empara del Decret 214/1997, de 30 de juliol, pel qual es regula la utilització d'animals per a experimentació i per a altres finalitats científiques.

### Antecedents

1. El centre va presentar sol·licitud d'autorització expressa per a l'execució del procediment d'experimentació que es relaciona tot seguit, atès que en principi es troba inclòs en algun dels supòsits establerts a l'article 34 del Decret 214/1997:

“Estudi experimental de viabilitat de les anastomosis intestinals amb adhesiu sintètic (cianocrilat)”

2. La Comissió d'Experimentació Animal, en la reunió feta el **21.09.2010** va informar **Favorablement** la realització d'aquest procediment d'experimentació.

### Fonaments de dret

1. El Decret 214/1997, de 30 de juliol, pel qual es regula la utilització d'animals per a experimentació i per a altres finalitats científiques, estableix que per a la realització de procediments d'experimentació que es troben inclosos en algun dels supòsits establerts al seu article 34, es requereix autorització expressa.
2. L'article 36 de l'esmentat Decret estableix que la Comissió d'Experimentació Animal emetrà un informe sobre la realització dels procediments que requereixen autorització expressa, que tindrà caràcter vinculant.
3. D'acord amb la Llei 30/1992, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, emeto la present

### Resolució

Per tant, resolc:

Doctor Roux, 80  
08017 Barcelona  
Telèfon: 93 567 42 00  
Fax: 93 280 33 20





Generalitat de Catalunya  
Departament de Medi Ambient i Habitatge  
Direcció General del Medi Natural

1. Informar **Favorablement** la sol·licitud d'autorització expressa del procediment d'experimentació que es relaciona a continuació, al qual se l'ha assignat el número d'ordre que segueix:

Títol: "Estudi experimental de viabilitat de les anastomosis intestinals amb adhesiu sintètic (cianocrilat)"

Núm. ordre DMAH: 5335

2. S' autoritza la realització d'aquest procediment d'experimentació fins la data:  
**22.09.2012**

Contra aquesta resolució que no exhaureix la via administrativa, es pot interposar recurs d'alçada davant la directora general del Medi Natural en el termini d'un mes, a comptar de l'endemà de la notificació d'aquesta resolució, segons el que estableix l'article 114 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

Barcelona, 22 de setembre de 2010

El cap del Servei de Protecció de Fauna,  
Flora i Animals de Companyia

Jordi Ruiz Olmo



Generalitat de Catalunya  
Departament de Medi Ambient i  
Habitatge  
Direcció General del Medi Natural  
Servei de Protecció de Fauna, Flora  
i Animals de Companyia

Doctor Roux, 80  
08017 Barcelona  
Telèfon: 93 567 42 00  
Fax: 93 280 33 20



## **11.2. Guidelines for Survival Bleeding of Mice and Rats**

### **Guidelines for Survival Bleeding of Mice and Rats**

These guidelines have been developed to assist investigators and National Institutes of Health (NIH) Institute/Center (IC) Animal Care and Use Committees (ACUC) in their choice and application of survival rodent bleeding techniques. The guidelines are based on peer-reviewed publications 1,2,3,4,5,6 as well as on data and experience accumulated at NIH. The Investigator and veterinary staff should decide which method of blood withdrawal to use. As with any procedure, training is critically important. The comfort and level of skill of an investigator with a procedure, as well as the sample volume and frequency of sampling should be considered when choosing a method. For example, some institutions recommend the use of retro-orbital bleeding only for specific applications and encourage investigators to use other techniques, whereas other institutions place no restrictions on retro-orbital bleeding performed by trained investigators. It is the responsibility of both the investigator and IC ACUC to ensure use of techniques and procedures which result in the least pain and distress to the animal, while adequately addressing the needs of the experimental design. Any exceptions to these guidelines, e.g., increase in blood volume to be collected or retro-orbital bleeding without use of anesthesia as outlined below, must be described in IC ACUC guidelines or must be scientifically justified in the Animal Study Proposal (ASP) and approved by the IC ACUC.

Training and experience of the phlebotomist in the chosen procedure are of paramount importance. Training opportunities and resources, including access to experienced investigators and veterinarians, must be made available to new personnel. Each IC ACUC should establish lines of accountability to oversee the training of its personnel. The procedures utilized must be reviewed and approved by the IC ACUC prior to their implementation.

Factors to consider in choosing the blood withdrawal technique appropriate for the purpose at hand include, but are not limited to:

- The species to be bled.
- The size of the animal to be bled and the estimated total blood volume.
- The type of the sample required (e.g. serum, whole cells, etc.).

- The quality of the sample required (sterility, tissue fluid contamination, etc.)
- The quantity of blood required.
- The frequency of sampling.
- The health status of the animal being bled.
- The training and experience of the phlebotomist.
- The effect of restraint or anesthesia on the blood parameter measured.

The acceptable quantity and frequency of blood sampling is dependent on the circulating blood volume of the animal and the red blood cell (RBC) turnover rate $\ddagger$ . The approximate circulating blood volume of rodents is 55 to 70 ml/kg of body weight. Of the circulating blood volume, approximately 10% of the total volume can be safely removed every 2 to 4 weeks, 7.5% every 7 days, and 1% every 24 hours.<sup>7,8</sup>

Volumes greater than recommended should be justified in the ASP and appropriate fluid and/or cellular replacement provided. Blood sample ranges, based on body weight, are provided in Table 1.

The following guidelines refer to the most frequently used survival sampling sites: a) retro-orbital; b) mandibular; c) saphenous; d) tail; and e) jugular. Blood withdrawal by cardiac puncture is considered a euthanasia procedure and should be performed only after ensuring that the animal is under deep anesthesia, as evidenced by lack of response to a painful stimulus (e.g., toe or tail pinch). A list of the issues that should guide the choice of survival blood collection route(s) is noted below, and an abbreviated summary is provided in Table 2.

#### Retro-orbital Sinus/Plexus Sampling:

- Retro-orbital sampling can be used in both mice and rats (though not a preferred method in the rat) by penetrating the retro-orbital sinus in mice or plexus in rats with a capillary tube or Pasteur pipette.
- Rapid – large number of animals can be bled within a short period of time.
- Obtainable volume: medium to large.
- Good sample quality. Potential contamination with topical anesthetic, if used, should be taken into account.

- A minimum of 10 days should be allowed for tissue repair before repeat sampling from the same orbit. Otherwise the healing process may interfere with blood flow.
- Alternating orbits should not be attempted until the phlebotomist is proficient in obtaining samples from the orbit accessed most readily by the dominant hand i.e., a right handed individual should gain proficiency withdrawing samples from the right orbit before attempting to obtain samples from the left orbit.
- In the hands of an unskilled phlebotomist, retro-orbital sampling has a greater potential than other blood collection routes to result in complications.

In mice, general anesthesia is recommended if compatible with experimental design. If retro-orbital bleeding is conducted without general anesthesia, a topical ophthalmic anesthetic e.g. proparacaine or tetracaine drops, must be applied prior to the procedure. The NIH Animal Research Advisory Committee (ARAC) believes that retro-orbital bleeding performed in mice by a trained practitioner represents “minimal or transient pain and distress” and therefore should be considered a USDA Column “C” procedure.

- In rats, the presence of a venous plexus rather than a sinus can lead to greater orbital tissue damage than in the mouse. General anesthesia must be used unless scientific justification is provided and approved by the IC ACUC. In addition, a topical ophthalmic anesthetic, e.g. proparacaine or tetracaine drops, is recommended prior to the procedure. ARAC believes that retro-orbital bleeding performed in rats by a trained practitioner represents more than “minimal or transient pain and distress” and therefore should be considered a USDA Column “D” procedure.
- In both mice and rats, care must be taken to ensure adequate hemostasis following the procedure.
- Use of sterile capillary tubes and pipettes are recommended for use to help avoid periorbital infection and potential long-term damage to the eye. The edges of the tubes should be checked for smoothness to also decrease likelihood of eye damage.

#### Superficial Temporal Vein (Mandibular) Sampling (limited to adult mice):

- Obtainable blood volumes: medium to large.
- Repeated sampling is possible by alternating sides of the face.
- Sample may be a mixture of venous and arterial blood.
- Requires less hands-on training than tail or retro-orbital sampling to reliably withdraw a reasonable quantity of blood.

- Manual restraint of awake animals results in proper site alignment and venous compression for good blood flow.
- Can be performed rapidly and with a minimal amount of equipment, allowing for rapid completion.
- Sample volume can be partially controlled with the size of needle (20 gauge or smaller) or lancet (4 mm) used to puncture the site.
- Clinical chemistry values may be higher with this method than with the retroorbital plexus route.<sup>14</sup>

#### Saphenous Sampling (medial or lateral approach): 15,16

- Can be used in both rats and mice by piercing the saphenous vein with a needle.
- Obtainable blood volumes: small to medium.
- Variable sample quality.
- The procedure is customarily done on an awake animal but effective restraint is required.
- Requires more hands-on training than tail or retro-orbital sampling to reliably withdraw more than a minimal amount of blood.
- Although more esthetically acceptable than retro-orbital sampling, prolonged restraint and site preparation time can result in increased animal distress when handling an awake animal.
- Temporary favoring of limb may be noted following the procedure.
- Application of sterile petroleum jelly to the site may assist the blood to bead and in turn enhance total blood volumes captured.
- The clot/scab can be gently removed for repeated small samples if serial collection is required.

#### Lateral Tail Vein or Ventral/Dorsal Artery Sampling:

- Can be used in both rats and mice by cannulating the blood vessel or by superficially nicking the vessel perpendicular to the tail.
  - Sample collection by nicking the vessel is easily performed in both species, but produces a sample of variable quality that may be contaminated with tissue products.
- Sample quality decreases with prolonged bleeding times and “milking” of the tail.

- Sample collection using a needle (cannulation) minimizes contamination of the sample, but is more difficult to perform in the mouse.
- Obtainable volumes for cannulation or nicking: artery – medium to large. Vein – small  
In general, arterial sampling produces larger volumes and is faster, but special care must be taken to ensure adequate hemostasis. For this reason, the artery should only be used if large volumes are needed.
- Repeated collections possible. With tail nicking, the clot/scab can be gently removed for repeated small samples if serial testing is required (e.g., glucose measures, etc.)
- In most cases warming the tail with the aid of a heat lamp or warm compresses will increase obtainable blood volume.
- Cannulation and tail nicking are routinely done without anesthesia, although effective restraint is required.

#### Tail Clip Sampling:

- Can be used in both rats and mice by clipping (e.g. amputating) no more than 1mm of the distal tail in mice or 2 mm in rats
- Produces a sample of variable quality that may be contaminated with tissue products.
- Sample quality decreases with prolonged bleeding times and “milking” of the tail.
- Obtainable volume: small.
- Repeated collections possible. The clot/scab can be gently removed for repeated small samples if serial testing is required (e.g., glucose measures, etc.)
- In most cases warming the tail with the aid of a heat lamp or warm compresses will increase obtainable blood volume.
- When performing tail clipping, consideration should be given to anesthesia/analgesia, particularly if the tail has been previously clipped for genotyping. If a topical hypothermic anesthetic is used, blood will flow as the tail re-warms. If a local anesthetic is applied, adequate contact time should be allowed for it to take effect.

#### Jugular Sampling (limited to the rat):

- Obtainable blood volumes: medium to large.
- Results in high quality sample.
- Jugular sampling can be conducted without anesthesia, although the use of anesthesia greatly facilitates the procedure.
- Does not easily lend itself to repeated serial sampling.

Table 1: Approximate Blood Sample Volumes for a Range of Body Weights				
Body weight (g)	*CBV(ml)	1% CBV (ml) every 24 hrs†	7.5% CBV (ml) every 7 days†	10% CBV (ml) every 2 - 4wks†
20	1.10 - 1.40	.011 - .014	.082 - .105	.11 - .14
25	1.37 - 1.75	.014 - .018	.10 - .13	.14 - .18
30	1.65 - 2.10	.017 - .021	.12 - .16	.17 - .21
35	1.93 - 2.45	.019 - .025	.14 - .18	.19 - .25
40	2.20 - 2.80	.022 - .028	.16 - .21	.22 - .28
125	6.88 - 8.75	.069 - .088	.52 - .66	.69 - .88
150	8.25 - 10.50	.082 - .105	.62 - .79	.82 - 1.0
200	11.00 - 14.00	.11 - .14	.82 - 1.05	1.1 - 1.4
250	13.75 - 17.50	.14 - .18	1.0 - 1.3	1.4 - 1.8
300	16.50 - 21.00	.17 - .21	1.2 - 1.6	1.7 - 2.1
350	19.25 - 24.50	.19 - .25	1.4 - 1.8	1.9 - 2.5
*Circulating blood volume		†Maximum sample volume for that sampling frequency		



**References:**

1. Donovan J and Brown P (2006). Blood Collection, Unit 1.7a. In: Current Protocols in Immunology. Coligan JE, Bierer BE, Margulies DH, Shevach EM, Strober W, Coico R (Eds.), John Wiley & Sons, New York, NY. Accessed 8/12/2010.
2. Scipioni R.L., et al. Clinical and Clinicopathological Assessment of Serial Phlebotomy in the SD Rat. *Lab Anim Sci*, (1997) 47(3):293-299.
3. Diehl K.H., et al. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, including Routes and Volumes. *J Appl Toxicol* (2001) 21:15-23
4. The Universities Federation for Animal Welfare (UFAW) Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. 1999, Vol 1: 298.
5. Adams, R. "Techniques of Experimentation". Fox JG et al editors, *Laboratory Animal Medicine*. 2nd Edition, Elsevier Academic Press, USA, 2002.pp 1008-11.
6. Argmann C.A., Auwerx J. Collection of blood and plasma from the mouse. *Curr Proto Mol Biol*. 2006 Aug; Chapter 29: Unite 29A.3.
7. McGuill M.W. and Rowan A.N.. Biological Effects of Blood Loss: Implications for Sampling Volumes and Techniques. *ILAR News* (1989), 31(4): 5-18.
8. BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. Removal of blood from laboratory mammals and birds. First report. *Lab. Anim.* (1993) 27, 1-22.
9. Everds N (2007). Hematology of the laboratory mouse. *The Mouse in Biomedical Research*, 2nd ed. Vol 3 Fox JG, Barthold SW, Davisson MT, Newcomer CE, Quimby FW, and Smith AL (Eds.), Burlington, MA: Academic Press, pp. 142-48.
10. Koch M (2006) *Experimental Modeling and Research Methodology. The Laboratory Rat*, 2nd ed. Suckow MA, Weisbroth SH, and Franklin CL (Eds.), Burlington, MA: Elsevier Academic Press, pp 593- 594.

11. Car BD, Eng VM, Everds NE and Bounous DI (2006) Clinical Pathology of the Rat. The Laboratory Rat, 2nd ed. Suckow MA, Weisbroth SH, and Franklin CL (Eds.), Burlington, MA: Elsevier Academic Press, p 132.
12. Van Herck H. et al., Orbital Sinus Blood Sampling in Rats as Performed by Different Technicians: the Influence of Technique and Expertise. Lab Anim. (1998) 32, 377-386.
13. Submandibular Blood Sampling in Mice (2010). Beth Israel Deaconess Medical Center.
14. Fernández, Itziar; Peña, Arantza; Del Teso, Nahia; Pérez, Virginia; Rodríguez-Cuesta, Juan. Clinical Biochemistry Parameters in C57BL/6J Mice after Blood Collection from the Submandibular Vein and Retroorbital Plexus. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, (2010) 49(2): 202-206.
15. Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse (nd). The Norwegian Reference Centre for Laboratory Animal Science & Alternatives. <http://film.oslovet.veths.no/saphena/> Accessed 09/12/2012.
16. Beeton C, Garcia A, Chandy KG (2007). Drawing Blood from Rats through the Saphenous Vein and by Cardiac Puncture. Journal of Visualized Experiments. Online video. <http://www.jove.com/index/details.stp?id=266> Accessed 09/12/2012.
17. Horne D, Saunders K, Campbell M. Refinement of Saphenous Vein Blood Collection From a Mouse Without the Use of Restraining Devices or Anesthesia. Poster presentation at 2010 ACLAM Forum, Newport, RI, May 3-5, 2010.
18. Abatan O.I., Welch K.B., Nemzek J.A.. Evaluation of saphenous venipuncture and modified tail-clip blood collection in mice. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2008 May;47(3): 8-15.

*Approved - 02/14/01*

*Revised - 01/12/05, 12/18/07, 09/03/08, 09/08/10, 09/12/12*

### **11.3. Índex de taules**

<i>Taula 1. Resultats de la prova de pressions</i>	<i>Pàgina 119</i>
<i>Taula 2. Taula esquemàtica del pla de treball</i>	<i>Pàg. 122</i>
<i>Taula 3. Protocol de supervisió</i>	<i>Pàg. 126</i>
<i>Taula 4. Taula de pes</i>	<i>Pàg. 136</i>
<i>Taula 5. Taula d'adherències</i>	<i>Pàg. 138</i>
<i>Taula 6. Taula valoració histològica</i>	<i>Pàg. 145</i>
<i>Taula 7. Taula leucòcits</i>	<i>Pàg. 149</i>
<i>Taula 8. Taula plaquetes</i>	<i>Pàg. 152</i>
<i>Taula 9. Taula PCR</i>	<i>Pàg. 155</i>
<i>Taula 10. Taula de proteïnes totals</i>	<i>Pàg. 158</i>
<i>Taula 11. Taula de temps quirúrgic</i>	<i>Pàg. 160</i>



## **11.4. Índex d'imatges**

Imatge 1. Dibuix d'anastomosis terminoterminal ileocòlica manual	Pàgina 40
Imatge 2. Dibuix d'anastomosis terminoterminal colorectal mecànica	Pàg. 41
Imatge 3. Dibuix d'anastomosis terminolateral ileocòlica manual	Pàg. 41
Imatge 4. Dibuix d'anastomosi terminolateral ileocòlica mecànica	Pàg. 42
Imatge 5. Dibuix d'anastomosi laterolateral ileocòlica manual	Pàg. 42
Imatge 6. Dibuix d'anastomosi laterolateral colòcòlica mecànica	Pàg. 43
Imatge 7. Grapadora lineal amb tall	Pàg. 51
Imatge 8. Grapadora lineal sense tall	Pàg. 51
Imatge 9. Grapadora circular	Pàg. 51
Imatge 10. Envàs i vial de Glubran®2	Pàg. 77
Imatge 11. Aplicadors de Glubran®2	Pàg. 77
Imatge 12. Rata Wistar	Pàg. 100
Imatge 13. Rata en gàbia individual	Pàg. 100
Imatge 14. Sala de quiròfan de l'estabulari	Pàg. 102
Imatge 15. Espai i material de quiròfan	Pàg. 102
Imatge 16. Introducció de la mostra a tub EDTA	Pàg. 104
Imatge 17. Introducció de mostra a tub Eppendorf	Pàg. 105
Imatge 18. Exterior de la centrifugadora de l'estabulari	Pàg. 105
Imatge 19. Part interior centrifugadora de l'estabulari	Pàg. 106
Imatge 20. Aspiració de plasma	Pàg. 106
Imatge 21. Sistema d'anestèsia	Pàg. 107
Imatge 22. Vaporitzador calibrat	Pàg. 107
Imatge 23. Rata en el moment de la inducció a la càmera anestèsica	Pàg. 108
Imatge 24. Posició de la rata i sistema de manteniment anestèsic	Pàg. 108
Imatge 25. Preparació de laparotomia mitja de 4 cm de longitud	Pàg. 109
Imatge 26. Extracció basal de la vena cava	Pàg. 109
Imatge 27. Preparació de la zona de colotomia	Pàg. 110
Imatge 28. Colotomia d'1 cm	Pàg. 110
Imatge 29. Aplicació del Glubran®2 sobre la colotomia	Pàg. 111
Imatge 30. Sutura amb Glubran®2 i punt de referència	Pàg. 111

Imatge 31. Sutura manual de la colotomia	Pàg. 112
Imatge 32. Rata després del tancament de la paret abdominal	Pàg. 112
Imatge 33. Extracció de sang perifèrica	Pàg. 114
Imatge 34. Valoració d'adherències	Pàg. 114
Imatge 35. Secció de la sutura manual	Pàg. 115
Imatge 36. Biòpsia hepàtica	Pàg. 115
Imatge 37. Biòpsia renal	Pàg. 116
Imatge 38. Preparació per a la realització de l'estudi de pressions	Pàg. 118
Imatge 39. Introducció de sèrum a sutura de Glubran®2 ocluïda en ambdós extrems per mosquits	Pàg. 119
Imatge 40. Pressió suportada per la sutura manual de la rata D abans de presentar fuga del sèrum	Pàg. 120
Imatge 41. Pressió suportada per la sutura de la rata B abans de presentar fuga	Pàg. 120
Imatge 42. Rata 1. Quistificació perifèrica a material extern	Pàg. 139
Imatge 43. Rata 1. Augment de cel·lularitat a expenses de limfòcits i polimorfonuclears	Pàg. 140
Imatge 44. Rata 14. Còlon indemne amb lleu congestió vascular	Pàg. 140
Imatge 45. Rata 24. Ronyó amb dilatació i congestió vascular, túbuls renals dilatats i glomèruls congestius	Pàg. 141
Imatge 46. Fetge amb dilatació vascular, d'espais porta i intersticial, sense inflamació	Pàg. 141
Imatge 47. Gastrostomia en rata unida amb cianocrilat	Pàg. 182
Imatge 48. Aplicació de cianocrilat en gastrostomia realitzada en porc	Pàg. 182

# **12.REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**





## **12. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**

1. Serrano A. Historia de la cirugía laparoscópica. [Internet]. 2007 [consulta el 15 de desembre de 2013]. Disponible a: <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir01-07/01-07-05.htm>
2. Escalona R. Hitos históricos de la cirugía colónica en Venezuela. Revista Sociedad Venezolana de Cirugía. 2008;61(4):186-193.
3. Martinez Dubois S. Historia de la cirugía. Dins: Martinez Dubois S. Cirugía. Bases del conocimiento quirúrgico y apoyo en trauma. 5ª edición. México: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2013. p. 1-21.
4. Moore, K. L. Aparato digestivo. Embriología Clínica( p. 212). España: Elsevier. 2008.
5. T.W. Sadler. Aparato digestivo. Dins: Langman Embriología médica. 8ª edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 262-293.
6. Neves JM, Habr-Gama A. Anatomy and Embriology of the Colon, Rectum and Anus. Dins: David E. Beck, Patricia L. Roberts, John L. Rombeau, Michael J. Stamos, Steven D. Wexner. The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery. New York: Springer; 2009. p. 1-29.
7. Quiroz, F. Intestinos. Tratado de Anatomía Humana. México D.F.: Porrúa. 1977. pp. 161-162.
8. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8ª edición. Elsevier Saunders.
9. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM, Rombeau J. Colon y recto. Dins: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirugía. 18ª Edición. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2009. p. 1348-1432.

10. Medina Chávez J.L. *Eficacia del nitroprusiato de sodio sobre la cicatrización de las anastomosis intestinales*. Tesis doctoral. Noviembre 2001. Universidad de Colima.
11. Gran Diccionari de la Llengua Catalana. 3<sup>a</sup> edició. Fundació Enciclopèdia Catalana, Barcelona. 1998.
12. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. 2<sup>a</sup> edició. Fundació Enciclopèdia Catalana, Barcelona. 2000.
13. Ramirez P. Resecciones colónicas. *Cirugía Digestiva*, F. Galindo. 2009; III-335, pag 1-28.
14. Moreno-Egea, A. Adhesivos tisulares sintéticos: lo que un cirujano de hernias y pared abdominal debe saber. *Revista Hispanoamericana de Hernia*. 2013; 1(3):117-127.
15. Vanholder R, Misotten A, Roels H, Matton G. Cyanocrylate tissue adhesive for closing skin wounds: A double-blind randomized comparison with sutures. *Biomaterials* 1993; 14:737-742.
16. Amiel GE, Sukhotnik I, Kawar B, Silpovich L. Use of N-butyl-cyanocrylate in elective surgical incisions. Longterm outcomes. *J Am Coll Surg*. 1999;189:21-25.
17. Nowobilski W, Dobosz M, Wojciechowicz T, Mionskowska L. Lichtenstein inguinal hernioplasty using butyl-2-cyanocrylate versus suture. Preliminary experience of a prospective randomized trial. *Surg Res* 2004; 36:367-70.
18. Farouk R, Drew PJ, Qureshi A, Roberts AC, Duthie GS, Monson JRT. Preliminary experience with butyl-2-cyanocrylate adhesive in tension-free inguinal hernia repair. *Br. J. Surg* 1996;83:1100.
19. Paajanen H, Kössi J, Silvasti S, Hulmi T, Hakala T. Randomized clinical trial of tissue glue versus absorbable sutures for mesh fixation in local anaesthetic hernia repair. *Br. J. Surg*, 2011;98:1245-51.

20. Shen YM, Sun WB, Chen J, Liu SJ, Wang MG. NBCA medical adhesive (n-butyl-2 cyanocrylate) versus suture for patch fixation in Lichtenstein inguinal herniorrhaphy: a randomized controlled trial. *Surgery*. 2012; 151:550-5.
21. Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butylcyanocrylate: long-term biocompatibility in over 1300 mesh fixations. *Hernia*. 2012; 16:153-62.
22. Jourdan IC, Bailey ME. Initial experience with the use of N-butyl-cyanocrylate glue for the fixation of polypropylene mesh in laparoscopic hernia repair. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:291-300.
23. Palmieri B, Gozzi G, Palimieri G, Marzona L. Studio sperimentale sull'applicazione di reti sintetiche in corso di grandi sventratimenti addominali. *Minerva Chir*, 1999;54:537-43.
24. Losi P, Burchielli S, Spiller D. Cyanocrylate surgical glue as an alternative to suture threads for mesh fixation in hernia repair. *J Surg Res*. 2010;163:e53-58.
25. Dilege E, Deveci U, Erbil Y. N-butyl-cyanocrylate versus conventional suturing for fixation of meshes in a incisional hernia model. *J Invest Surg* 2010;23:262-266.
26. Konstantinos A. Vakalopoulos, Freek Daams, Tissue adhesive in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J of Surg Res* 2013;180:290-300.
27. Bae Kb, Kim SH. Cyanocrylate for colonic anastomosis; it is safe?. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:601.
28. Bubrick MP, Corman ML, Cahill CJ, Hardy TG, Jr, Nance FC, Shatney CH. Prospective, randomized trial of the biofragmentable anastomosis ring. *American Journal of Surgery* 1991;161:136-143.

29. Morks AN, Havenga K, Ploeg RJ. Can intraluminal devices prevent or reduce colorectal anastomotic leakage: a review. *World J Gastroenterol*. 2011 Oct 28; 17(40): 4461-9.
30. Parodi F, Idrovo M. Anastomosis y suturas gastrointestinales. En: Sánchez J, director editor. *Libro Texto de Cirugía*. Seclap; 2002.
31. Zbar AP, Nir Y, Weizman A, Rabau M, Senagore A. Compression anastomoses in colorectal surgery: a review. *Tech Coloproctol*. 2012 Jun;16(3):187-99.
32. Oida T, Kawasaki A, Mimatsu K, Kano H, Kuboi Y, Fukino N, Kida K, Amano S. Sutureless compression anastomosis with a biofragmentable anastomosis ring. *Hepatogastroenterology*. 2011 Sep-Oct;58(110-111):1445-9.
33. Kim SH, Choi HJ, Park KJ, Kim JM, Kim KH, Kim MC, Kim YH, Cho SH, Jung GJ. Sutureless intestinal anastomosis with the biofragmentable anastomosis ring: experience of 632 anastomoses in a single institute. *Dis Colon Rectum*. 2005 Nov;48(11):2127-32.
34. Ragni F, Braga M, Balzano R, Piccini I, Pezzola D, Pinelli D, Pasini M, Roncali S, Ghedi M, Damiani E. [Intestinal anastomosis with biodegradable ring]. *Minerva Chir*. 1996 Nov;51(11):925-31. Italian.
35. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomosis. *J am Coll Surg* 1997;184(4):364-372.
36. Polat C, Arikan Y, Vatansev C, Akbulut G et al. The effects of increased intra-abdominal pressure on colonic anastomoses. *Surg Endosc* 2002;1314-1319.
37. Eelco J Veen, Steenbruggen J, Roukema J A. Classifying Surgical Complications. *Arch. Surg*. 2005;140:1078-1083.
38. Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl*. 1991;(566): 1-51.

39. Eyskens E. Viscerosynthesis: the realization of an old dream. A look at the 150-year development of surgical suture techniques. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 1990;52(5):387-410; discussion 411-2.
40. Ho YH, Ashour MA. Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 7;16(13):1610-21.
41. Martínez-Ramos J, Escrig J, Miralles JM, Rivadulla I, Daroca JM, Salvador Sanchís JL. Influence of surgeon specialization upon the results of colon cancer surgery. Usefulness of propensity scores. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008; 100(7):387-392.
42. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery* 2002;132(4):663-70; discussion 670-2.
43. Bilimoria KY, Phillips JD, Rock CE, Hayman A, Prystowsky JB, Bentrem DJ. Effect of surgeon training, specialization, and experience on outcomes for cancer surgery: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1799-808.
44. Picardi N. History of mechanical sutures in digestive system surgery. *Ann Ital Chir*. 2002; 73(1):1-10.
45. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, et al. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001;88:1157-68.
46. Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Arnone E, Romeo M, Modica G. Mechanical versus manual anastomoses in colorectal surgery. Personal experience. *G Chir*. 2008 Nov-Dec; 29(11-12):505-10.

47. Anwar S, Huges S, Eadie AJ, Scott NA. Anastomotic technique and survival after right hemicolectomy for colorectal cancer. *Surgeon Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh & Ireland*. 2004;2(5):277-80.
48. Golub R, Golub RW, Cantu R, et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomosis. *J Am Coll Surg*. 1997;184:364–372.
49. Hyman N, Manchester T L, Osler T, Burns B, Cataldo P A. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis. *Annals of Surgery* 2007; 245(2):254-258.
50. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg* 2006;199:435.
51. Choy P, Bissett I, Docherty JG, Parry BR, Merrie A. Métodos con grapas versus métodos de sutura manual para las anastomosis ileocólicas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford.
52. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's Disease. *Digestive Surgery* 2000;17:493-496.
53. NasirKhan M U, Abir F, Longo W, Lozol R. Anastomotic disruption alter large bowel resection. *World Journal of Gatsroenterology* 2006; 12(16):1497-1504.
54. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colo-rectal cancer. *Br J Surg*. 2005;92:1150–1154.
55. Nandakumar G, Stein SL, Michelassi F. Anastomoses of the lower gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:709.
56. Ficha técnica GLUBRAN®2 CE 0373. Cola quirúrgica-REF. G-NB-2

57. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippini F, Barsanti LA. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials* 2001; 22:59-66.
58. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA, Moir PJ. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med* 1995; 13: 581-585.
59. Henderson A M, Stephenson M. 3-methoxybutylcyanoacrylate: evaluation of biocompatibility and bioresorption: *Biomaterials*, 1982; 13-15:1077-1084.
60. Tseng Y C, Tabata Y. In vitro toxicity test of 2-cyanoacrylate polymers by cell culture method. *J. Biomed Mat. Res.*, 1990; 24:1355-1367.
61. Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical application of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg.* 2007; 77:209-213.
62. Esposito C. L'utilisation d'une nouvelle colle chirurgicale en chirurgie laparoscopique: quels avantages?. *Le journal de Cecho-Chirurgie* 1997; 23:66-68.
63. Esposito C , Damiano R, Settimim A, De Marco M, Maglio P, Centonze A. Experience with the use of tissue adhesives in peditaric endoscopy surgery. *Surgical Endoscopy* 2004; 18:290-292.
64. Mutignani M, Tringali A, Khodadadian E, Petruzzello L, Spada C, Spera G, Familiari P, Costamagna G. External pancreatic fistulas resistant to conventional endoscopic therapy: endoscopic closure with N-butyl-2-cyanoacrylate (Glubran®2). *Endoscopy* 2004; 36: 738-742.
65. Bataglia G, Morbin T, Patarnello E, Carta A, Coppa F, Ancona A. Diagnostic et traitement endoscopique des varices gastriques. *Acta Endoscopica* 1999; 29 (2):97-107.

66. Estrategía en Cancer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. 2006.
67. Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portalhypertension still a therapeutic challenge. *Endoscopy* 2001; 33(2):126-139.
68. Brosolo P, Avancini I, Bartaglia G, Benedetti G, Ederle A, Grasso G, Minelli L, de Pretis G. Effectiveness of a new cyanoacrylate (Glubran2) for the treatment of bleeding esophageal and gastric varices. U.O. di Gastroenterologia di Udine, Trento, Pordenone, Ulss 20 Verona, OspBorromeo-Milano, Cl. Chir. Univ. Padova, End. Dig. Chir-Brescia.
69. Seewald S, Ponnudurai S, Jäckle S, Thonke F, Soehendra N. Traitement endoscopique de l'hémorragie par rupture de varices. *Acta Endoscopica*. Volume 30- 2000; N° 5: 511-515.
70. Ryu SH, Moon JS, Kim I, Kim YS, Lee JH. Endoscopic injection sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate in a patient with massive rectal variceal bleeding: a case report. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62: 632-635.
71. Barillari P, Basso L, Larcinese A, Gozzo P, Indinnimeo M. Cyanoacrylate in the treatment of ano-rectal fistulas. *International Journal Colorectal Disease* 2006.
72. Bertleff MJOE, Liem RSB, Bartels HL, Robinson PH, Van der Weff JFA, Bonjer H J , Lange JF. The "stamp method": a new treatment for perforated peptic ulcer? *Surgical Endoscopy* 2006; 20: 791-793.
73. Helbling C, Schlumpf R. Stureless Lichtenstein: First results of a prospective randomised clinical trial. *Hernia* 2003; 7:80-84.
74. Rotondano G, Viola M, Orsini L, Cipolletta F, Bianco MA, Garofano ML, Cipolletta L. Uncommon cause of early postoperative colonic fistula successfully treated with endoscopic acrylate glue injection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67 (1):183-186.



75. Stumpf M, Junge K, Rosch R, Krones C, Klinge U, Schumpelick V. Suture-free small bowel anastomosis using collagen fleece covers with fibrin glue in pigs. *Journal of Investigative Surgery* 2009; 22:138-147.
76. Elizondo-Hinojosa JL, López-Gutiérrez J, Jáuregui AJ, Luna K, Poblano M, Yáñez-López J, Pérez R. Estudio piloto experimental para la prevención de adherencias con estreptocinasa en roedores. *Cirujano General* 2004; 26: 93-96.
77. Bolant B, Calvo MA, Bermúdez, Cejalvo D, Gimeno L, Gimeno O, Lloris JM. *Hematología y Bioquímica Clínica de la Rata. Parte 1. Research In Surgery* 1989; 3: 29-36.
78. Diaz Padilla N, Bleeker Wim K, Lubbers Y, M Rigter G M, Van Mierlo G J, Daha M R and Hack C E. Rat C-reactive protein activates the autologous complement system. *Immunology*. Aug 2003; 109(4): 564–571.
79. Bolant B, Calvo MA, Bermúdez, Cejalvo D, Gimeno L, Gimeno O, Lloris JM. *Hematología y Bioquímica Clínica de la Rata. Parte 2. Research In Surgery* 1990, 4: 12-20.
80. ISO 10993-6:2007(E). Annex E (informative). Examples of evaluation of local biological effects after implantation. 17-18.
82. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, Betsis D. Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study. *Tech Coloproctol* 2002; 6:143-146.
83. Sweeney T, Rayan S, Warren H, Rattner D. Intestinal anastomoses detected with a photopolymerized hydrogel. *Surgery* 2002; 131(2):185-189.
84. Farías OA, Orozco A, Portilla E, Leal CA, Ruiz IE, González A. Presión de estallamiento en anastomosis de colon normal e isquémico en ratas, con adhesivos tisulares biológicos y sintéticos. *Cirugía y Cirujanos* 2005; 73(1):31-42.

85. Ferreira Baeza JA, Campos ACL, Vasconcelos PRL, Nicareta JR, Ribeiro ER, Sebastião APM, Urdiales AIA, Moreira M, Borges AM. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de anastomose colônica em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cir Bras.* [periódico na internet] 2006;21 Supl 3:16-25.
86. De Aguilar-Nascimento JE, Da Silva LRF, Teixeira RL, De Oliveira AF. Deflazacort e cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46(3): 218-23.
87. De Abreu JM, Cardozo, AE. Línea de sutura de anastomosis intestinales: efecto de la presión ejercida por el volumen intraluminal durante el tránsito intestinal normal. Implicaciones clínicas. VITAE Academia Biomédica Digital. Universidad Central de Venezuela. N° 52. 2012.
88. Martens WC, Hendriks TH. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991; 32: 1482-1487.
89. Cebala GD, Ceriati F, Ceriati E, Vecchioli A, Nori S. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in high-risk intestinal anastomoses. *Surgery Today* 1995; 25(12):1069-1072.
90. Elemen L, Sarimurat N, Ayik B, Aydin S, Uzun H. Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative?. *J Invest Surg* 2001; 14(1): 9-13.
91. Weiss M, Haj M. Gastrointestinal anastomosis with histoacryl glue in rats. *ColoRectum* 1976; (3): 245-9.
92. Sánchez Ortega JM. Técnica quirúrgica e infección. Dins: Caínzos M. Infecciones Quirúrgicas. Factores de riesgo y costo. España: Edita: Ministerio de Sanidad y Consumo. Imprenta Universitaria; 2000. p. 177-195.
93. Gennaro AR, Moreira CA. Nosuture colonic anastomosis. *Tech Coloproctol* 2002; 6(3): 143-6.

94. Gómez JM, Luna-Martínez J, Soto BA, Hernández M del C. Valoración de la cicatrización temprana en anastomosis intestinales con uso de adhesivo tisular (n-butil-2-octilcianocrilato) versus técnica convencional. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2009;7(3):137-142.
95. Tebala GD, Ceriati F, Miani N, Nori S, Piantelli M, Ceriati E, Cotroneo A. Polymeric glues in intestinal surgery.
96. Farello GA, Cerofolini A, Bergamaschi G, Rebonato A, Chiappetta A, Ferrai C, Baldassarre G. Reparation of inguinal hernia trough laparoscopy with a sole preperitoneal patch.
97. Farello FA. Use of the biological glue GLUBRAN in Surgery. *UISSN* 4.
98. Huseyin AK, Omer FE, Namik O, Nurper OF. Effect of N-butyl-2-cyanocrylate on high-risk colonic anastomoses.
99. Soares C, De Souza C. The use of 2-octyl cyanoacrylate in colonic anastomosis: experimental study in wistar rats. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2010; 37(2): 135-142.
100. Nursal TZ, Anarat R, Bircan S, Yildirim S, Tarim A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanocrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg* 2004;187:28.
101. Irkorucu O, Ucan BH, Cakmak GK, et al. Effect of 2-octyl-cyanocrylate on ischemic anastomosis of the left colon. *J Invest Surg* 2009;22:188.
102. Veen EJ, Steenbruggen J, Roukema JA. Classifying Surgical Complications. *Archives Surgery* 2005; 140: 1078-1084.
103. Callahan M, Christos P, Gold H, Mushlin A, Daly J. Influence of Surgical Subspecialty Training on In-Hospital Mortality for Gastrectomy and Colectomy Patients.

104. Bannura G, Cumsille M, Barrera A. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: análisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. *Revista Chilena de Cirugía*. 2006; 58; 341-346.
105. Del Moral P. Protocolo de investigación: Evaluación del adhesivo Pebisut en anastomosis duodenales en especies caninas. Tutores: Rodríguez E; Cueto J. Universidad Anáhuac Norte
106. Callahan M, Christos P, Gold H, Mushlin A, Daly J. Influence of Surgical Subspecialty Training on In-Hospital Mortality for Gastrectomy and Colectomy Patients.
107. Editor: Salvador Lledó Matoses. *Cirugía colorrectal. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 2. Sección de Coloproctología. Arán Ediciones. S. A. España. 2000
108. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Colon, recto y ano. Dins; Schwartz S., Spencer S., Galloway D.F. *Principios de Cirugía*. Vol. II. 7ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 1349-1473.
109. Soares Júnior C, De Souza C. Uso de 2-octil cianoacrilato em anastomose colônica: estudo experimental em ratos wistar. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2010; 37(2):135-142
110. Sliker JC, Vakalopoulos KA, Komen NA, Jeekel J, Lange JF. Prevention of leakage by sealing colon anastomosis: experimental study in a mouse model. *J Surg Res*. 2013 Oct;184(2):819-24.
111. Jiménez-Chavarría E, Noyola-Villalobos H. Adhesivo tisular 2-octil cianocrilato en hepatoyeyuno anastomosis por lesiones de vía biliar. *Rev Sanid Milit Mex* 2010; 64(5) Sep-Oct: 233-237.
112. Paral J, Lochman P, Blazej S, Pavlik M. Glued versus stapled anastomosis of the colon: An experimental study to determine comparative resistance to intraluminal pressure. *Asian J Surg*. 2014 Mar 27.

113. Sánchez De Pedro F. Anastomosis colorrectal facilitada mediante empleo de dispositivo de sellado tisular. Estudio comparativo en animal de experimentación. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid 2012.

