



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**Determinación de la efectividad de los sellantes
quirúrgicos en la mejora de la resistencia de las
suturas de la vía biliar. Estudio en un modelo
experimental animal.**

TESIS DOCTORAL

José Antonio González López

DIRECTOR

Prof. Dr. Vicenç Artigas Raventós

Prof. Dr. Manel Trias i Folch

BARCELONA, 2015

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de un gran número de personas a las que quisiera expresar mi más profundo agradecimiento:

A mi familia que ha prescindido de mi presencia para que pueda llevarlo a cabo sin ninguna queja. Colaborando siempre que ha sido necesario.

Al personal del estabulario, especialmente a Antonia, Luís, Margarita y a Eli por su inestimable e imprescindible ayuda.

A los compañeros adjuntos y residentes que han colaborado en las intervenciones de los animales y su cuidado.

A la Dra. Sonia Fernandez Ananín por su ayuda con el estudio anatomopatológico de las muestras.

A la Dra Virginia Pomar por su colaboración, apoyo y guía en el proceso de terminar este trabajo.

A las enfermeras que con su ayuda me han permitido conseguir el material y el apoyo necesario para realizar este trabajo, en especial a Rosa, Maribel, Miriam, Montse y Nuria.

Al **Dr. Artigas** y al **Dr. Trias** por su guía y colaboración en la preparación y realización de este trabajo.

En definitiva a todos los que de una forma u otra me han ayudado en estos años.

Gracias.

Abreviaturas

cm	Centímetros
mm	Milímetros
gr	Gramos
dl	Decilitros
LC	Lóbulo caudado
LLD	Lóbulo lateral derecho
LCS	Lóbulo caudado superior
LCI	Lóbulo caudado inferior
LLDI	Lóbulo lateral derecho inferior
LLDS	Lóbulo lateral derecho superior
LMD	Lóbulo medio derecho
PC	Proceso caudado
AHP	Arteria hepática propia
mg	Miligramos
Kg	Kilogramos
Cm ³	Centímetro cúbico
ml	Mililitro
h	Hora

MmHg Milímetros de Mercurio

G Gaugh

CV Coeficiente de variación

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Modelo en barro de un hígado de oveja (Babilonia 2000 a. de C.) que se empleaba para enseñar el arte de la adivinación a través de la hepatoscopia.

Figura 2: Clasificación de las lesiones yatrogénicas de la vía biliar por Bismuth-Corlette.

Figura 3: Clasificación de las lesiones yatrogénicas de la vía biliar por Strasberg.

Figura 4: Anastomosis término-terminal de la vía biliar.

Figura 5: Anastomosis término-lateral hepático-yeyunal.

Figura 6: Esquema de distribución de los lóbulos hepáticos y la vía biliar de la rata.

Figura 7: Exposición del hilio hepático.

Figura 8: Disección del colédoco para su sección.

Figura 9: Sutura término-terminal del colédoco con Ethilon 9/0

Figuras 10, 11 y 12: Colocación de esponja de fibrina y trombina protegiendo la anastomosis.

Figura 13: Protección de la sutura con Gel de proteína sellante y trombina.

Figura 14: Pieza de hepatectomía con colédoco y duodeno en bloque preparada para la determinación de la presión.

Figuras 15 y 16: Bomba de presión variable y montaje de la pieza quirúrgica para las mediciones.

Figura 17: Curva de mediciones de presión utilizando una bomba de jeringa de presión variable Alaris.

Figura 18: Detalle de pieza de resección con colédoco para su medición.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Series de estudios sobre complicaciones biliares postoperatorias.

Tabla 2: Diámetro preoperatorio.

Tabla 3: Peso pre y postoperatorio.

Tabla 4: Diámetro de las anastomosis a los 5 días postoperatorios.

Tabla 5: Presiones máximas intraluminales soportadas.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Solución de fibrina y trombina

Anexo 2: Esponja de fibrinógeno y trombina

Anexo 3: Sellante de cianoacrilato (2-octyl cyanoacrylate (2-OCA) and butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA))

ÍNDICE

1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.....	17
2. INTRODUCCIÓN.....	19
3. FUNDAMENTOS.....	21
3.1 Anastomosis biliares.....	21
3.2 Historia.....	23
3.3 Fisiopatología.....	27
3.3.1 Lesión de vía biliar.....	27
3.3.2 Fístula biliar.....	33
3.3.3 Peritonitis biliar.....	34
3.4 Técnicas de reconstrucción biliar.....	36
3.4.1 Anastomosis bilio-biliares.....	36
3.4.2 Anastomosis bilio-digestivas.....	38
3.5 Métodos de estudio de la resistencia de las suturas.....	41
3.5.1 Animal de experimentación.	
Anatomía de la vía biliar de la rata.....	41
3.5.2 Medición de la resistencia de las suturas.....	43
3.5.2.1 Medición de la tensión.....	43

3.5.2.2	Medición de la resistencia a la presión intraluminal.....	44
3.6	Tipos de sellantes quirúrgicos.....	45
4.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	49
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
5.1	Técnica quirúrgica experimental.....	51
5.1.1	Animal de experimentación y estabulario.....	51
5.1.2	Anestesia y técnica quirúrgica.....	52
5.1.2.1	Anestesia.....	52
5.1.2.2	Técnica de anastomosis biliar.....	53
5.1.2.3	Control postoperatorio.....	59
5.1.3	Mediciones.....	61
5.1.3.1	Medición de la presión máxima.....	61
5.1.3.2	Medición del diámetro de la anastomosis.....	65
5.1.4	Obtención de muestras.....	67
5.1.4.1	Análisis anatomopatológico.....	68
5.2	Análisis estadístico.....	69
6.	RESULTADOS.....	71

6.1 Animal de experimentación.....	71
6.1.1 Homogeneidad de los grupos.....	71
6.1.2 Estudio necrópsico.....	72
6.1.3 Parámetros clínicos.....	72
6.1.4 Estudio histológico.....	77
6.1.4.1 Medición de diámetro de la anastomosis.....	77
6.1.5 Medición de la resistencia a la presión intraluminal (Bursting Pressure).....	79
7. DISCUSIÓN.....	81
7.1 Diámetro preoperatoria de la vía biliar.....	81
7.2 Alteraciones clínicas postoperatorias.....	81
7.3 Diferencias en la resistencia al aumento de presión y diferencias en la presencia de inflamación.....	82
7.4 Diferencias en el diámetro de la anastomosis.....	83
7.5 Líneas futuras de investigación.....	83
8. CONCLUSIONES.....	87

9. BIBLIOGRAFÍA.....89

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Una de las complicaciones más frecuentes en la cirugía sobre los conductos biliares es la fuga de contenido biliar. Su presencia tiene una gran trascendencia para el paciente por múltiples motivos. Por un lado aumenta el riesgo de reintervención con la morbi-mortalidad acompañante y por otro alarga la estancia hospitalaria por la probable aparición de complicaciones sépticas intraabdominales asociadas, pudiendo provocar incluso la muerte de los pacientes.

En las series publicadas, se han reportado incidencias de entre el 3 y el 27% según se trate de cirugía programada sobre la vía biliar únicamente, anastomosis bilio-digestivas de reconstrucción tras resección de procesos malignos o benignos (principalmente yatrogenia) o series de trasplantes hepáticos¹⁻⁶ (Tabla 1).

TABLA 1. Morbimortalidad en resecciones hepáticas

Autores (fecha de publicación)	Número	Absceso (%)	Fistula biliar (%)	Insuficiencia hepática (%)	Hemorragia (%)	Trombosis portal (%)	Mortalidad (%)
Doci R et al ³ (1995)	208	6	5	1	2	0	2,4
Takenaka K et al ⁵ (1996)	280	7	5	4	4	0	2
Fong Y et al ⁴ (1997)	133	3	4	3	1	0	5
Brancaisano R et al ¹ (1998)	200	15	7	7	3	1	5
Cohnert T et al ² (1998)	244	6	3	4,5	1,6	0	4,1
Torzilli G et al ⁶ (1998)	107	(?)	6,5	1	0	(?)	0
Wu C et al ⁷ (1999)	260	2,7	4,6	1,1	0,7	0	1,9
Belghiti J et al ⁸ (2000)	478	7	(?)	1,2	2	0	1
Nuestra serie	134	6	3	1,5	0	0	3

Tabla 1: Series de estudios sobre complicaciones biliares postoperatorias.

La mayoría de los estudios publicados sobre el tema, valoraron diferentes factores de riesgo para predecir la aparición de la fuga biliar y tratar de disminuir su incidencia. La edad, el performance status del paciente, la presencia de sepsis local o general en el momento de la cirugía, la cantidad de pérdidas hemáticas,... Entre otros muchos factores se han demostrado como

predictores de la aparición de fístulas pero es difícil actuar sobre ellos. En cualquier caso, las series publicadas son difícilmente comparables por los diferentes factores dependientes de los mismos y de la técnica quirúrgica realizada.⁷⁻¹⁰

El motivo de este trabajo es, por un lado, comprobar si los materiales sellantes, añadidos a la sutura biliar clásica, mejoran los resultados en lo que respecta a la aparición de fístulas y por otro si aumentan la resistencia de la sutura resultante a cambios de presión intraluminal, sin provocar alteraciones en su diámetro secundarias al proceso inflamatorio asociado a su aplicación. Para ello, la mejor opción es un estudio experimental controlado manteniendo las mismas características para los sujetos de estudio y para la técnica quirúrgica.

2. INTRODUCCIÓN

La presencia de fuga biliar tras la cirugía sobre la vía biliar se detecta habitualmente antes del quinto día postoperatorio. En las series publicadas, su presentación depende de la presencia o no de drenajes abdominales normofuncionantes y va desde una fístula biliar a través de los mismos hasta un cuadro de peritonitis biliar o absceso intraabdominal. Algunos autores han demostrado que la utilización de drenajes no modifica la morbimortalidad de estos pacientes. Por ese motivo, en el presente estudio no se considera la colocación de drenaje y se valorará la sutura biliar al quinto día postoperatorio. Este es el momento a partir del cual se considera que las propiedades de cicatrización y resistencia de la sutura serán las definitivas.^{11,12}

Para evaluar de forma objetiva la mejora que los materiales sellantes pueden aportar a la sutura clásica, se han valorado diferentes posibilidades. El análisis anatomopatológico de la sutura es útil para valorar la presencia de tejido conectivo de nueva formación y la presencia de tejido inflamatorio o fibrosis que puedan interactuar con el buen funcionamiento del drenaje biliar. Sin embargo, esta valoración es difícilmente cuantificable de forma precisa para poder comparar los diferentes materiales usados.^{11,13}

Se ha valorado también la utilización de medidas de resistencia a la tensión de la sutura. Estas medidas están recogidas en numerosos trabajos como útiles para decidir qué suturas son mejores y se han probado en estudios sobre materiales sellantes. En nuestro estudio, consideramos que las anastomosis biliares reciben poco efecto del peristaltismo intestinal que son las que pueden evaluar mejor las resistencias a la tensión.

Para ello, hemos estudiado la posibilidad de utilizar la presión intraluminal en la sutura como medida objetiva de su resistencia. Algunos trabajos la han utilizado para buscar diferencias entre diferentes tipos de sutura intestinal con o sin refuerzos externos. Cabe destacar, que en las suturas biliares, la deficiencia en el vaciamiento del conducto biliar se traduce en un aumento de la presión intraluminal y esta es una de las causas de aparición de fístula.^{11,14} Al no utilizar ningún método descompresivo del conducto biliar como aconsejan algunos autores, creemos que la resistencia a la presión intraluminal sobre la sutura puede aportar información objetiva, cuantificable con precisión y útil para comparar las diferentes técnicas.

Finalmente comentaremos que otro de los problemas que se han asociado a los materiales de refuerzo para las suturas es la posibilidad de estenosis secundaria al proceso inflamatorio que provocan. Algunos autores han demostrado que los cianoacrilatos provocan una reacción inflamatoria seguida de una fibrosis que puede comprometer el diámetro del intestino en estudios experimentales.¹⁵ No ha sido demostrado en anastomosis biliares y por eso en nuestro estudio se medirán los diámetros de las anastomosis en el momento de la cirugía y en el momento de la necropsia de los animales.¹⁶

3. FUNDAMENTOS

3.1 ANASTOMOSIS BILIARES

Las anastomosis biliares se consideran entre las más conflictivas en lo que a cirugía abdominal se refiere. Las especiales características de la pared de los conductos biliares (grosor, vascularización,..) y su pequeño calibre en condiciones normales, hacen que la técnica de sutura de los mismos sea de gran dificultad.

La sutura de los conductos biliares sanos solo se realiza en dos circunstancias, la lesión yatrogénica o traumática y el trasplante hepático.

En el resto de situaciones, los conductos biliares presentan una pared anormalmente engrosada y de mayor calibre que el fisiológico, secundario a la obstrucción del tránsito biliar. Un conducto biliar principal sano en un adulto no suele sobrepasar los 0,5 cm de diámetro en su tercio medio. En caso de obstrucción de cualquier causa, este diámetro se puede incrementar hasta los 3 y más centímetros, La pared de la vía biliar sana no supera los 0.5 mm de grosor, encontrando grosores de más de 3 mm en casos de obstrucción crónica.¹⁷

3.2 HISTORIA

La primera descripción que se conoce de la vía biliar data de 2000 años antes de Cristo. En la antigua Babilonia ya conocían la existencia de la vesícula biliar, el colédoco y el canal cístico tal como muestra un molde en barro de hígado de oveja que se encuentra en el Museo Británico (Figura 1).



Figura 1: Modelo en barro de un hígado de oveja (Babilonia 2000 a. de C.) que se empleaba para enseñar el arte de la adivinación a través de la hepatoscopia.

Ya Galeno en el siglo II creía y enseñaba que el hígado era el órgano central de la vida vegetativa, el origen de las venas, el foco del calor animal y de los órganos formadores de sangre. Los desperdicios de la circulación fueron clasificados en bilis negra y bilis amarilla, y así, en el movimiento filosófico de la época, en los temperamentos se incluye el "bilioso", que aún tiene significado y representantes en nuestros días.

Para algunos investigadores la primera descripción de la enfermedad por cálculos biliares se remonta al siglo IV a. C. y corresponde a los últimos días en la vida de Alejandro el Grande, quien murió en el año 323 a. C. probablemente por las complicaciones de un episodio de colecistitis aguda o crónica agudizada.

Los primeros cálculos biliares descritos, los encontró Mateo Renaldo Colombo, en 1559, en la vía biliar de San Ignacio de Loyola quien aparentemente murió de sepsis biliar por coledocolitiasis con perforación de la vena porta por uno de ellos.

En 1673 Joenisius describió la primera colecisto-litotomía al extraer los cálculos de la vesícula a través de una fístula colecisto-cutánea que se formó tras el drenaje espontáneo de un absceso.

En 1743, Petit demostró que la vesícula podía ser aspirada si se creaban adherencias a la pared abdominal.

En 1833, Carré promovió la laparotomía para fijar la vesícula a la pared abdominal de forma tal que se pudiera practicar con éxito la colecistostomía.

Desde que en 1846 en Boston, se administró la primera anestesia de la historia, el dolor fue eliminado y el mayor obstáculo para la cirugía desapareció.

La primera colecistostomía electiva de la historia la realizó en 1867, John S. Bobbs, profesor de cirugía del Colegio Médico de Indiana. Curiosamente fue de manera incidental mientras operaba lo que creía era un quiste de ovario. La primera colecistectomía la practicó Kocher en 1878 por un empiema vesicular. William S. Halsted en 1881, realizó la primera operación sobre la vía biliar al incidir una masa abdominal a su madre que se encontraba séptica e icterica y liberar pus y cálculos biliares.

Carl Langebuch instauró la teoría de que la vesícula había que extirparla no porque tuviera cálculos sino porque estaba enferma. A sus 27 años había sido nombrado Director del Hospital San Lázaro de Berlín y desarrolló la técnica de la colecistectomía después de varios años de disección en cadáveres. En 1882, Langenbuch realizó la primera colecistectomía en un hombre de 43 años que había sufrido durante 16 años de cólico biliar. La controversia sólo empezaba. En 1889 Knowsley Thorton practicó la primera coledocotomía con éxito en Londres y un año más tarde, en 1890 por Ludwig G. Courvoisier en Riehen. En 1894, la primera colecistectomía con exploración de vías biliares la efectuó Ludwig Rehn en Edimburgo. Kehr, en los primeros años de 1900, diseñó el tubo en T de caucho, aceptado como drenaje de la vía biliar después de la exploración. Bakes introduce en 1893 los dilatadores de la papila de Vater. La colecistografía fue descubierta por Graham y Cole en 1924. Fue Mirizzi en Córdoba, Argentina, en 1931, quien describió por primera vez la colangiografía intraoperatoria a través de la inyección de lipiodol durante la cirugía y a través de una sonda transcística o el tubo en T. En 1960 Rodolfo Mazzarielo, en Argentina, informó de la extracción exitosa de cálculos a través del tracto del tubo en T, utilizando unos fórceps especialmente diseñados. En 1985, Erich Mühe, en Alemania, practica la primera colecistectomía laparoscópica, 103 años después de que su coetáneo Carl Johann Augustus Langenbuch, practicara la primera colecistectomía abierta. ^{12,18-21}

3.3 FISIOPATOLOGÍA

3.3.1 LESIÓN DE LA VÍA BILIAR

El mecanismo de sección de la vía biliar que requiera una reconstrucción termino-terminal bilio-biliar más frecuente es el yatrogénico seguido del traumático. El aumento de colecistectomías en el mundo civilizado ha sido exponencial en los últimos años, y especialmente la técnica laparoscópica, con la consecuente necesidad de una curva de aprendizaje.²²

La segunda causa de necesidad de anastomosis sobre vía biliar de calibre normal es el implante de un hígado de donante.²³⁻²⁶ Este hecho es de vital importancia a la hora de plantear la reparación de esta sección de la vía biliar sea o no programada. En el caso de los pacientes sometidos a trasplante hepático se añaden factores que no son correspondientes con el presente estudio como son la inmunosupresión asociada al tratamiento anti rechazo y la enfermedad hepática que ha motivado el trasplante.

Nos centraremos entonces en la yatrogenia como causa de sección de la vía biliar principal. Esta situación es evidentemente accidental. Sucede en pacientes habitualmente sanos excepto por presentar colelitiasis que suele ser la indicación principal de colecistectomía.²⁷

El mecanismo más habitual es la confusión del conducto hepático común con el conducto cístico y su sección. La lesión puede clasificarse según la zona anatómica donde ha sucedido y el conducto biliar que queda tras la misma. Se han establecido múltiples clasificaciones, la pionera fue la de Bismuth-Corlette, que se estableció antes de la era de la laparoscopia²⁸ (Figura 2).

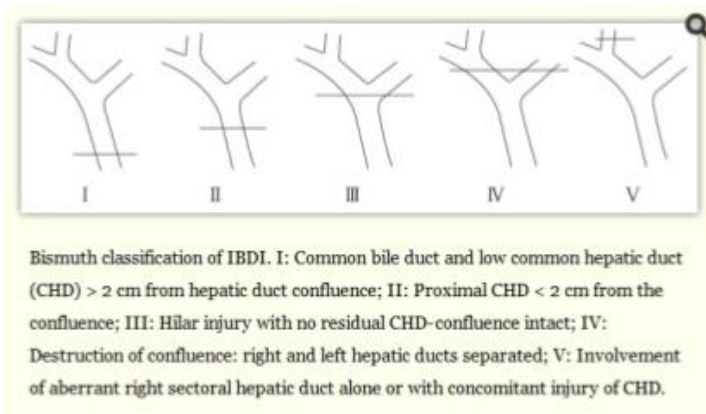


Figura 2: clasificación de las lesiones iatrogénicas de la vía biliar por Bismuth-Corlette.

Según el nivel anatómico de la lesión se establece una clasificación asociada a una técnica de reconstrucción.

- a) CON PÉRDIDA DE SUBSTANCIA DISTAL Y SEGMENTO PROXIMAL MAYOR DE 2,0 CM (Bismuth 1). Si la sutura no puede hacerse sin tensión, debe derivarse al duodeno o al yeyuno en forma de Y de Roux, espatulando la vía biliar con el objeto de lograr una derivación amplia. Si ésta es mayor de 1,5 cm no se requiere tutor. La derivación al duodeno tiene la ventaja de que puede evaluarse fácilmente con endoscopia y, por éste método, hacer dilataciones o colocar tutores definitivos. La anastomosis de Roux-en-Y permite menor tensión en la sutura y menos riesgos de complicaciones. El extremo de la Y de Roux se debe dejar en ubicación subcutánea, para, en caso de producirse estenosis, acceder al asa y por medio de endoscopios dilatar o colocar tutores definitivos. En estos casos las anastomosis no requieren de tubo en U o sin fin.

- b) LESIONES PARCIALES. Cuando no resulta afectada toda la circunferencia del colédoco puede hacerse una plastia. Si existe un remanente del canal cístico, o si la herida fue por trauma corto punzante o de bala y existe la vesícula, se puede colocar un parche vascularizado con cualquiera de estas estructuras. Se deja un tubo en T de Kehr, el cual se saca por la parte inferior y se mantiene durante unos tres meses. Se retira previa colangiografía a través del tubo.
- c) LESIONES DE HEPÁTICO COMÚN CON MUÑÓN MENOR DE 2,0 CM (Bismuth 2). En estos casos no es posible la reconstrucción termino-terminal ni la anastomosis al duodeno; siempre deben derivarse a un asa de Roux-en-Y, lo cual permite anastomosis mayores de 1,5 cm, haciendo innecesaria la colocación de tutores. El extremo del asa en Y de Roux es preferible dejarlo en situación subcutánea para facilitar procedimientos posteriores.
- d) LESIONES DE HEPÁTICO COMÚN A NIVEL DE LA BIFURCACIÓN (Bismuth 3). Son lesiones muy altas que no permiten la apertura longitudinal del hepático y, por lo tanto, las anastomosis tienen el mismo diámetro del conducto. Se deben derivar a un asa en Y de Roux con extremo subcutáneo y requieren la colocación de un tubo en U o de un tubo sin fin, el cual se prefiere sacar por el canal hepático izquierdo y se deja por un tiempo mínimo de un año. El tubo debe ser irrigado 1-2 veces al día para evitar la obstrucción; se cambia solamente cuando esté tapado y se puede reemplazar por uno más grande, si es que se desea dilatar la anastomosis. Se prefiere que el material sea silástico.

e) LESIONES DE AMBOS HEPÁTICOS A NIVEL DE LA BIFURCACIÓN (Bismuth 4). Deben unirse en forma de cañón de escopeta antes de ser empatados al yeyuno; es necesario colocar dos tubos en U, uno en cada hepático. Si no se pueden unir o si la lesión es alta, dentro del cuerpo del hígado y apenas permite ver los dos conductos en el fondo, la reconstrucción debe ser con una porto enterostomía (tipo Kasai), dejando tutores por ambos lados y un asa subcutánea.

Posteriormente apareció la clasificación de Steward-Way que se basaba en el mecanismo de lesión y en la anatomía.

Las lesiones tipo I se referían a la sección parcial del conducto biliar sin pérdida de tejido. El mecanismo de lesión podía ser la confusión del conducto biliar con el cístico o la extensión de la cistotomía para colangiografía al conducto biliar.

El tipo II se refería a una lesión lateral del conducto biliar principal que deja una fístula o estenosis como secuela. La causa de este tipo de lesión es la lesión térmica o clipado lateral de la vía biliar y va asociado a lesión vascular arterial en un 20% de los casos.

El tipo III es el más común y se subdivide en IIIa con sección completa preservando confluente y IIIb sin preservarlo. Se asocia a lesión de vasos arteriales en un tercio de los casos.

El tipo IV representa las lesiones del conducto hepático derecho asociándose a lesión arterial en el 60% de los casos.²⁹

La clasificación de Strasberg es la más utilizada en la actualidad, y la que se considera más completa y fácil de aplicar. Se divide en 5 grupos del A al E (Figura 3)

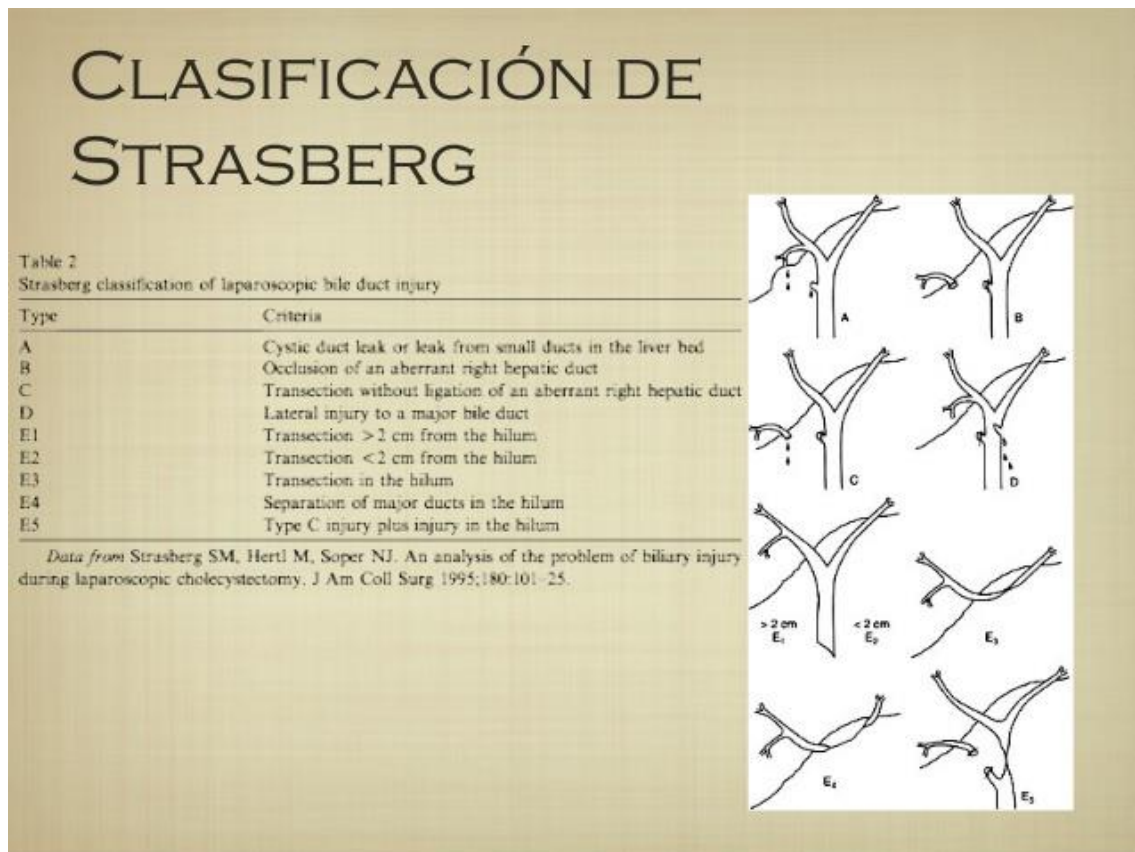


Figura 3: clasificación de las lesiones iatrogénicas de la vía biliar por Strasberg.

El tipo A consiste en la fuga biliar a nivel del cístico u otro conducto secundario. La clase B es la sección de un conducto secundario y la C consiste en la fuga biliar a nivel del conducto principal. El tipo D es la sección parcial de la vía biliar principal y el E se subdivide en 5 grupos del E1 al E5 y se superponen con la clasificación de Bismuth.³⁰

3.3.2 FÍSTULA BILIAR

La bilis tiene una tensión superficial menor que el agua. Esta propiedad es necesaria para realizar el efecto de digestión de las grasas al permitir su descomposición en ácidos grasos más simples que permiten su absorción.

Esta propiedad es importante porque a menor tensión superficial es más difícil la formación de gotas y aumentando la capacidad de fluir a través de orificios más pequeños. Esto es una de las causas para que se produzcan fugas biliares a través de las suturas en el árbol biliar que para otros líquidos serían estancas.³¹

Se define como fuga biliar la salida de contenido biliar procedente del hígado o los conductos biliares al exterior sin seguir un conducto pre-existente. La fuga biliar se produce habitualmente tras la pérdida de continuidad de la pared de los conductos biliares intra o extra hepáticos secundariamente al traumatismo sobre los mismos. Este traumatismo puede ser secundario a una maniobra quirúrgica o a un traumatismo penetrante o cerrado sobre la cavidad abdominal.³²

La salida de bilis a la cavidad abdominal representa una situación grave para el paciente. Pese a que habitualmente la bilis es estéril, su composición química y su pH afectan de manera negativa al peritoneo, ocasionando un proceso inflamatorio local y posteriormente una repercusión general.

3.3.3 PERITONITIS BILIAR

La peritonitis química puede ser producida por fuga de bilis o de secreciones gástricas o pancreáticas en la cavidad peritoneal. Cuando el ácido gástrico escapa a la cavidad peritoneal, existe una trasudación de proteínas séricas y electrolitos desde la sangre a la cavidad peritoneal. El líquido intraperitoneal y la fibrina que ingresan a la cavidad peritoneal como resultado de la mayor permeabilidad vascular debida a traumatismo local o infección bacteriana son importantes componentes de la respuesta inflamatoria. El atrapamiento de bacterias por debajo de las capas de fibrina puede limitar su diseminación pero también puede conducir a la formación de abscesos y aislamiento de las bacterias de los mecanismos de defensa del huésped.³³

La respuesta inflamatoria local del peritoneo es similar a la de otros tejidos, pero el revestimiento peritoneal presenta una gran superficie exudativa y absorbente. En los sitios de irritación, existe una filtración de líquido en la cavidad peritoneal que en contraste con el líquido seroso normal, tiene un contenido proteico elevado (< 3gr/dl) y muchas células, principalmente granulocitos que fagocitan y matan a las bacterias. El exudado contiene fibrinógeno que se polimeriza y se forman placas de exudado fibrinoso sobre las superficies peritoneales inflamadas. Este exudado se adhiere al intestino, mesenterio y epiplón adyacente.³⁴

Si las defensas peritoneales controlan el proceso inflamatorio, la enfermedad puede resolverse de forma espontánea; un segundo resultado posible es un absceso confinado y una tercera evolución aparece cuando los mecanismos de

defensa peritoneal y sistémico son incapaces de localizar la inflamación, la que luego progresa hasta la peritonitis difusa.

Existe también una respuesta sistémica con afectación multivisceral: digestiva (lesiones agudas de la mucosa gastro-duodenal), renal (fracaso renal agudo oligo-anúrico), pulmonar (síndrome de distrés respiratorio del adulto), hemodinámica (shock séptico) y metabólica (gran hipercatabolismo proteico).

3.4 TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN BILIAR

3.4.1 ANASTOMOSIS BILIARES

La técnica básica de reconstrucción de la continuidad de la vía biliar cuando esta es seccionada es la anastomosis término-terminal. Se trata de un tipo de reconstrucción que respeta la anatomía natural del árbol biliar (Figura 4).

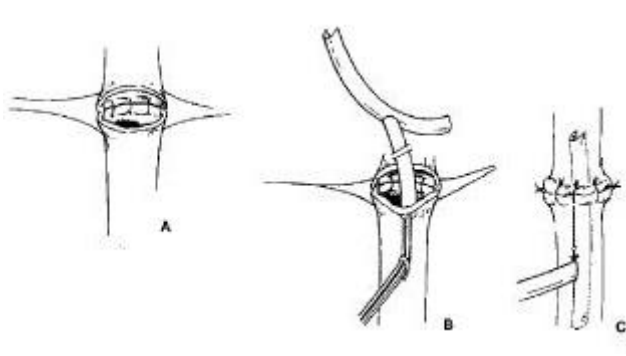


Figura 4: Anastomosis término-terminal de la vía biliar.

Se han utilizado multitud de materiales de sutura para esta anastomosis, tanto reabsorbibles como irreabsorbibles. Se aconseja utilizar materiales que no dejen residuos permanentes por el alto riesgo de formación de litiasis por la precipitación de las sales biliares en contacto con cuerpos extraños.

En función del tipo de sección del árbol biliar se hace necesaria un tipo de reconstrucción u otro.^{35,36}

La clasificación de Bismuth-Corlette divide las lesiones de vías biliares en 5 tipos, pero posteriormente algunos autores han completado esta clasificación añadiendo las lesiones vasculares asociadas que van acompañándolas en un 20% de los casos o la lesión de conductos hepáticos con variaciones anatómicas.

Según la clasificación de Bismuth, las lesiones tipo I son las más frecuentes y afectan al colédoco o al conducto hepático común sin afectar a la confluencia. Son estas las lesiones que pueden tratarse mediante una anastomosis termino-terminal primaria si no hay pérdida de substancia. Cuando se realiza este tipo de anastomosis sobre vía biliar no dilatada, se acepta la tutorización de la misma con una doble función. Disminuir el riesgo de fuga biliar al permitir el paso de la bilis sin aumentar la presión intraluminal y evitar la estenosis de la zona de la anastomosis secundaria al proceso de cicatrización.³⁷

En lesiones de tipo II a V, la localización de la lesión, su extensión o la pérdida de substancia, impiden habitualmente la reconstrucción con anastomosis primaria. En estos casos se hace obligatoria la reconstrucción mediante anastomosis entre el conducto o conductos hepáticos remanentes y el tubo digestivo mediante la interposición de un asa de yeyuno.

3.4.2 ANASTOMOSIS BILIO-DIGESTIVAS

La técnica más utilizada en la reconstrucción de la continuidad del árbol biliar cuando hay una pérdida parcial del mismo es la anastomosis hepático-intestinal termino-lateral.

Existen múltiples variantes para realizar la misma. Desde la colédoco-duodenostomía termino-lateral o latero-lateral, utilizada en derivaciones por obstrucción pero también posible en lesiones de la vía biliar en las que quede suficiente conducto biliar o el duodeno se pueda movilizar lo suficiente para realizarla sin tensión.⁶

En la mayoría de casos esto no es posible y se debe recurrir a la anastomosis entre el conducto hepático y un asa de yeyuno. La anastomosis se realiza con material reabsorbibles del menor calibre posible con sutura discontinua. En estos casos, algunos autores aconsejan la colocación de un tutor en la misma con una doble función. Por un lado mantener permeable la anastomosis para prevenir la estenosis que puede producirse durante la cicatrización debida a los procesos de fibrosis asociados. Y por el otro permitir una descompresión del árbol biliar. Algunos autores consideran que la descompresión del árbol biliar es decisiva para disminuir el riesgo de fuga anastomótica.

Existen diferentes métodos para conseguir este objetivo. El más utilizado es la colocación de un tubo en T de Kehr exteriorizado por el conducto hepático remanente y con uno de sus extremos en el conducto hepático y el otro en el asa intestinal²⁶ (Figura 5).

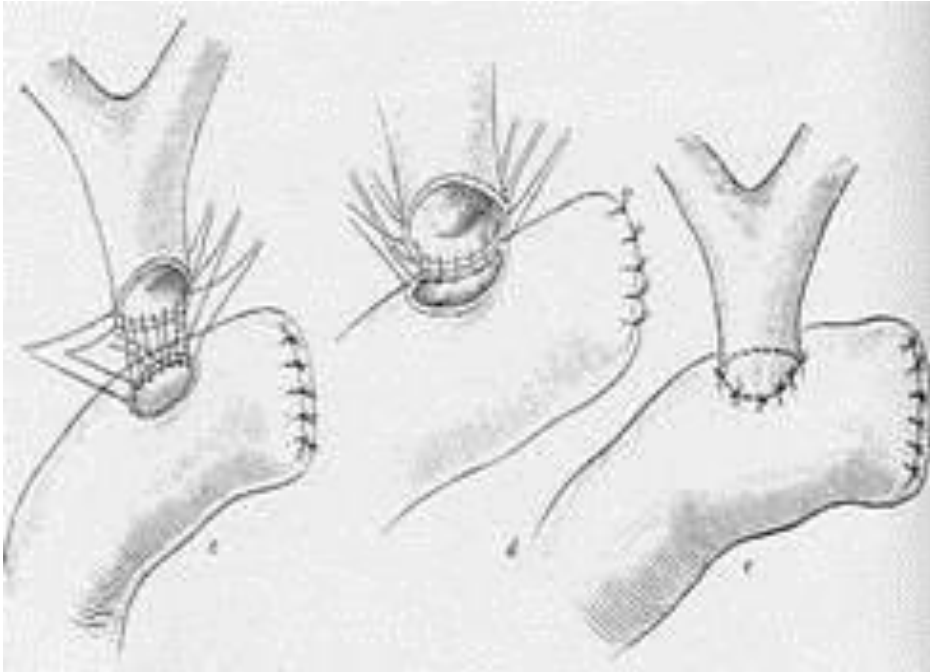


Figura 5: Anastomosis término-lateral hepático-yeyunal.

Otro método es la tutorización de la anastomosis mediante una sonda introducida desde el yeyuno sobre un mecanismo valvular sobrepasando la misma y exteriorizada a través de la pared abdominal.

Algunos autores han utilizado con éxito tubos de material plástico que quedan abandonados en la luz de la anastomosis y son expulsados con el tránsito intestinal días después de la cirugía. Y en otros casos se han utilizado tubos de material reabsorbible que se degradan con el paso del tiempo.

El intestino utilizado en la anastomosis puede mantener la anatomía normal, es decir, en continuidad al duodeno, o independizar esta asa aferente mediante una reconstrucción en Y de Roux. La técnica en continuidad tiene la ventaja de necesitar menos suturas intestinales y ser accesible fácilmente por vía endoscópica pero dos grandes inconvenientes. Por un lado la posibilidad de reflujo biliar aumenta y éste se ha relacionado con clínica de reflujo alcalino de

difícil tratamiento y con la aparición de neoplasias gástricas y esofágicas. Además, la aparición de colangitis repetitivas por contaminación del conducto hepático por gérmenes provenientes de los alimentos que pasan por la anastomosis es muy alta.^{38,39}

La reconstrucción en Y de Roux tiene una sutura intestinal asociada a la hepático-yeyunal pero como ventajas obvia el reflujo biliar y evita la contaminación del árbol biliar. Por otra parte, el acceso por vía endoscópica es difícil y la mayoría de las veces imposible incluso para especialistas entrenados.^{35,38}

3.5 MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA RESISTENCIA DE LAS SUTURAS

3.5.1 ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN. ANATOMIA DE LA VIA BILIAR DE LA RATA

La vía biliar extrahepática de la rata (*Rattus Norvegicus* macho) se caracteriza por la inexistencia de vesícula biliar. Se desconoce cual el origen de esta diferencia anatómica en la función biliar, y aunque este déficit implica una ausencia de la función de depósito que posee la vesícula biliar en otros mamíferos, no significa que exista un déficit en la vía biliar de la rata. El colédoco de la rata tiene su origen proximal o hiliar en el lugar donde drena la rama lobular más distal. Unas veces esta rama corresponde al LLD, otras al LC y en el resto de los casos a ambos lóbulos que drenan al mismo nivel. En sentido distal el colédoco es retroduodenal y, por último intrapancreático, donde recibe el drenaje del páncreas exocrino antes de finalizar en el duodeno (Figura 6). Cada uno de los cuatro lóbulos del hígado posee una rama de primer orden. Existen ramas de segundo orden para el LCS, LCI, LLDI, LLDS y LMD. Se consideran que los conductos biliares de primer orden drenan los lóbulos, los conductos de segundo orden drenan los segmentos y los conductos de tercer orden drenan las áreas hepáticas.

El LLDS presenta, de forma habitual, una rama a la cual drenan ramas procedentes del LLDI. El LLDI posee en el 77,5% de los casos una rama de segundo orden y en el resto de los casos dos ramas de segundo orden. A su vez, en el 95% de los casos el LC posee una rama de primer orden. El proceso caudado (PC) tiene su drenaje biliar por varias ramas que a su vez desembocan en la rama de primer orden del LLD y/o en la correspondiente al

LC. Incluso, en ocasiones, el drenaje se efectúa directamente en la vía biliar principal. Respecto de la prolongación craneal derecha del PC, a veces tiene un drenaje biliar individualizado que en la mayoría de los casos desemboca en las ramas de primer o segundo orden del LLD. La vía biliar extrahepática está vascularizada por ramas hepáticas procedentes de la AHP, en un número aproximado de 276 descritas bajo microscopio operatorio en trabajos realizados por Arias y colaboradores en 1933. La representación de la anatomía biliar, arterial y portal más frecuente en el hilio hepático de la rata, se expone en la Figura 6.^{13,40}

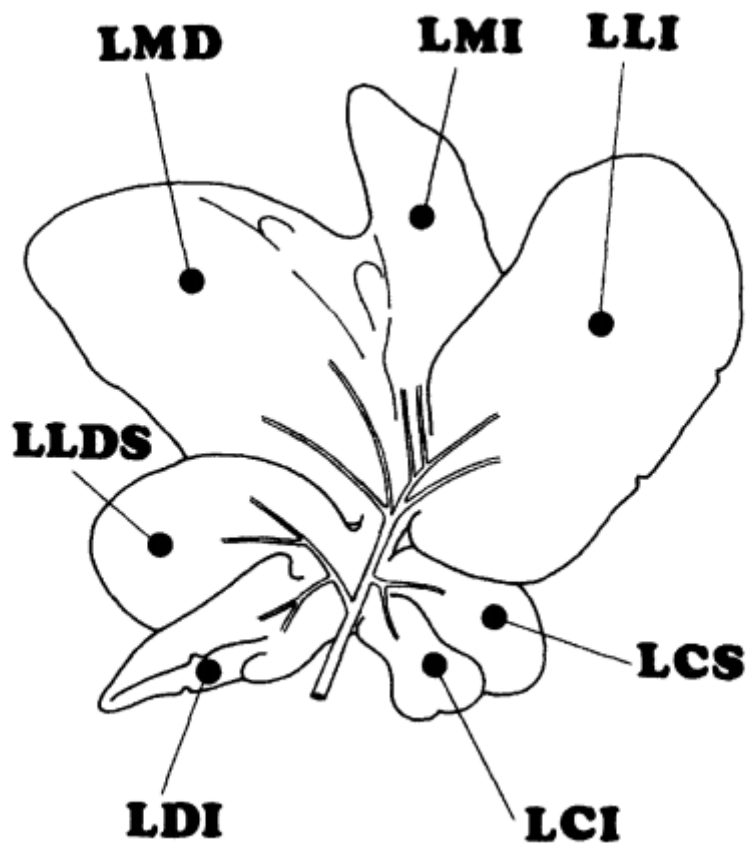


Figura 6: Esquema de distribución de los lóbulos hepáticos y la vía biliar de la rata.

3.5.2 MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA DE LAS SUTURAS

3.5.2.1 RESISTENCIA A LA TENSIÓN

La resistencia a la tensión de un tejido o anastomosis es la medida de la resistencia a la rotura ante dos fuerzas longitudinales en dirección opuesta. Los resultados obtenidos en la literatura son controvertidos. Weiber y su equipo, encontraron una resistencia constante a partir del cuarto día de realización de una anastomosis mientras que otros autores demostraron una descenso de la resistencia a la tensión a partir del segundo día.⁴¹ No sabemos la causa de esta discrepancia, pero sí que la resistencia a la presión es muy sensible a la técnica quirúrgica. Sabemos que la distancia entre puntos de sutura afecta a esta resistencia, así como que en algunos estudios se usaron fuerzas crecientes de tensión y en otros intervalos de fuerza. Además, es difícil conseguir una tracción simétrica en toda la circunferencia de la anastomosis.

En 2002, Mansson et al demostraron que la medición de la tensión máxima de resistencia de una anastomosis de colon no se modificaba hasta al menos el tercer día postoperatorio.⁴²

Se han descrito diferentes métodos para realizar estas medidas todos ellos consistentes en fijar uno de los extremos del conducto a una parte fija de un tensiómetro y el otro a una móvil conectada al sensor que va aumentando la tracción hasta llegar al punto de ruptura.^{43,44}

3.5.2.2 MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA PRESIÓN INTRALUMINAL

Se define como presión de ruptura o “bursting pressure” a la presión intraluminal a la que una anastomosis se rompe. La medida de la presión intraluminal en una anastomosis presenta la ventaja de evitar el sesgo de las diferencias de tensión en toda la circunferencia de la anastomosis que presentaba el método de la resistencia a la tensión.

Nelson y Anders demostraron que el grado de distensión de un conducto digestivo afectaba a la bursting pressure y que esto podía explicar las diferencias encontradas entre diferentes estudios.⁴⁵ Además, se ha demostrado que la presión intraluminal máxima tolerada es diferente si la medimos in situ con el animal aún vivo o en una pieza extraída quirúrgicamente.⁴⁶

Algunos autores han indicado que la presión máxima intraluminal se afecta por las condiciones locales, especialmente inflamatorias.⁴³

La técnica habitual en múltiples estudios, consiste en la ligadura de uno de los extremos del conducto a medir y la colocación de una cánula de insuflación de líquido o aire en el otro extremo, en continuidad con un sistema de bombeo controlado. Este sistema debe tener un sistema de monitorización que registre la curva de presión hasta el punto de ruptura que coincide con la caída en la misma.^{15, 45-47}

3.6 TIPOS DE SELLANTES QUIRÚRGICOS

Desde la aparición en el mercado de productos farmacéuticos con capacidad para el sellado, se han probado con diferente éxito en pacientes y en algunos casos en animales. Las colas de fibrina aparecieron en la bibliografía en los años setenta, pero su acceso a los hospitales para ser usado por los cirujanos es relativamente reciente. La procedencia humana o animal de la fibrina y trombina que contienen, asociada a la aparición de enfermedades transmitidas al receptor, ha hecho que su uso esté restringido y controlado.⁴⁸

Inicialmente estos preparados en forma de “cola”, precisaban un almacenamiento en frío que limitaba su uso y lo encarecía (Ver Anexo 1).

Posteriormente aparecen los preparados de fibrina en seco en forma de esponjas que facilitan su almacenamiento a temperatura ambiente y evitan la necesidad de des congelación. En todos los casos, los controles para evitar la transmisión de enfermedades se han perfeccionado. Su uso para perfeccionar la hemostasia en cirugía está fuera de toda duda como lo atestiguan numerosos estudios. No pasa lo mismo con sus propiedades sellantes que no han sido testadas completamente para generalizar su uso en los quirófanos^{49,50,51} (Ver Anexo 2).

Por lo que respecta a los sellantes basados en materiales acrílicos absorbibles, la experiencia se limita a suturas vasculares arteriales y no se ha testado de forma concluyente en suturas intestinales ni biliares, aunque sí para el tratamiento percutáneo de las fístulas biliares establecidas.^{52,53} Algunos estudios experimentales detectan un proceso inflamatorio importante que puede afectar al calibre de la sutura (Ver Anexo 3).

Así pues, existen multitud de productos con propiedades sellantes para uso en cirugía, con diferentes formatos y presentaciones.

La definición de sellante es la de “agente físico o químico que se utiliza para producir cierres herméticos protegiendo del acceso exterior y de la pérdida o filtración de sustancias del interior”. No dependen del tiempo de coagulación, ni de la estabilidad del coágulo formado, ni necesitan la presencia de sangre para ejercer su acción.

Se esperaría del sellante ideal que cumpla las siguientes premisas:

- Alta adhesividad: sellado rápido y efectivo de la zona
- Alta flexibilidad y adaptación a la superficie
- Biocompatible
- Degradación fisiológica
- Facilidad de uso
- Aplicación en cualquier zona
- No provoque adherencias

Por otro lado, en el mercado existen productos con propiedades de sellado y hemostasia de manera simultánea. Las ventajas de este tipo de productos son:

- En un solo producto tenemos las propiedades de un hemostático y las de un sellante
- Facilita el aprendizaje y manejo
- Aplicación más cómoda y rápida

- Hay zonas de resección donde es necesario conseguir hemostasia y sellado a la vez

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

Los sellantes quirúrgicos pueden mejorar, en el modelo experimental animal, la resistencia de las suturas biliares a los aumentos de presión intraluminal.

Objetivos:

Objetivo primario: confirmar si la aplicación de sellantes quirúrgicos tras una anastomosis quirúrgica normal término-terminal de la vía biliar, en el animal de experimentación, mejora la resistencia a los aumentos de la presión intraluminal.

Objetivos secundarios:

1. Identificar si alguno de los sellantes utilizados (Solución de proteína sellante y trombina, esponja de fibrinógeno y trombina o Cianoacrilato) mejora la resistencia de una sutura biliar término-terminal a los aumentos de presión intraluminal.
2. Identificar la presencia de inflamación tisular en la aplicación de sellantes quirúrgicos tras la realización de una sutura biliar término-terminal.
3. Identificar las alteraciones del diámetro de la luz biliar tras la utilización de sellantes quirúrgicos aplicados tras la realización de una sutura biliar término-terminal.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TÉCNICA QUIRÚRGICA EXPERIMENTAL

5.1.1 ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN Y ESTABULARIO

Se trata de un estudio experimental en animales (*Rattus Norvegicus* macho) que se manejan en el estabulario del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en jaulas separadas durante todo el proceso. Se proporcionan condiciones de luz-oscuridad en periodos de 12 horas y se alimentan con comida para ratas estándar, sin añadir a la misma, antibióticos ni otros medicamentos, excepto analgésicos postoperatorios no esteroideos.

El estudio y los procedimientos realizados en él sobre los animales, así como las condiciones de mantenimiento de los mismos fueron aprobados por el comité de ética de experimentación animal y humana del Institut de Recerca del Hospital de Sant Pau.

Se crearon cuatro grupos de animales de experimentación según el tratamiento quirúrgico a realizar.

Grupo 1 Grupo control.

Grupo 2: Refuerzo con Solución de proteína sellante y trombina (Anexo 1).

Grupo 3: Refuerzo con Esponja de fibrinógeno y trombina (Anexo 2).

Grupo 4: Refuerzo con cianoacrilato (Anexo 3).

5.1.2 ANESTESIA Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

5.1.2.1 ANESTESIA

Todos los animales fueron sometidos a anestesia general mediante inoculación intramuscular de 50 mg/Kg de Ketamina (Ketolar©) + 10 mg/Kg. de Xylacina (Rompun©).⁵⁴ Se inmoviliza al animal tras extraerlo de su jaula cubriéndole los ojos para minimizar el stress del procedimiento. Se inyecta la dosis de anestésico calculada en el muslo izquierdo previa comprobación de que no se ha puncionado un vaso accidentalmente. Una vez inyectado el fármaco se deja al animal en su jaula aislándolo de la luz y el ruido durante 10 minutos y se comprueba que está inconsciente e insensible al dolor comprimiendo la almohadilla de una de las patas posteriores sin detectar movimiento reflejo.

Se extrae mediante pinza no traumática la lengua del animal por un lateral del hocico para evitar la asfixia.

Una vez anestesiado el animal se procederá a la preparación del campo operatorio (pared abdominal) mediante rasurado, desinfección con una solución de povidona yodada y aislamiento del campo con tallas estériles.

5.1.2.2 TÉCNICA DE ANASTOMOSIS BILIAR

a) PROCEDIMIENTO 1:

En todos los animales del estudio se realizó el mismo procedimiento inicial. Con el animal en decúbito supino y con las cuatro extremidades fijadas a la mesa quirúrgica con esparadrapo de tela, se procederá a laparotomía media y colocación de retractores elásticos para exponer el hilio hepático (Figura 7).



Figura 7: Exposición del hilio hepático.

Dissección de las estructuras del hilio hasta identificar vía biliar principal y sección de la misma en su tercio medio (Figura 8).

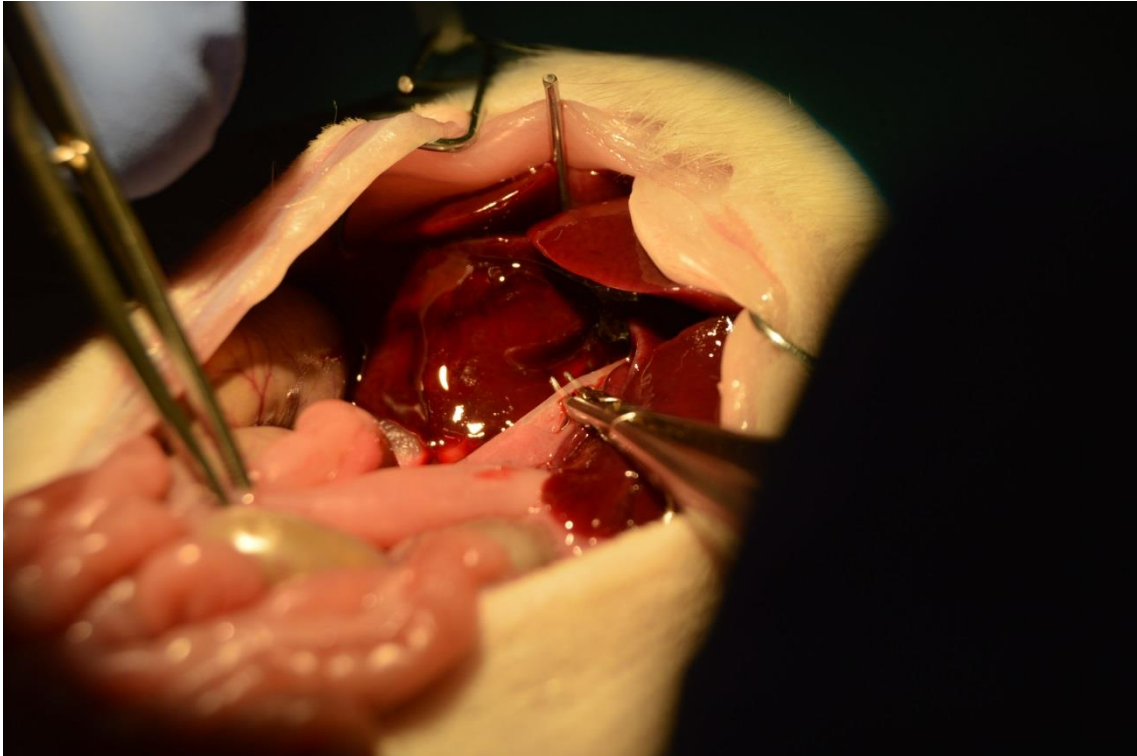


Figura 8: Dissección del colédoco para su sección.

Colocación de tutor de silicona de 0,8 mm en el interior del conducto biliar y sutura término-terminal con 4 puntos de Ethilon 9/0 discontinua utilizando microscopio óptico ⁵⁵ (Figura 9).

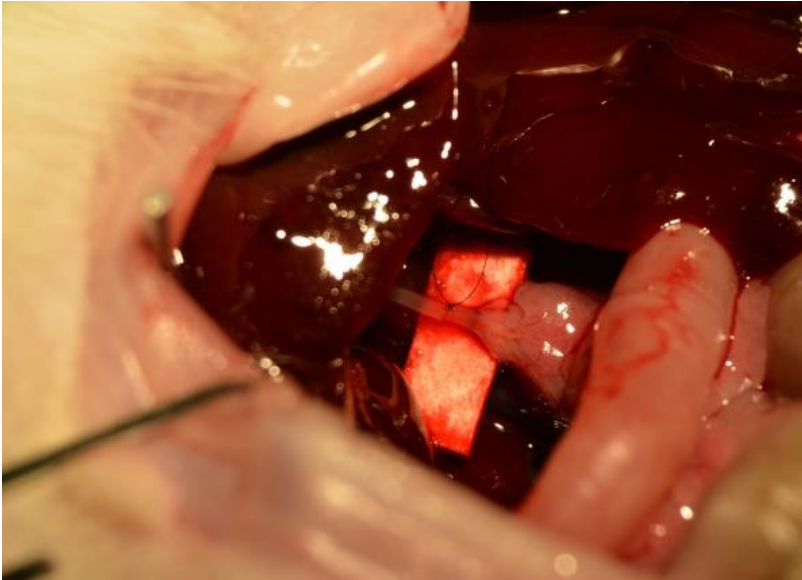
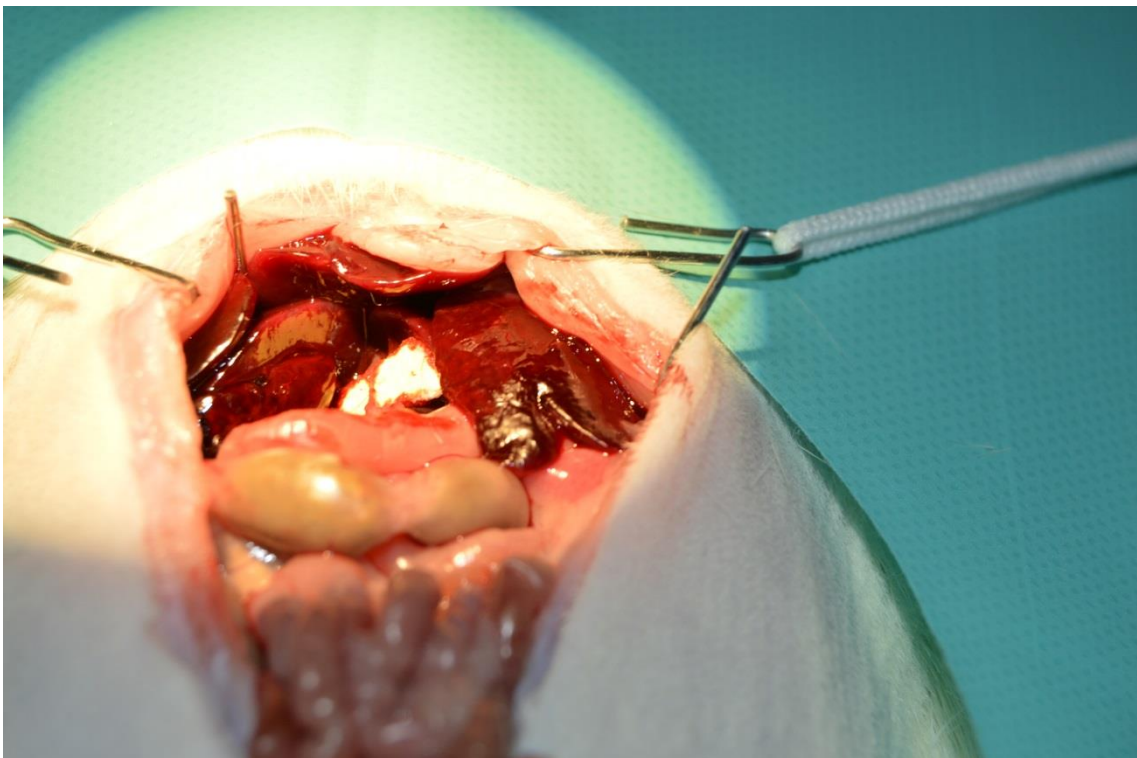
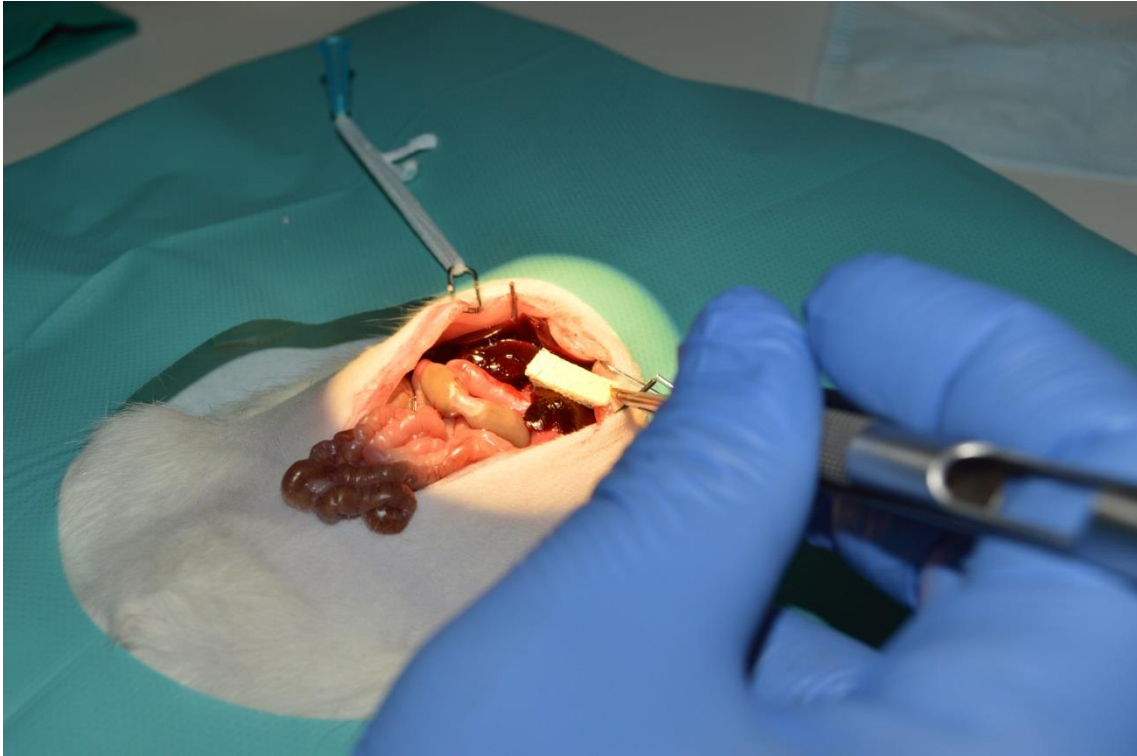
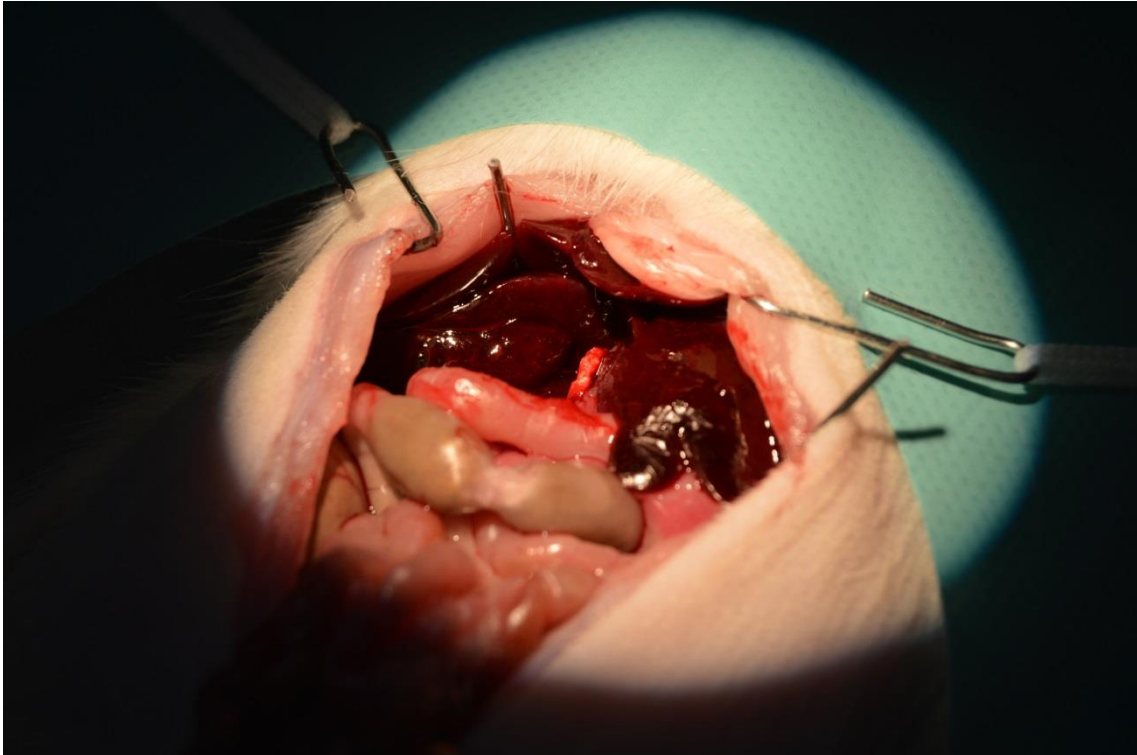


Figura 9: Sutura término-terminal del colédoco con Ethilon 9/0

GRUPO 1: Grupo control. Cierre de la laparotomía con Vicryl de 2/0 y piel con Vicryl de 3/0 continúa.

GRUPO 2: Envoltura de la sutura en toda su circunferencia con lámina de Esponja de fibrinógeno y trombina 1 cm de longitud. Cierre de la laparotomía con Vicryl de 2/0 y piel con Vicryl de 3/0 continúa (Figuras 10, 11 y 12).





Figuras 10, 11 y 12: Colocación de esponja de fibrina y trombina protegiendo la anastomosis.

GRUPO 3: Cobertura de la anastomosis con 1 cm³ de cianoacrilato. Cierre de la laparotomía con Vicryl de 2/0 y piel con Vicryl de 3/0 continúa.

GRUPO 4: Cobertura de la anastomosis con 1 cm³ de Solución de proteína sellante y trombina. Cierre de la laparotomía con Vicryl de 2/0 y piel con Vicryl de 3/0 continua (Figura 13).

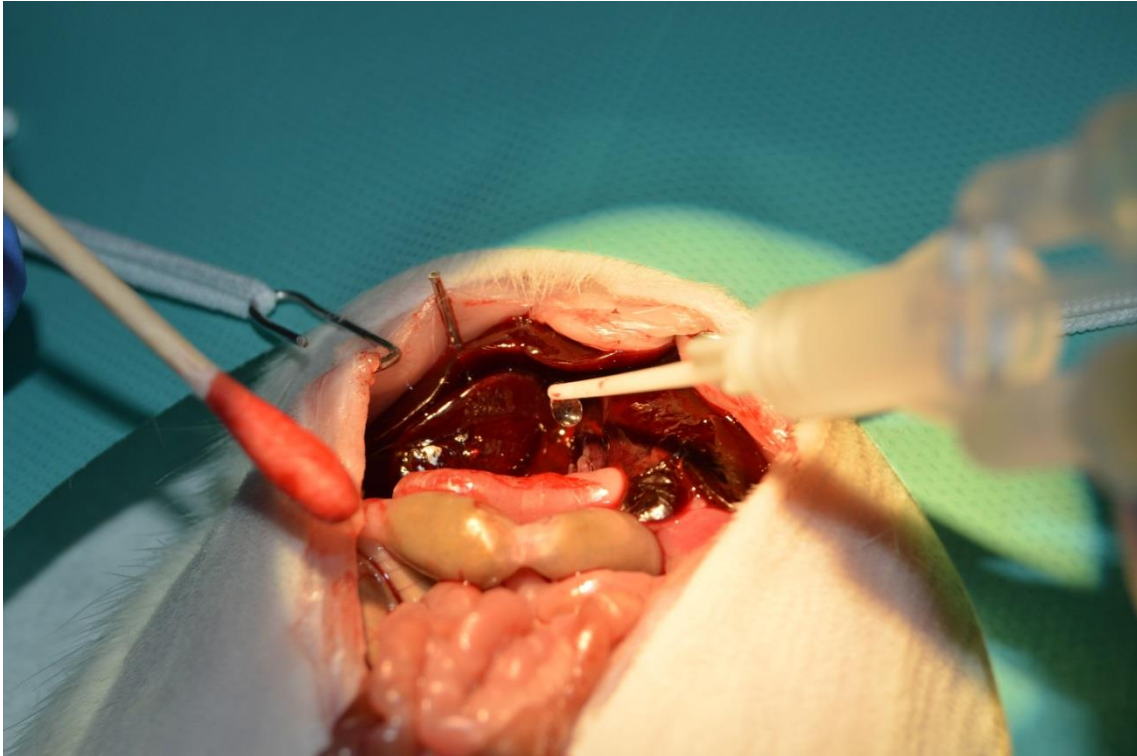


Figura 13: Protección de la sutura con Gel de proteína sellante y trombina.

5.1.2.3 CONTROL POSTOPERATORIO

Se mantuvo a los animales bajo lámpara convencional halógena durante las dos primeras horas postoperatorias para recuperar la hipotermia. Los animales tendrán acceso a agua sin limitaciones y a comida a partir de las 12 horas tras la intervención. Se administraron analgésicos no esteroideos, en el agua, para minimizar los efectos del dolor postoperatorio.

No se administraron antibióticos profilácticos.

Se vigiló el confort de los animales por si fuese necesario administrar dosis mayores de analgésicos o en caso de empeoramiento importante con sufrimiento del animal proceder a su eutanasia.

b) PROCEDIMIENTO 2:

A los 5 días postoperatorios se procedió al sacrificio de los animales para la toma de muestras y realización de determinaciones.

Inoculación intraperitoneal de 50 mg/Kg de Ketamina + 10 mg/Kg. de Xylacina dosis única previo a la cirugía y a la toma de muestras. Con esta dosis es suficiente para el tiempo de cirugía que precisamos pero en caso de movimientos del animal con el consiguiente posible sufrimiento del mismo se inoculará intraperitonealmente una pequeña dosis adicional.

Método de eutanasia: Exanguinación, puesto que el animal está anestesiado es un método adecuado e indoloro para el animal.

Necropsia para control clínico de la cavidad abdominal en busca de presencia de bilis o contenido intestinal.

Análisis del grado de adherencias intraabdominales según la clasificación de Van der Ham ⁵⁶.

Exéresis de conducto biliar en bloque con el hígado y el duodeno sin liberar las adherencias (Figura 14).

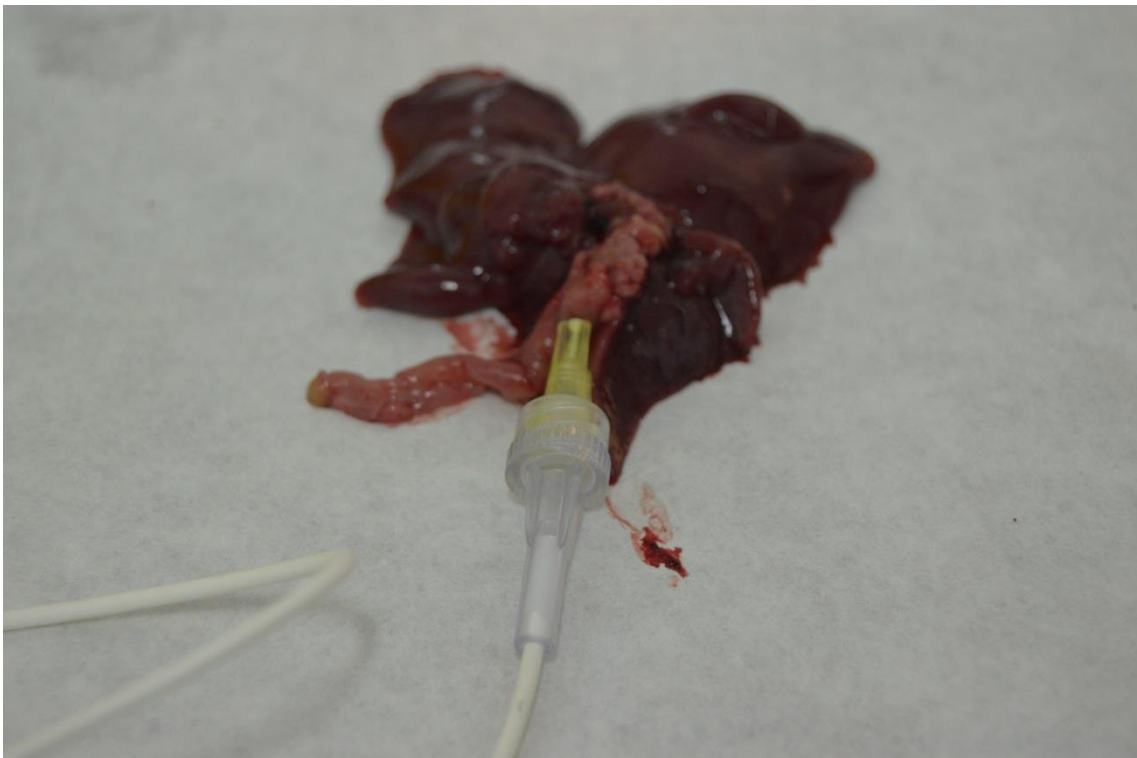


Figura 14: Pieza de hepatectomía con colédoco y duodeno en bloque preparada para la determinación de la presión.

5.1.3 MEDICIONES

5.1.3.1 MEDICIÓN DE PRESIÓN MÁXIMA

Las mediciones de presión se realizaron utilizando una bomba de jeringa de presión variable Alaris cc con las siguientes características:

Margen de flujo entre 0,10 y 1200 ml/h en pasos de 0,01 ml/h.

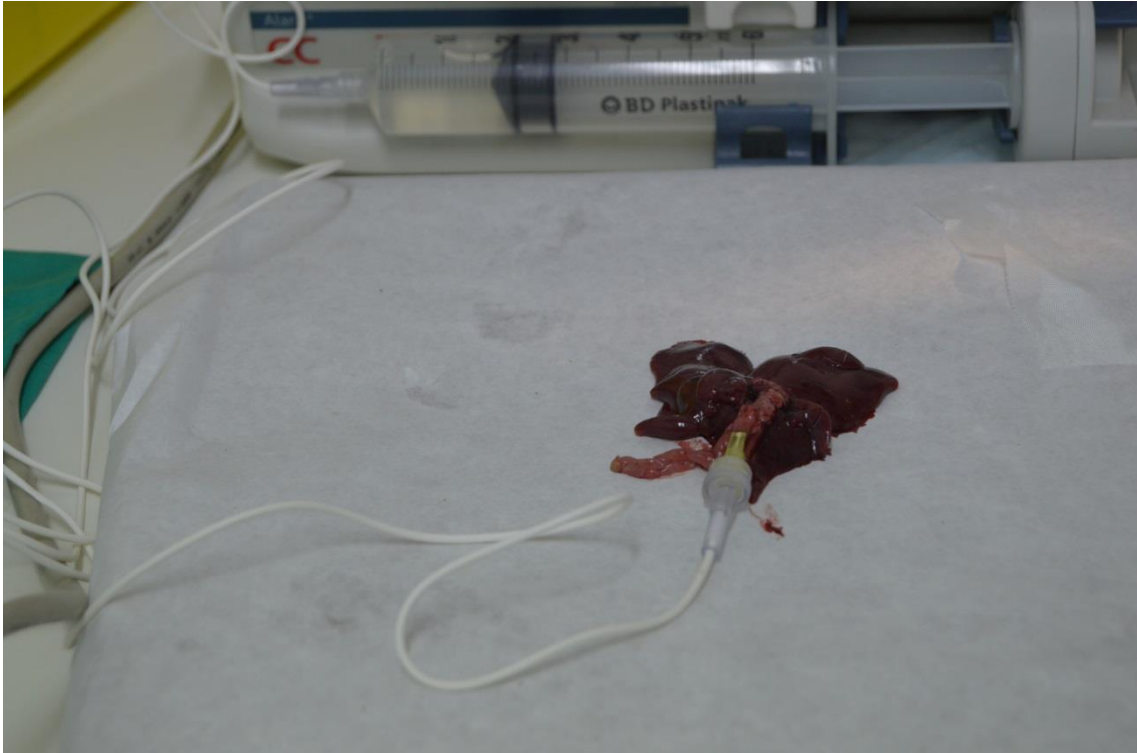
Información del volumen infundido.

Niveles de alarma de oclusión ajustables en incrementos de 1 mmHg.

Presión variable con lectura continua y real de la presión en el sitio de la puntura mediante disco sensor del sistema de infusión, para detectar rápidamente oclusiones y/o extravasaciones y así minimizar el tiempo hasta la alarma.

Gráfico con histórico de presión en la línea para ver tiempos (Figuras 15 y 16).





Figuras 15 y 16: Bomba de presión variable y montaje de la la pieza quirúrgica para las mediciones.

Alarma de oclusión ajustable entre 1 y 750 mmHg en incrementos de 1 mmHg.

Conexión de jeringa Luer-Lock.

Lectura en directa: tiempo fin de infusión, volumen infundido, flujo, nivel y límite de presión.

Para realizar las mediciones de presión máxima soportada o “bursting pressure” se realizó en todos los casos el mismo procedimiento.

Se preparó la pieza obtenida de los animales ligando con seda de 6/0 el conducto hepático a nivel proximal y a la anastomosis y se colocó una cánula de 24G conectada a la bomba de presión cargada con suero fisiológico y se incrementó la presión en pasos de 0,10ml/h obteniendo una curva de presión con un pico máximo y un descenso en el momento de la fuga de la

anastomosis. Esta curva se registró para obtener la “bursting pressure” en el momento del pico (Figura 17).

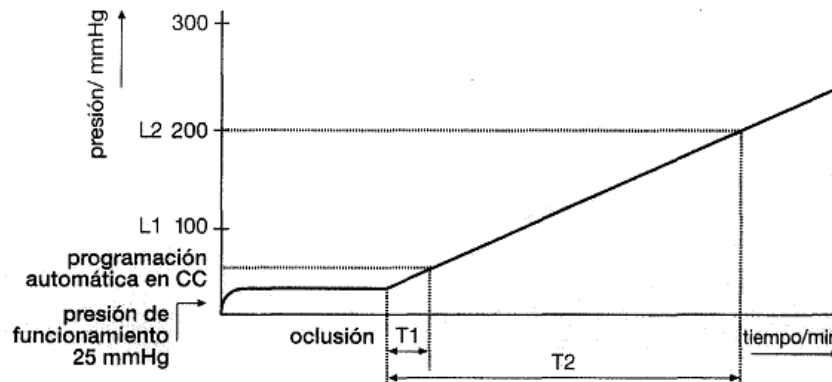


Figura 17: Curva de mediciones de presión utilizando una bomba de jeringa de presión variable Alaris.

5.1.3.2 MEDICIÓN DEL DIÁMETRO DE LAS ANASTOMOSIS

Durante la primera cirugía se realizó una medición del diámetro del conducto biliar principal antes de su sección utilizando una escala de décimas de milímetro en el microscopio óptico.

La determinación del diámetro de las anastomosis se realizó sobre la pieza de anatomía patológica ya fijada con microscopio (Figura 18).

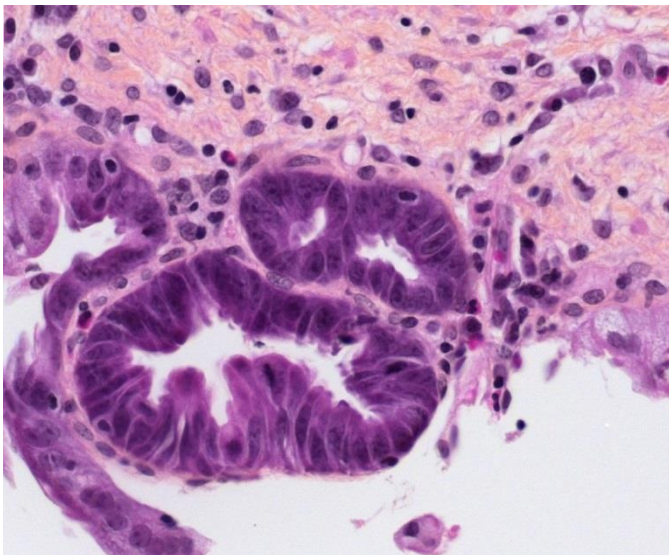


Figura 18: Detalle de pieza de resección con colédoco para su medición.

5.1.4 OBTENCIÓN DE MUESTRAS

La obtención de muestras se realizó bajo medidas de asepsia en el quirófano del estabulario.

Tras la eutanasia de los animales se procedió a la relaparotomía bajo medidas de asepsia y antisepsia.

Se recogieron las muestras de los animales y se conservaron en Formaldehido después de realizar las pruebas de resistencia a la presión intraluminal.

5.1.4.1 ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

Las muestras se fijaron en formaldehído al 10% durante 24 horas. Posteriormente, se realizó la inclusión en parafina de los tejidos y la sección de los cortes histológicos en el micrótopo.

Tras la tinción de las laminillas con Hematoxilina-Eosina, se procedió al examen histopatológico.

Se describió la presencia de células inflamatorias, el grado de fibrosis (leve, moderada, severa) visualizado en las secciones, así como otros hallazgos cómo la presencia de cuerpo extraño (material de sutura) o las características evidenciadas en el tejido hepático (inflamación aguda, esteatosis). Así mismo, se midió en las preparaciones histológicas el diámetro, en mm, de la vía biliar principal.

5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El número total de animales a incluir en el presente estudio es de 40 repartidos equitativamente entre los 4 grupos (3 tratamientos + control).

Para dicho cálculo se ha partido de unos coeficientes de variación (CV) de la variable principal a evaluar (resistencia a la presión) de aproximadamente un 20%. Valor que se ha extraído a partir de las pocas publicaciones que facilitan resultados similares en estudios sobre anastomosis de intestino de rata.^{15,46, 57}

Así mismo la diferencia a detectar entre los grupos, se ha fijado en un 40% de cambio relativo. Esta diferencia es notable y de una magnitud clínica indiscutible, pero tampoco descabellada, a partir de nuestra experiencia.

Finalmente concretar que se ha fijado la probabilidad de cometer un error de tipo I en el usual del 5% ($\alpha = 0,05$), aproximación bilateral y la potencia exigida será superior al 80% ($1 - \beta > 0,80$).

Inicialmente se procedió al estudio de la situación de partida de los grupos, para asegurar que eran similares al inicio del estudio y previa intervención.

Una vez realizada la intervención, se procede a la evaluación de la resistencia a la presión (variable definida como principal en el proyecto), así como a la comparación de las otras variables, como por ejemplo el porcentaje de fracasos en la sutura.

En función de la naturaleza de las variables evaluadas los análisis estadísticos serán:

En el caso de *variables categóricas* (por ejemplo el % de fracasos en la sutura) la descripción entre los grupos se llevará a cabo mediante tablas de contingencia, con el correspondiente porcentaje en cada grupo. La inferencia se evaluará con el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según sea el contenido de las celdas.

Para las *variables ordinales*, o las *cuantitativas*, con distribuciones alejadas de la normalidad, se emplearán test no paramétricos. Al tener cuatro grupos de comparación, el test más idóneo será el de Kruskal-Wallis. En caso de resultados significativos se procederá al estudio post-hoc, mediante las comparaciones dos a dos, con el test de Mann-Whitney

Finalmente, las *variables cuantitativas*, con distribuciones no alejadas de la normalidad, con existencia de homocedasticidad; la descripción de los resultados pasará por calcular los valores promedios (media aritmética) y sus correspondientes desviaciones típicas. La inferencia mediante un análisis de la varianza (ANOVA) y en caso de resultados significativos, un test post-hoc.

En todos los casos el nivel de significación se fijará en el usual del 5%, aproximación bilateral. No se procederá a la corrección por comparaciones múltiples. Todos los análisis se llevarán a cabo mediante el paquete estadístico SPSS (V17.0).

6. RESULTADOS

6.1 ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

6.1.1 HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

La homogeneidad de los grupos se aseguró utilizando animales de las mismas características. En todos los casos se trató de ratas (*Rattus Norvegicus* macho) que se habían mantenido en el estabulario tras el periodo de cuarentena en jaulas en grupos de tres individuos.

Tras la cirugía se mantuvieron en jaulas individuales con administración de analgesia en el agua y dieta estándar hasta el quinto día.

No existieron diferencias en el peso preoperatorio entre los grupos del estudio ($p=0,129$) ni en el diámetro de la vía biliar determinado intraoperatoriamente ($p=0,796$) (Tabla 2).

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar
DIAMETRO INTRA OPERATORIO	Grupo control	10	.950	.1354	.0428
	Solución	10	.990	.1370	.0433
	Espónja	10	.970	.1252	.0396
	Cianoacrilato	10	1.010	.1595	.0504
	Total	40	.980	.1363	.0215

Tabla 2: Diámetro intraoperatorio.

6.1.2 ESTUDIO NECRÓPSICO

Se practicó a laparotomía iterativa y se exploraron la presencia de adherencias al hilio hepático y la presencia de bilis en la cavidad abdominal del animal.

Posteriormente se procedió a la exanguinación del mismo mediante sección de la vena cava inferior y a la extracción en bloque del hígado con el hilio y el duodeno sin deshacer las adherencias que pudiese haber con otros órganos intraabdominales.

6.1.3 PARÁMETROS CLÍNICOS

En la exploración física de los animales se detectó la presencia de una eventración en 1 individuo del grupo control y en dos del grupo con Esponja de fibrinógeno y trombina. Esto no había afectado al estado general de los animales que habían seguido tolerando la dieta durante los cinco días postoperatorios hasta la eutanasia. Este dato va acorde con los resultados obtenidos en el peso a los cinco días de la cirugía. No se encontraron diferencias ni entre los 4 grupos ni en relación al peso preoperatorio (Tabla 3).

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar
PESO	Grupo control	10	256.70	14.863	4.700
PRE OPERATORIO	Solución	10	261.20	21.202	6.705
	Esponja	10	277.50	26.929	8.516
	Cianoacrilato	10	270.80	18.636	5.893
	Total	40	266.55	21.675	3.427

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar
PESO POST	Grupo control	10	264.70	18.945	5.991
OPERATORIO	Solución	10	262.10	23.235	7.348
	Esponja	10	265.40	27.653	8.745
	Cianoacrilato	10	272.00	27.240	8.614
	Total	40	266.05	23.849	3.771

Tabla 3: Peso pre y postoperatorio.

Se encontró bilis en 6 animales en la zona de la anastomosis sin peritonitis generalizada. En el grupo de Esponja de fibrinógeno y trombina no se detectó bilis en cavidad abdominal en ningún animal y en el grupo control se detectó en 3 de los 10 animales. No existieron diferencias entre los grupos en la presencia de bilis en la cavidad abdominal ($p < 0,165$)

Durante la laparotomía exploradora se valoró la presencia de adherencias en la cavidad abdominal. En los cuatro grupos animales con adherencias al hilio hepático. El grupo de animales tratado con cianoacrilato presentó mayor de adherencias firmes con significación estadística ($p < 0,001$).

En el grupo de animales tratados con el solución de proteína sellante y trombina, también se encontraron adherencias de mayor intensidad en comparación con el grupo control con una $p < 0,006$.

En contraposición, en el grupo de animales tratados con esponja de fibrina, se detectó un menor índice de adherencias fuertes que en el resto de grupos, incluyendo el grupo control con una $p < 0,0001$.

El grupo de animales tratados con cianoacrilato presentó el mayor índice de adherencias firmes de todos los grupos con diferencias significativas.
($p < 0,0001$)

Comparando la Esponja de fibrinógeno y trombina con el solución de proteína sellante y trombina, este último provocó más adherencias firmes en los animales con una $p < 0.001$.

Finalmente, no se encontraron diferencias entre el grupo de solución de proteína sellante y trombina y el de cianoacrilato en la formación de adherencias firmes ($p = 0.075$).

6.1.4 ESTUDIO HISTOLÓGICO

En el estudio histológico, se valoró la *presencia de fibrosis* obteniendo un índice mayor en el grupo tratado con cianoacrilato ($p < 0,0001$) en relación al resto de grupos. El grupo tratado con solución de proteína sellante y trombina también mostró un mayor índice de fibrosis en la zona de la anastomosis en comparación con el grupo control ($p < 0,0001$).

El grupo de animales tratados con Esponja de fibrinógeno y trombina no mostró diferencias en la presencia de fibrosis tisular en la anastomosis con el grupo control ($p = 0,648$).

Comparando el grupo con cianoacrilato y el grupo con solución de proteína sellante y trombina, no se encontraron diferencias en el grado de fibrosis ($p = 0,067$).

Valorando la presencia de hepatitis en el tejido hepático resecado con la anastomosis biliar, no encontramos diferencias entre los 4 grupos (Figura 16).

6.1.4.1 MEDICIÓN DE DIÁMETRO DE LA ANASTOMOSIS

En la medición del diámetro de las anastomosis en la pieza de anatomía patológica, encontramos diferencias entre el grupo de cianoacrilato, que mostró un diámetro menor, y el resto de grupos. Este grupo, presentó una media de diámetro de 1,7 mm (rango 1,1-2,2) contra 5,2 mm el grupo de solución de proteína sellante y trombina (rango 3,7-6,7), 5,6 mm el grupo de esponja de fibrinógeno y trombina (rango 4,1-7) y 3,7 mm el grupo control (rango 2,7-4,7). Este resultado mostró significación estadística con una $p < 0,001$ (Tabla 4).

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar
DIAMETRO POST	Grupo control	10	3.70	1.418	.448
OPERATORIA	Solución	10	5.20	2.098	.663
	Espanja	10	5.60	2.066	.653
	Cianoacrilato	10	1.70	.823	.260
	Total	40	4.05	2.241	.354

Tabla 4: Diámetro de la vía biliar a los cinco días de la cirugía.

6.1.5 MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA TENSION INTRALUMINAL (BURSTING PRESSURE)

Todos los grupos mostraron una resistencia media al aumento de presión intraluminal mayor que el grupo control. La media del grupo control fue de 124,1 mmHg (rango 121-127) contra 143,5 mmHg del grupo de solución de proteína sellante y trombina (rango 137-149), 161,5 mmHg del grupo de esponja de fibrinógeno y trombina (rango 159-163) y 157,5 mmHg del grupo tratado con cianoacrilato (rango 156-158) con una $p < 0,0001$.

Los grupos tratados con esponja de fibrinógeno y trombina y cianoacrilato mostraron mayor resistencia a la presión intraluminal que el grupo tratado con solución de proteína sellante y trombina con $p < 0,001$.

No encontramos diferencias entre el grupo tratado con esponja de fibrinógeno y trombina y el grupo tratado con cianoacrilato en relación a la resistencia a la presión intraluminal ($p=0.4$) (Tabla 5).

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar
PRESION MAXIMA OPERATORIA	Grupo control	10	124.10	4.040	1.278
	Solución	10	143.50	8.797	2.782
	Esponja	10	161.50	3.100	.980
	Cianoacrilato	10	157.50	1.581	.500
	Total	40	146.65	15.623	2.470

Tabla 5: Presiones máximas intraluminales soportadas.

7. DISCUSIÓN

7.1 DIÁMETRO PREOPERATORIA DE LA VÍA BILIAR

En los animales operados, encontramos diferencias significativas entre los grupos. El grupo de animales en los que se protegió la sutura con cianoacrilato, presentó un diámetro postoperatorio menor que en el resto de grupos incluido el control. Probablemente, las características irritantes que también han provocado una mayor presencia de adherencias en los animales de este grupo son las causantes de estos resultados. No así en los del grupo de solución de proteína sellante y trombina en el que un mayor grado de adherencias no se ha traducido en un diámetro postoperatorio mayor (Ver Tabla 4).

7.2 ALTERACIONES CLÍNICAS POSTOPERATORIAS

Durante los 5 días postoperatorios, no encontramos diferencias en el comportamiento de los animales entre los grupos. Ni en lo que respecta a la necesidad de analgesia ni en la presencia de signos de sufrimiento.

Todos los animales presentaron heces hipo cólicas con respecto a las ratas no intervenidas pero no coluria ni ictericia de mucosas.

Probablemente la manipulación del conducto biliar provocó una dificultad de drenaje biliar parcial. En cualquier caso, el consumo de agua y alimento fue el habitual en animales de este peso y características.

Existieron dos animales, uno del grupo control y otro del grupo de solución de proteína sellante y trombina que presentaron una eventración de la laparotomía sin evisceración, no atribuible a la técnica de sellado de la anastomosis biliar.

7.3 DIFERENCIAS EN LA RESISTENCIA AL AUMENTO DE PRESIÓN Y DIFERENCIAS EN LA PRESENCIA DE INFLAMACIÓN

La resistencia de las suturas a los aumentos de presión intraluminal, fue mayor en los tres grupos en los que se aplicó algún tipo de sellado. Estas diferencias con el grupo control fueron significativas (Ver Tabla 5). Parece demostrado que tanto los sellantes de fibrina en gel, como los parches y los cianoacrilatos, se adhieren correctamente y sellan los espacios entre los puntos de sutura de la vía biliar. El sellado parece ser mejor en el parche de fibrina al presentar menor índice de adherencias que puedan bloquear la posible fuga. Al haberse realizado las mediciones de presión sin romper las adherencias a la vía biliar, estas podrían haber realizado un efecto de refuerzo sellante. En el caso de la lámina de fibrina, el grado de adherencias era mucho menor y este efecto no puede justificarse. Diferentes estudios habían descrito la capacidad de sellado de las láminas de fibrina, los geles de fibrina y los cianoacrilatos pero habitualmente en el tubo digestivo de animales. La tensión superficial menor de la bilis hace que estos resultados no fuesen superponibles en las suturas de la vía biliar.

Con los resultados obtenidos podemos afirmar que los sellantes de fibrina tanto en lámina como en gel, mejoran la resistencia a la presión intraluminal. Pero la lámina de fibrina provoca una menor reacción inflamatoria con una menor formación de adherencias alrededor de la zona de la anastomosis.

El cianoacrilato también mejora la resistencia a los aumentos de presión, pero el grado de inflamación y adherencias es mucho mayor que en los otros dos sellantes y que en el grupo control.

7.4 DIFERENCIAS EN EL DIÁMETRO DE LA ANASTOMOSIS

Los resultados obtenidos en la medición postoperatoria del diámetro de las anastomosis definen claramente un sellante que provoca un mayor grado de estenosis. El cianoacrilato, provocó una reducción del diámetro significativa con respecto al resto de sellantes (Ver Tabla 4). Probablemente, el mayor índice de inflamación detectado en las piezas quirúrgicas es el responsable de este efecto.

7.5 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Tras analizar los resultados obtenidos, el siguiente paso lógico sería la aplicación de los sellantes en humanos de manera controlada en estudios aleatorizados. La variabilidad de tipos de secciones de la vía biliar y su baja incidencia, hacen que este tipo de estudios sean muy difíciles de realizar. Creemos que la coledocotomía laparoscópica que se practica para la extracción de coledocolitiasis es un buen modelo de trabajo para probar la efectividad de los sellantes quirúrgicos sobre la vía biliar. En esta línea se está realizando un primer estudio con aplicación de sellante de solución de proteína sellante y trombina y grupo control en nuestra unidad con resultados prometedores para el sellado de la coledocorrafia tras extracción de coledocolitiasis.

En resumen, las suturas biliares siguen siendo un reto para los cirujanos pese a la introducción de nuevos materiales y técnicas. Desde la primera colecistostomía para crear una fístula biliar como tratamiento de la litiasis vesicular, los cirujanos de diferentes épocas han luchado contra la tendencia natural de la bilis a escapar de las suturas con las que se la intenta contener. No es banal el alto índice de fístulas biliares que se produce en las cirugías sobre el hígado y las vías biliares.

Se han probado suturas continuas y discontinuas, la colocación de tutores de diferentes tipos para aliviar la presión intraluminal y evitar así la fuga biliar. Y desde hace más de 20 años la utilización de sellantes sobre el tubo digestivo y el hígado para intentar disminuir las complicaciones que ocasionan las fugas de líquidos biológicos a la cavidad abdominal ⁵⁰ con diferentes resultados ⁴⁹ y a veces combinando diferente tipos de sellantes ⁵¹.

Estudios en humanos y animales se han llevado a cabo para confirmar la utilidad de diferentes tipos de sellantes sobre las suturas en el intestino. La rata es el animal más utilizado por su fácil manejo, bajo precio de mantenimiento y condiciones equiparables a las humanas. ^{52,58-61}.

En nuestra experiencia clínica, la utilización de sellantes en la prevención de la fuga biliar tras la coledocotomía laparoscópica, está siendo testada con resultados prometedores.

Con nuestro estudio, pretendíamos identificar cuál de estos productos podía ser útil para mejorar la incidencia de fugas biliares basándonos en la

resistencia de las suturas biliares a los aumentos de presión intraluminal en un modelo experimental animal.

8. CONCLUSIONES

Objetivo primario: Los datos de resistencia a la presión intraluminal, demuestran de manera evidente que los sellantes tanto de fibrina en gel, como los parches de fibrina y los cianoacrilatos, mejoran, en el animal de experimentación, la estanqueidad de una sutura biliar primaria a 5 días de la cirugía.

Objetivos secundarios:

1. El sellante de lámina de fibrina y el cianoacrilato son mejores que el resto, incrementando la resistencia de una sutura biliar término-terminal a los aumentos de presión intraluminal.
2. El estudio comparativo demuestra que los sellantes de solución de proteína sellante y trombina y los cianoacrilatos, aplicados tras la realización de una sutura biliar término-terminal, presentan un mayor grado de fibrosis tisular.
3. No se han identificado alteraciones del diámetro de la luz biliar tras la utilización de sellantes quirúrgicos en la realización de una sutura biliar término-terminal.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, Obertop H, Gouma DJ. Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma--a single center experience. *Surgery*. 2000;127:395-404. doi:10.1067/msy.2000.104250.
2. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Ann Surg*. 2006;244:240-247. doi:10.1097/01.sla.0000217605.66519.38.
3. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien P-A. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg*. 2007;245:923-930. doi:10.1097/01.sla.0000251747.80025.b7.
4. Liyanage CAH, Sadakari Y, Kitada H, et al. Prevention of iatrogenic bile duct injuries in difficult laparoscopic cholecystectomies: Is the naso-biliary drain the answer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(4):458-462. doi:10.1007/s00534-009-0071-0.
5. Redwan AA. Complex Post-cholecystectomy Biliary Injuries: Management with 10 Years' Experience in a Major Referral Center. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2012;22(6):539-549. doi:10.1089/lap.2011.0520.
6. Tantia O, Jain M, Khanna S, Sen B. Iatrogenic biliary injury: 13,305 Cholecystectomies experienced by a single surgical team over more than 13 years. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2008;22(4):1077-1086. doi:10.1007/s00464-007-9740-8.
7. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, et al. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2001;25:1277-1283. doi:10.1007/s00268-001-0110-8.
8. De Castro SMM, Kuhlmann KFD, Busch ORC, et al. Incidence and management of biliary leakage after hepaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1163-1173. doi:10.1016/j.gassur.2005.08.010.
9. Ferrero A, Russolillo N, Viganò L, et al. Safety of conservative management of bile leakage after hepatectomy with biliary reconstruction. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:2204-2211. doi:10.1007/s11605-008-0586-8.
10. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EAJ, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol*. 2006;13:872-880. doi:10.1245/ASO.2006.05.053.
11. Jones DB, Brewer JD, Meininger TA, Soper NJ. Sutured or fibrin-glued laparoscopic choledochojejunostomy. *Surg Endosc*. 1995;9:1020-1027. doi:10.1007/BF00188465.

12. Ahrendt SA, Pitt HA. A history of the bilioenteric anastomosis. *Arch Surg.* 1990;125(11):1493-1500. doi:10.1001/archsurg.1990.01410230087016.
13. FI AJLLAMARJAMSTJID. *Cirugía Hepática Experimental*. Editorial Kronos; 1993.
14. Laursen HB, Thorsøe HJ, Oxlund H, et al. Choledocho-choledochostomy: The natural history of healing in pigs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:498-502. doi:10.1007/s00534-006-1212-3.
15. Attard JAP, Raval MJ, Martin GR, et al. The effects of systemic hypoxia on colon anastomotic healing: An animal model. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1460-1470. doi:10.1007/s10350-005-0047-3.
16. Mantzoros I, Kanellos I, Demetriades H, et al. Effects of steroid on the healing of colonic anastomoses in the rat. *Tech Coloproctol.* 2004;8. doi:10.1007/s10151-004-0150-9.
17. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):203-217. doi:10.1016/j.suc.2014.01.001.
18. Ashrafian H. Leonardo da Vinci and a cystohepatic triangle anomaly 383 years before Calot. *Dig Liver Dis.* 2013;45(10):867-868. doi:10.1016/j.dld.2013.03.014.
19. Braasch JW. Historical perspectives of biliary tract injuries. *Surg Clin North Am.* 1994;74(4):731-740.
20. De la Garza-Villaseñor L. Aspectos históricos de la anatomía quirúrgica de las vías biliares y la colecistectomía. *Rev Gastroenterol Mex.* 2001;66:210-214.
21. Chauvin KL, O'Leary JP. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. *Am Surg.* 1995;61(8):746-747. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7618820>. Accessed March 17, 2015.
22. Salama IA, Shoreem HA, Saleh SM, et al. Iatrogenic biliary injuries: multidisciplinary management in a major tertiary referral center. *HPB Surg.* 2014;2014:575136. doi:10.1155/2014/575136.
23. Shirouzu Y, Okajima H, Ogata S, et al. Biliary reconstruction for infantile living donor liver transplantation: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or duct-to-duct choledochocholedochostomy? *Liver Transplant.* 2008;14(12):1761-1765. doi:10.1002/lt.21599.
24. Azoulay D, Marin-Hargreaves G, Castaing D, RenéAdam, Bismuth H. Duct-to-duct biliary anastomosis in living related liver transplantation: the Paul Brousse technique. *Arch Surg.* 2001;136(10):1197-1200. doi:10.1001/archsurg.136.10.1197.
25. Mercado MÁ, Vilatobá M, Chan C, Domínguez I, Leal RP, Olivera MA. Intrahepatic bilioenteric anastomosis after biliary complications of liver transplantation: Operative rescue of surgical failures. *World J Surg.* 2009;33(3):534-538. doi:10.1007/s00268-008-9876-2.

26. Shimoda M, Saab S, Morrissey M, et al. A cost-effectiveness analysis of biliary anastomosis with or without T-tube after orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001;1(2):157-161.
27. Jablonska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2009;15(33):4097-4104.
28. Bismuth H. *Postoperative Strictures of the Bile Ducts*. In: Blumgart LH, Editor. *The Biliary Tract V*. New York, NY: Churchill-Livingstone; 1982.
29. Way LW, Stewart L, Gantert W, et al. Causes and Prevention of Laparoscopic Bile Duct Injuries. *Ann Surg*. 2003;237(4):460-469. doi:10.1097/01.SLA.0000060680.92690.E9.
30. Strasberg SM, Hertl M SN. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995;180:101-125.
31. Fernando Cussó Pérez, Cayetano López Martínez RVL. Fenómenos de superficie y disoluciones. In: *Fundamentos Físicos de Los Procesos Biológicos*.; 2013:351-357.
32. Strasberg SM. Error traps and vasculo-biliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(3):284-292. doi:10.1007/s00534-007-1267-9.
33. Pungpapong S, Alvarez S, Hellinger WC, et al. Peritonitis after liver transplantation: Incidence, risk factors, microbiology profiles, and outcome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2006;12(8):1244-1252. doi:10.1002/lt.20801.
34. Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdais A, Laurent S, Boudjema K. Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB*. 2013. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00580.x.
35. Al-Ghnaniem R, Benjamin IS. Long-term outcome of hepaticojejunostomy with routine access loop formation following iatrogenic bile duct injury. *Br J Surg*. 2002;89(9):1118-1124. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02182.x.
36. Moraca RJ, Lee FT, Ryan JA, Traverso LW. Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy. *Arch Surg*. 2002;137(8):889-893; discussion 893-894. doi:10.1001/archsurg.137.8.889.
37. Pottakkat B, Vijayahari R, Prakash A, et al. Factors predicting failure following high bilio-enteric anastomosis for post-cholecystectomy benign biliary strictures. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(9):1389-1394. doi:10.1007/s11605-010-1241-8.
38. Marangoni G, Ali A, Faraj W, Heaton N, Rela M. Clinical features and treatment of sump syndrome following hepaticojejunostomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;10(3):261-264. doi:10.1016/S1499-3872(11)60043-X.

39. Röthlin MA, Löpfe M, Schlumpf R, Largiadèr F. Long-term results of hepaticojejunostomy for benign lesions of the bile ducts. *Am J Surg.* 1998;175(1):22-26. doi:10.1016/S0002-9610(97)00229-8.
40. LADERO MORALES F. "INFLUENCIA DE LA VASCULARIZACION PORTAL Y ARTERIAL EN EL HÍGADO DE LA RATA." 1998.
41. Weiber S, Jiborn H, Zederfeldt B. Preoperative irradiation and colonic healing. *Eur J Surg.* 1994;160(1):47-51.
42. Mansson P, Zhang XW, Jeppsson B, Thorlacius H. Anastomotic healing in the rat colon: Comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17(6):420-425. doi:10.1007/s00384-002-0392-9.
43. Ikeuchi D, Onodera H, Aung T, et al. Correlation of tensile strength with bursting pressure in the evaluation of intestinal anastomosis. *Dig Surg.* 1999;16:478-485. doi:10.1159/000018773.
44. Tani T, Tsutamoto Y, Eguchi Y, et al. Protease inhibitor reduces loss of tensile strength in rat anastomosis with peritonitis. *J Surg Res.* 2000;88(2):135-141. doi:10.1006/jsre.1999.5765.
45. Nelsen TS, Anders CJ. Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic strength. *Arch Surg.* 1966;93(2):309-314.
46. Jönsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Breaking strength of small intestinal anastomoses. *Am J Surg.* 1983;145(6):800-803. doi:10.1016/0002-9610(83)90144-7.
47. Kosmidis C, Efthimiadis C, Anthimidis G, et al. Myofibroblasts and colonic anastomosis healing in Wistar rats. *BMC Surg.* 2011;11(1):6. doi:10.1186/1471-2482-11-6.
48. Kram HB, Garces MA, Klein SR, Shoemaker WC. Common bile duct anastomosis using fibrin glue. *Arch Surg.* 1985;120:1250-1256. doi:10.1097/00005373-198608000-00035.
49. Figueras J, Llado L, Miro M, et al. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg.* 2007;245:536-542. doi:10.1097/01.sla.0000245846.37046.57.
50. Erdogan D, Busch ORC, Gouma DJ, Van Gulik TM. Prevention of biliary leakage after partial liver resection using topical hemostatic agents. In: *Digestive Surgery.* Vol 24.; 2007:294-299. doi:10.1159/000103661.
51. Hayashibe A, Sakamoto K, Shinbo M, Makimoto S, Nakamoto T. New method for prevention of bile leakage after hepatic resection. *J Surg Oncol.* 2006;94:57-60. doi:10.1002/jso.20548.
52. Nursal TZ, Anarat R, Bircan S, Yildirim S, Tarim A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg.* 2004;187:28-32. doi:10.1016/j.amjsurg.2003.02.007.

53. Yagci B, Parildar M, Oran I, Memis A. Percutaneous interventional therapy of persistent biliary fistulas. *Abdom Imaging*. 2007;32:475-480. doi:10.1007/s00261-006-9142-8.
54. Davis JA. Mouse and rat anesthesia and analgesia. *Curr Protoc Neurosci*. 2008. doi:10.1002/0471142301.nsa04bs42.
55. Ariyakhagorn V, Schmitz V, Olschewski P, et al. Improvement of Microsurgical Techniques in Orthotopic Rat Liver Transplantation. *J Surg Res*. 2009;153(2):332-339. doi:10.1016/j.jss.2008.04.003.
56. Van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh HF, Jeekel H. Effect of antibiotics in fibrin sealant on healing colonic anastomoses in the rat. *Br J Surg*. 1992;79(6):525-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1611443>. Accessed March 29, 2015.
57. Waninger J, Kauffmann GW, Shah IA, Farthmann EH. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg*. 1992;163(3):319-323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1539766>. Accessed March 17, 2015.
58. Ridgway DM, Mahmood F, Moore L, Bramley D, Moore PJ. A blinded, randomised, controlled trial of stapled versus tissue glue closure of neck surgery incisions. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(3):242-246. doi:10.1308/003588407X179062.
59. Vakalopoulos KA, Daams F, Wu Z, et al. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res*. 2013;180(2):290-300. doi:10.1016/j.jss.2012.12.043.
60. Van der Ham a C, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh HF, Jeekel J. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat. *Br J Surg*. 1991;78(1):49-53.
61. Wu Z, Boersema GS a, Vakalopoulos K a., et al. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectal anastomosis. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2014;102(3):635-642. doi:10.1002/jbm.b.33039.

ANEXO 1

SOLUCIÓN DE FIBRINA Y TROMBINA (TISSUCOL®):

Composición: El sistema adhesivo TISSUCOL® está constituido por dos componentes de origen humano, el concentrado proteico adhesivo liofilizado, para disolver con solución de aprotinina, y la trombina liofilizada, para reconstituir con solución de cloruro cálcico.

Forma farmacéutica y presentación

TISSUCOL Duo® 2,0 ml. TISSUCOL Duo® 5,0 ml Sistema adhesivo de fibrina de dos componentes congelado, tratado por vapor. Dos soluciones congeladas en jeringas precargadas Solución de TISSUCOL®: 1 ml de solución contiene:

- Proteína total: 100-130 mg.
- Proteína coagulable: 75-115 mg. Compuesta por:
 - Fibrinógeno: 70-110 mg.
 - Plasmafibronectina: 2-9 mg.
 - Factor XIII: 10-50 U1.
 - Plasminógeno: 40-120 µg.
 - Aprotinina bovina: 3000 UIK2.

Solución de Trombina: 1 ml de solución contiene:

- Trombina humana: 500 UI3
- Cloruro cálcico: 40 µmol

1 Una unidad de Factor XIII corresponde a la cantidad de Factor XIII contenida en 1 ml de plasma normal fresco. 2 1 UFE (Unidad de Farmacopea Europea) corresponde a 1800 UIK (Unidades Inactivador Kalidinogenasa)

3 Una Unidad Internacional (UI) de Trombina está definida como la actividad

contenida en 0,0853 mg del Primer Estándar Internacional de Trombina Humana

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de TISSUCOL Duo® corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea. La molécula de fibrinógeno humana es una glicoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas (α , β , γ)₂ que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la Trombina se transforma en fibrina (α , β , γ)₂ con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII –previamente activado por la Trombina- y en presencia de iones de calcio.

La fibrina producida, se adhiere a los tejidos que resultan expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada, sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. El proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos. La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinólisis entre otros factores depende de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después, la formación de un tejido de cicatrización. Proceso cinético En el proceso de curación de la herida, se absorbe completamente el adhesivo de fibrina solidificado.

Indicaciones

TISSUCOL Duo® está indicado en el tratamiento coadyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas. En ocasiones se aplica asociado a materiales biocompatibles, tales como colágeno.

Contraindicaciones

Administración intravascular: No se debe aplicar por vía intravascular.

Alergia: Hipersensibilidad conocida a proteínas bovinas (aprotinina).

Hemorragias intensas: No está indicado el tratamiento de hemorragias arteriales o venosas masivas e intensas únicamente con TISSUCOL Duo®.

Advertencias y precauciones

Administración intravascular: En dos estudios retrospectivos, no aleatorizados en cirugía de bypass coronario, los pacientes que recibieron adhesivo de fibrina mostraron un incremento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad.

Aunque estos estudios no proporcionaron una determinación de causalidad, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de TISSUCOL Duo® en estos pacientes. Por tanto, debe tomarse precaución adicional para evitar la administración intravascular accidental de este producto. TISSUCOL Duo® no debe ser aplicado extravascularmente, ya que puede dar lugar a reacciones anafilácticas y/o complicaciones trombo embolicas, que pueden suponer un riesgo vital. Al aplicar TISSUCOL Duo® con un equipo pulverizador, se debe asegurar de que la presión se encuentra en el intervalo de presión recomendado por el fabricante del equipo pulverizador (ver tabla para conocer los valores de presión y distancia).

Antisépticos: Tanto la solución de TISSUCOL® como la de Trombina pueden desnaturalizarse en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (en desinfectantes). Eliminar restos de estos productos antes de aplicar el adhesivo.

Aplicación con gas presurizado: Se han producido casos que pueden ser graves o poner en peligro la vida, Asociados al uso de equipos pulverizadores que incorporan un regulador de presión para aplicar los adhesivos tisulares de fibrina. Estos casos parecen estar relacionados con el uso de equipos pulverizadores a presiones superiores a las recomendadas y/o a una distancia muy próxima a la superficie tisular. El riesgo parece ser mayor cuando los adhesivos tisulares de fibrina se pulverizan con aire, en comparación con CO₂ y, por lo tanto, no se puede excluir con TISSUCOL Duo® cuando se pulveriza durante una intervención quirúrgica de una herida abierta.

Cirugía de bypass coronario: TISSUCOL Duo® debe ser aplicado con precaución para minimizar cualquier riesgo de aplicación intravascular especialmente en cirugía de bypass coronario.

La aplicación de TISSUCOL Duo® por pulverización sólo se debe realizar si es posible determinar con precisión que la distancia de pulverización es la recomendada por el fabricante.

No pulverizar el producto a una distancia inferior a la recomendada.

Espesor: Un coágulo excesivamente grueso puede interferir negativamente en la eficacia del producto y en el proceso de cicatrización de la herida.

Prevención de enfermedades infecciosas: Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (e.j. con anemia aplásica).

Protección: Si es posible, cubrir todos los tejidos adyacentes al lugar de aplicación antes de aplicar la solución de TISSUCOL®-Trombina.

Siempre que se pulverice TISSUCOL Duo®, y debido a que cabe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa (aire o gas), se deben monitorizar los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el nivel de CO₂ al final de la espiración. Trazabilidad: Cada vez que se administra TISSUCOL Duo® a un paciente, se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Efectos adversos La hipersensibilidad frente a proteínas bovinas (aprotinina) o la aplicación repetida de TISSUCOL® podrían producir en casos muy excepcionales reacciones alérgicas o anafilácticas, en este caso seguir las pautas actuales de tratamiento.

TISSUCOL Duo® no debe ser aplicado extravascularmente, ya que puede dar lugar a reacciones anafilácticas y/o complicaciones trombo embolicas, que pueden suponer un riesgo vital. TISSUCOL Duo® debe ser aplicado con precaución para minimizar cualquier riesgo de aplicación intravascular especialmente en cirugía de bypass coronario.

Durante un ensayo clínico en cirugía cardiovascular donde se trataron 157 pacientes con TISSUCOL Duo® (presentación congelada), se observaron dos casos de incremento de los niveles del dímero-D de fibrina, pero no excedieron los niveles que ocurrían después de este tipo de cirugía descritos en la literatura. El incremento de los niveles del dímero-D postoperatorio puede ser debido, al menos en parte, a la degradación del adhesivo de fibrina.

Interacciones Adhesivos: El adhesivo se puede aplicar en pacientes totalmente heparinizados (circulación extracorpórea).

Antisépticos: La solución de TISSUCOL® y la de Trombina pueden desnaturalizarse en contacto con soluciones que contengan alcohol, iodo o metales pesados (en desinfectantes). Eliminar restos de estos productos antes de aplicar el adhesivo.

Posología y normas de administración

El uso de TISSUCOL Duo® se limita a cirujanos experimentados que hayan sido debidamente formados acerca del uso de TISSUCOL Duo®.

La dosis requerida del adhesivo de fibrina, TISSUCOL Duo®, depende del tamaño de la superficie a sellar o recubrir o del tamaño del defecto que se vaya a rellenar y del método de aplicación. Como guía un TISSUCOL Duo® 2,0 ml (2 ml de solución de TISSUCOL® más 2 ml de solución de Trombina) será suficiente como mínimo para el sellado de superficies de un área de 20 cm². Cuando el adhesivo se aplica con equipo pulverizador, la misma cantidad será suficiente para cubrir un área de 25 cm² a 200 cm², dependiendo de la indicación y del caso concreto.

Para evitar la excesiva formación de tejido de granulación y para asegurar la gradual absorción del adhesivo de Fibrina, debe aplicarse una capa delgada de solución TISSUCOL®-Trombina.

Método de Aplicación

Para uso epilesional (tópico). No inyectar. TISSUCOL Duo® no se debe aplicar por vía intravascular. Se debe evitar la aplicación secuencial separada de los dos componentes de TISSUCOL Duo®.

Para garantizar un uso seguro y óptimo de TISSUCOL Duo® para la aplicación por pulverización se deben seguir las siguientes recomendaciones:

En cirugía de heridas abiertas: se debe utilizar un equipo con regulador de presión que proporcione una presión máxima que no supere los 2,0 bares (28,5 psi).

En procedimientos laparoscópicos o mínimamente invasivos: se debe utilizar un equipo con regulador de presión que proporcione una presión máxima que no supere los 1,5 bares (22 psi) y utilice como gas únicamente dióxido de carbono.

Antes de aplicar TISSUCOL Duo© es necesario secar la superficie de la herida utilizando para ello una técnica estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, torundas, el uso de dispositivos de succión).

TISSUCOL Duo© se debe reconstituir y administrar exactamente como se especifica en las instrucciones y sólo con los equipos recomendados para este producto.

TISSUCOL Duo© congelado tiene un periodo de validez de dos años. La solución descongelada puede utilizarse en las 48 horas siguientes, si se conserva en el envase estéril sin abrir y sin dañar. La solución descongelada no debe volverse a congelar o refrigerar.

Precauciones especiales de conservación:

Conservar en congelador (a -18°C o inferior). La cadena de conservación en frío no debe interrumpirse hasta la utilización del producto. Para protegerlo de la luz, mantener el envase en su caja exterior. Tanto la solución TISSUCOL© como la solución Trombina están contenidas en jeringas de un solo uso de polipropileno.

Contenido:

Cada envase de TISSUCOL Duo© contiene: Una jeringa de un solo uso con solución TISSUCOL© (con aprotinina) congelada. Una jeringa de un solo uso con solución Trombina 500 (cloruro cálcico) congelada. Un equipo con dispositivos de aplicación (ver a continuación).

Instrucciones de uso y manipulación

Descongelación y calentamiento de TISSUCOL Duo©:

El Duplojet y las dos jeringas precargadas se empaquetan en dos bolsas selladas de plástico. La bolsa interior, es estéril por dentro y por fuera. La

descongelación a temperatura ambiente de los dos componentes tarda de 20 a 30 min.

Calentando (a no más de 37° C) se reduce el tiempo de descongelación a unos pocos segundos. Principalmente se recomienda calentar a 37° C (pero no excederlos), dado que esto conduce a la mezcla de las dos soluciones así como a la solidificación de la solución TISSUCOL®-Trombina. Justo antes de la aplicación se debe extraer el Duplojet con las dos jeringas precargadas de su cubierta de plástico y se deben retirar las cubiertas protectoras de las jeringas. TISSUCOL DUO® sólo debe utilizarse, después de descongelar, cuando la solución de TISSUCOL®, tenga una consistencia viscosa parecida a la miel. Las burbujas de aire de la jeringa que contiene la solución TISSUCOL®, se dirigirán

lentamente a la parte superior de la jeringa, cuando el Duplojet se incline o se gire de arriba a abajo. Si la solución TISSUCOL® tiene la consistencia de un gel se debe asumir, que se ha desnaturalizado, como consecuencia de la interrupción de la cadena de conservación en frío. En este caso no debe de utilizarse el adhesivo de fibrina.

Los componentes adhesivos deben utilizarse en las 48 horas siguientes a la descongelación.

Administración:

Después de calentar TISSUCOL Duo® hasta un máximo de 37°C los componentes sellantes pueden aplicarse siguiendo las siguientes técnicas:

1. Aplicación simultánea

El Duploject permite la aplicación simultánea de cantidades iguales de solución de TISSUCOL© y Trombina y asegura que los dos componentes se mezclan rápida y completamente, lo que es esencial para que el adhesivo adquiera la consistencia óptima.

a) Utilizando Duploject, boquilla de unión y aguja de aplicación. Aplicación simultánea utilizando el sistema Duploject, la boquilla de unión y la aguja de aplicación. El sistema Duploject consta de dos jeringas desechables idénticas y tiene un émbolo común que garantiza la aplicación simultánea de volúmenes iguales de cada uno de los dos componentes mediante una boquilla de unión común, antes de su mezclado en la aguja de aplicación y su administración.

Instrucciones de funcionamiento:

- Colocar las dos jeringas con solución de TISSUCOL© y Trombina en el clip.
- Asegurarse de que ambas jeringas contienen cantidades iguales.
- Eliminar las burbujas de aire.
- Conectar firmemente la boquilla de unión a las boquillas de las jeringas.
- Asegurar la conexión tirando de las bandas y fijándolas al punto de conexión del Duploject. Si la banda retrocede, utilizar la boquilla de unión que sobra. Si no hay ninguna disponible, todavía es posible su utilización asegurándose que la conexión está ajustada para prevenir cualquier riesgo de fugas.
- Ajustar una aguja de aplicación a la boquilla de unión.
- No expulsar el aire que quede dentro de la boquilla de unión o de la aguja de aplicación, a menos que se inicie la aplicación real.
- Aplicar la solución TISSUCOL©-Trombina sobre la superficie o superficies receptoras de las partes a sellar.

- Si la aplicación de los componentes del adhesivo de fibrina se interrumpe, inmediatamente se producirán coágulos en la aguja.
- Sólo sustituya la aguja de aplicación inmediatamente antes de volver a iniciar el sellado.
- Si la luz de la boquilla de unión se obtura, utilizar la boquilla de unión que se proporciona de más.

b) Utilizando Duploject, equipo pulverizador y la unidad Tissomat de control de gas propelente. Aplicación simultánea utilizando Duploject, equipo pulverizador y la unidad Tissomat de control de gas propelente.

La solución de TISSUCOL® y la solución de Trombina pueden aplicarse con esta combinación de dispositivos en el control de heridas que abarcan grandes áreas, como en injertos cutáneos de piel o para detener hemorragias rezumantes. La cabeza del pulverizador se conecta a las puntas de las dos jeringas. Presionando el émbolo común, las dos soluciones pasan a las dos salidas adyacentes que están rodeadas por la salida del gas a presión.

El flujo del gas atomiza y mezcla los dos componentes que pueden pulverizarse simultáneamente utilizando un gas propelente estéril (aire comprimido, nitrógeno o CO₂; presión: 1,5-2 bares aprox, 5-20 l/min).

El volumen de soluciones expulsado se controla por medio del émbolo del Duploject. La presión y la velocidad de flujo del gas propelente se controlan mediante la unidad Tissomat de control de gas propelente.

El usuario debe tener precaución con la utilización de dispositivos de otros fabricantes para la aplicación mediante pulverización de la solución de TISSUCOL® y la solución de Trombina.

c) Utilizando Duploject y el catéter aplicador Duplocath.

Aplicación simultánea utilizando Duploject y el Catéter

Aplicador Duplocath. En zonas de intervención de difícil acceso, en cirugía mínimamente invasiva con trocar o cuando se utiliza un endoscopio, la solución de TISSUCOL© y la solución de Trombina pueden aplicarse utilizando este tipo de aproximación.

- Aplicación por pulverización: Al aplicar TISSUCOL Duo© con un equipo pulverizador, se debe asegurar de que la presión y la distancia al tejido se encuentran dentro de los intervalos recomendados por el fabricante, según se indica a continuación Nota: Después de mezclar los componentes adhesivos, en un segundo se comienza a formar el adhesivo de fibrina dada la alta concentración de Trombina (500 UI/ml).

II. Aplicación secuencial

Para este método de aplicación se tienen que retirar las dos jeringas del Duploject y utilizarlas de forma separada. Aplicar la solución TISSUCOL© a una de las superficies a sellar y una cantidad igual de solución de Trombina a la otra; a continuación unir las dos superficies. Dado que la alta concentración de Trombina produce una rápida solidificación del adhesivo de fibrina, queda poco tiempo para la aproximación y adaptación de las superficies.

Nota: Después de aplicar los dos componentes, aproximar las superficies de las heridas. Fijar y sujetar las partes pegadas realizando una presión suave y continuada en la posición deseada durante 3-5 minutos para asegurarse que el adhesivo de fibrina se adhiere firmemente al tejido circundante.

El adhesivo de TISSUCOL© solidificado adquiere su máxima resistencia después de cerca de 2 horas (el 70% después de 10 minutos).

En ciertas aplicaciones se utiliza material biocompatible como láminas de colágeno, como material de soporte o para reforzar. Para evitar que el adhesivo de fibrina se adhiera a los guantes y al instrumental, antes de que contacten con el adhesivo, se deben humedecer con solución salina.

Siempre que se pulverice TISSUCOL Duo®, y debido a que cabe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa (aire o gas), se deben monitorizar los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el nivel de CO₂ al final de la espiración.

ANEXO 2

ESPONJA DE FIBRINÓGENO Y TROMBINA

(TACHOSIL®):

Composición TACHOSIL® contiene por cm²: Fibrinógeno humano: 5,5 mg y

Trombina humana: 2,0 UI.

Forma farmacéutica y presentación

TACHOSIL® es una esponja medicamentosa de color hueso. La cara activa de la esponja, que está recubierta con fibrinógeno y trombina, es de color amarillo.

Mecanismo de acción

Contiene fibrinógeno y trombina en forma de capa seca en la superficie de una esponja de colágeno. En contacto con los fluidos fisiológicos (por ejemplo, sangre, linfa o una solución salina fisiológica), los Componentes de dicha capa se disuelven y se esparcen parcialmente por la superficie de la herida. A continuación se produce una reacción del fibrinógeno y la trombina que inicia la última fase de la coagulación fisiológica de la sangre.

El fibrinógeno se convierte en monómeros de fibrina que se polimerizan de manera espontánea para formar un coágulo de fibrina, que mantiene la esponja de colágeno fuertemente adherida a la superficie de la herida. La fibrina queda unida en enlaces cruzados por el factor endógeno XIII, creándose una red firme y mecánicamente estable con buenas propiedades adhesivas, por lo que al mismo tiempo sirve como sellante.

Proceso cinético TACHOSIL® está indicado sólo para uso epilesional. La administración por vía intravascular está contraindicada.

Como consecuencia de esto, no se han realizado estudios farmacocinéticos en el hombre. Los selladores de fibrina /hemostáticos se metabolizan de la misma manera que la fibrina endógena por fibrinólisis y fagocitosis.

En estudios con animales, TACHOSIL© se biodegrada después de la administración en la superficie de la herida quedando pocos restos después de 13 semanas. Se observó degradación completa de TACHOSIL© en algunos animales 12 meses después de su administración sobre una herida en hígado, mientras que en otros se observaron aún pequeños restos. La degradación se asoció con la infiltración de granulocitos y la formación de tejido de granulación reabsorbible que encapsulaba los restos de la degradación progresiva de TACHOSIL©. En los estudios con animales no se han observado evidencias de intolerancia local.

De la experiencia recogida en humanos, se han encontrado casos aislados, donde los restos observados, de forma incidental no ocasionaron daño funcional.

Indicaciones TACHOSIL© está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones

Alergia: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Vía intravascular: TACHOSIL© no se debe aplicar por vía intravascular.

Advertencias y precauciones

Administración intravascular: Este medicamento es únicamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones trombo

embolicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

Alergia: Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: picores, urticaria generalizada, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen dichos síntomas, debe interrumpirse la administración inmediatamente. En caso de shock, deben observarse los estándares médicos vigentes para el tratamiento de shocks.

Cirugía neurológica: No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía.

Prevención de infecciones: Entre las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar un medicamento preparado a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o de reciente aparición y a otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus sin envoltura VHA. Estas medidas pueden tener un efecto limitado para virus sin envoltura como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con

inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Trazabilidad: Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre TACHOSIL® a un paciente se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de establecer una relación entre el paciente y el lote.

Efectos adversos Trastornos vasculares: Pueden aparecer complicaciones trombo embolicas si se aplica de forma involuntaria por vía intravascular.

Trastornos gastrointestinales: Nauseas, vómitos. Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad: angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, rubor, urticaria generalizada, ronchas, sibilancias, shock anafiláctico. Pueden darse particularmente si el preparado se administra de forma repetida o a pacientes hipersensibles a algún componente del producto.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (si se aplica vía intravascular).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fiebre: El 6,3% de los pacientes tratados con TACHOSIL® y el 5,9% de los pacientes tratados con un tratamiento comparador sufrieron pirexia.

Otros: escalofríos, dolor de cabeza, hipotensión, letargia, nerviosismo, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo.

En raras ocasiones, pueden desarrollarse anticuerpos contra los componentes de los sellantes y/o hemostáticos de fibrina.

Interacciones Antisépticos halogenados. De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, la esponja puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o

metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Deben eliminarse estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar la esponja.

Posología y normas de administración

El uso de TACHOSIL® está limitado a los cirujanos con experiencia.

El número de esponjas TACHOSIL® que se utilice debe establecerse siempre en función de las necesidades clínicas del paciente y vendrá determinado por el tamaño de la herida.

La aplicación de TACHOSIL® debe adaptarse a cada paciente según el criterio del cirujano responsable.

En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 esponjas (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 7 esponjas. En el caso de heridas de menor tamaño, por ejemplo en cirugía mínima invasiva, se recomienda el uso de esponjas de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3 cm x 2,5 cm).

Forma y vía de administración: Este medicamento es únicamente para uso local. No utilizar por vía intravascular.

Forma de administración:

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Cada esponja se acondiciona en un blister de PET-GAG sellado con un recubrimiento laminar de PE. A su vez este blister se acondiciona, junto con una bolsa desecante, dentro de dos láminas de aluminio selladas a modo de sobre, y todo ello se incluye en un envase de cartón. TACHOSIL® se presenta listo para su uso en embalajes estériles y debe manipularse en consecuencia. Utilice únicamente embalajes intactos. Una vez abierto el embalaje no es posible la postesterilización. La bolsa exterior de aluminio puede abrirse en un

entorno no esterilizado. El blister interior estéril debe abrirse en un entorno esterilizado. TACHOSIL® debe utilizarse inmediatamente después de abrir el recubrimiento interior estéril.

TACHOSIL® se utiliza en condiciones estériles. Antes de su aplicación, debe limpiarse la zona de la herida, por ejemplo, de sangre, desinfectantes y otros fluidos. Después de extraer TACHOSIL® de su embalaje estéril, debe humedecerse la esponja en una solución salina y aplicarse justo a continuación.

La cara activa de color amarillo de la esponja se aplica a la superficie de la hemorragia y se sujeta ejerciendo una ligera presión durante un periodo de 3 a 5 minutos. Este procedimiento permite que TACHOSIL® se adhiera fácilmente a la superficie de la herida.

La presión se aplica con ayuda de unos guantes humedecidos o de una compresa húmeda. Debido a la fuerte afinidad del colágeno con la sangre, TACHOSIL® puede adherirse también a instrumentos quirúrgicos o guantes cubiertos de sangre. Esto puede evitarse humedeciendo previamente los instrumentos y guantes quirúrgicos con una solución fisiológica salina.

Después de sujetar TACHOSIL® sobre la herida, debe separarse el guante o la compresa con cuidado. Para evitar que la esponja se suelte, puede mantenerse en su sitio por uno de sus extremos, por ejemplo, con ayuda de un fórceps.

De manera alternativa, por ejemplo en caso de una hemorragia intensa, puede aplicarse TACHOSIL® sin pre humedecimiento, presionando también ligeramente sobre la herida durante un periodo de entre 3 y 5 minutos.

La esponja TACHOSIL® debe aplicarse de manera que cubra toda la herida, dejando una separación de 1 o 2 cm entre los bordes de la herida y los de la

esponja. Si se utilizan dos o más esponjas, éstas deberán superponerse. La esponja puede recortarse para ajustar su tamaño y su forma

ANEXO 3

PROTECCIÓN CON SELLANTE DE CIANOACRILATO (2-octyl cyanoacrylate (2-OCA) and butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA))

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO.- El sellador quirúrgico Ethicon omnex© es un adhesivo tisular sintético que consiste

en una mezcla de dos monómeros, 2-octil cianoacrilato (2-OCA) y butil lactoil cianoacrilato (BLCA). La fórmula líquida se presenta en una ampolla de vidrio rompible albergada dentro de una unidad moldeada. La fórmula pasa por un disco poroso que contiene un iniciador, se mezcla en una cámara y se suministra a través de una cánula. Ethicon omnex© se aplica en la línea de anastomosis, que incluye la sutura, las grapas y los agujeros para presillas. El sellador se polimeriza para formar una película adherente al tejido y/o material sintético y crea un sello físico flexible, independiente del mecanismo de coagulación del cuerpo. La formación de este sello físico flexible impide la fuga de sangre. Ethicon omnex© está diseñado para proporcionar un sello físico fuerte que permanezca en su lugar durante un período más largo que el requerido para la curación natural y que eventualmente se degrade con el tiempo, desintegrándose en fragmentos absorbibles más pequeños.

La aplicación mediante dispositivo introductor está diseñada para ofrecer una mezcla homogénea de los componentes antes de la aplicación. El dispositivo estéril se presenta como un aplicador de uso único envasado.

INDICACIONES DE USO.- Ethicon omnex© está indicado como accesorio a los métodos estándar para lograr la hemostasis en los procedimientos de reconstrucción vascular al sellar

mecánicamente las áreas de fugas.

CONTRAINDICACIONES

- No usarlo en pacientes con hipersensibilidad conocida al cianoacrilato o al Formaldehído.
- No indicado para uso intravascular.

ADVERTENCIAS

- Durante la aplicación, toda la circunferencia de la anastomosis debe estar libre de fluidos biológicos durante la aplicación y se debe mantener de esta manera durante al menos 2 minutos después de la aplicación. Se debe lograr hemostasis por medio del uso de grapas, presillas o ligamientos apropiados para impedir la filtración de sangre.
- Se requieren cantidades del sellador muy pequeñas para crear un sello eficaz. Ethicon omnex© debe aplicarse en las líneas de anastomosis secas exprimiendo una gota parcial y extendiéndola de manera uniforme para formar una fina película.
- Ethicon omnex© es un adhesivo de secado rápido capaz de adherirse a la mayoría de los tejidos corporales y a muchos otros materiales, como guantes de látex e instrumentos quirúrgicos.
- Ethicon omnex© está indicado como sellador coadyuvante y no debe sustituir las suturas, grapas o los cierres mecánicos.
- No pelar el Ethicon omnex© de los lugares en los que no se desea ya que esto podría resultar en daños tisulares.
- La cánula contiene un alambre de acero inoxidable que permite al usuario doblar la cánula y colocarla para la aplicación del adhesivo en áreas a

las que es más difícil acceder. Si la punta se obstruye, la cánula no debe cortarse ni recortarse.

PRECAUCIONES

- La presión excesiva de la punta de la cánula del aplicador contra los bordes del vaso/injerto o el tejido circundante puede tener como consecuencia la separación forzada de los bordes del vaso/injerto, permitiendo que el sellador pueda entrar en el vaso. Ethicon omnex© en el interior del vaso podría retrasar la curación de la herida y/o provocar una obstrucción vascular local o embólica.
- Ethicon omnex© no se ha evaluado clínicamente para su uso en venas.
- Ethicon omnex© no se ha evaluado clínicamente para su uso en aplicaciones cardíacas.
- Ethicon omnex© no se ha evaluado clínicamente para su uso en pediatría.

EVENTOS ADVERSOS - INCIDENTES OBSERVADOS Y POTENCIALES

Eventos adversos observados

Eventos adversos observados durante el estudio clínico del Ethicon omnex© .

- Sangrado, después del procedimiento
- Hematoma
- Edema
- Oclusión del injerto/vaso
- Trombosis
- Eritema
- Infección
- Flujo bajo en el injerto

- Disminución de la vibración en el injerto
- Dermatitis
- Distensión abdominal
- TVP crónica

Eventos adversos potenciales que puede producirse debido al uso del Ethicon omnex©

- Biocompatibilidad del producto. Hipersensibilidad al cianoacrilato o al formaldehído.

La hipersensibilidad puede ser una reacción del tejido en el área a tratar.

- Aplicación del adhesivo dentro del vaso

Si se inyecta el sellador en el vaso se puede producir una migración del sellador líquido alejándose del lugar de aplicación, lo que puede producir una obstrucción, oclusión o trombosis vascular.

- Sangrado o hemorragia

Si el sellador no se adhiere al tejido o injerto o si no se aplica sellador a todos los agujeros para sutura se puede producir sangrado o hemorragia.

Eventos adversos potenciales relacionados con los procedimientos vasculares

- Adhesiones
- Pseudoaneurisma en la anastomosis
- Reacciones a la anestesia
- Insuficiencia aórtica
- Taponamiento cardíaco
- Émbolos cerebrales
- Muerte o morbilidad irreversible

- Disección
- Edema
- Eritema
- Hemorragia
- Infección
- Lesiones a los vasos o tejidos normales
- Isquemia
- Infarto del miocardio
- Déficits neurológicos
- Oclusión del injerto/vaso
- Disfunción/fallo del sistema del órgano
- Derrame pleural
- Émbolos pulmonares
- Disfunción/fallo renal
- Accidente cerebrovascular o infarto cerebral
- Trombosis
- Espasmo del vaso
- Ruptura de vasos y hemorragia

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio no aleatorio con 10 pacientes en dos centros de investigación para evaluar la seguridad y viabilidad del uso del sellador quirúrgico Ethicon omnex® como accesorio para lograr la hemostasis en las reconstrucciones vasculares en pacientes sometidos a procedimientos de desviación arteriovenosa (AV) para acceso para hemodiálisis usando injertos

vasculares de ePTFE. Los sujetos que cumplieron todos los criterios de elegibilidad fueron registrados en el estudio y se les exigió que acudieran a consultas médicas de seguimiento a las 4 y 12 semanas (+7 días) después del procedimiento.

El objetivo de eficacia principal fue el tiempo transcurrido desde la liberación de la sujeción hasta la hemostasis. El objetivo de seguridad principal fue el número de eventos adversos y eventos adversos relacionados con el dispositivo durante el período de seguimiento de 4 y 12 semanas. Los objetivos secundarios eran la proporción de pacientes que conseguían hemostasis en un tiempo igual a 0 (inmediata) o 1, 5 ó 10 minutos después de la liberación de la sujeción y la frecuencia de uso de medidas coadyuvantes adicionales para lograr la hemostasis.

Adicionalmente, CMC evaluó los datos de seguridad para examinar los efectos del calor de polimerización del sellador. La consulta de seguimiento a las 4 semanas fue un período de tiempo suficiente para permitir la manifestación de cualquier respuesta tisular no anticipada debida a la aplicación del sellador. Cualquier daño inducido por el calor probablemente involucraría la muerte inmediata de células y la muerte adicional de células dañadas en un período de horas o días, no semanas. El examen a las 4 semanas permitió evaluar el impacto clínico de cualquier daño térmico por medio de secuelas tales como sangrado o estenosis del vaso.

Los resultados clínicos agudos mostraron que el tiempo medio transcurrido desde la liberación de la sujeción hasta la hemostasis fue de 9,1 segundos (rango de 0 a 91 segundos, DE 28,8). El porcentaje de pacientes con hemostasis inmediata fue de 90% (9/10). La hemostasis inmediata se definió

como cero (0) minutos desde el momento de liberación de la sujeción hasta la consecución de la hemostasis, y se determinó usando un cronómetro calibrado proporcionado a cada centro para el estudio. El porcentaje de pacientes en los que se logró la hemostasis al cabo de 1, 5 y 10 minutos fue 90% (9/10), 100% (10/10), 100% (10/10), respectivamente. No fueron necesarias medidas coadyuvantes adicionales para lograr la hemostasis.

Durante el estudio, los médicos que participaron en la aplicación del adhesivo no informaron de ningún daño térmico inmediato en el tejido. Los eventos adversos relacionados con los daños térmicos en el tejido fueron evaluados durante la hospitalización después del procedimiento y a través del período de seguimiento de 4 semanas. Los centros de estudio no informaron de ningún evento adverso relacionado con el dispositivo durante el período de seguimiento de 4 semanas. En base a estos resultados, los médicos no reportaron que el calor producido durante la polimerización del dispositivo causara daño tisular ni ningún otro tipo de secuelas relacionadas con los daños térmicos.

No hubo diferencias significativas en los eventos adversos graves reportados entre los períodos de seguimiento al cabo de 4 y 12 semanas. Tres pacientes (2 pacientes en el seguimiento al cabo de 4 semanas; 1 paciente en el seguimiento al cabo de 12 semanas) sufrieron eventos adversos, incluyendo trombosis, distensión abdominal y trombosis venosa profunda. Los investigadores del centro concluyeron que ninguno estuvo relacionado con el producto. Se produjo un evento (oclusión del injerto/vaso) posiblemente relacionado con el dispositivo en el período de seguimiento al cabo de 12 semanas y el centro 48 determinó que su naturaleza no era grave. El

porcentaje de oclusión de los injertos tal y como se documenta en la literatura es alto; sin embargo, no es posible descartar de manera definitiva si la oclusión se debió a la progresión de la enfermedad o a la contribución del dispositivo. Todos los otros eventos adversos reportados durante los períodos de seguimiento al cabo de 4 y 12 semanas fueron consistentes con los eventos adversos Asociados con el procedimiento según se documentan en la literatura, o con la progresión de la enfermedad, y los investigadores del centro determinaron que no eran graves ni estaban relacionados con el producto.

SUMINISTRO

Ethicon omnex© se envasa y suministra como un **dispositivo estéril de uso único**.

ALMACENAMIENTO:

Condiciones de almacenamiento recomendadas: a menos de 30°C, 86°F, alejado de humedad, calor directo o luz directa. No usar después de la fecha de caducidad.

ESTERILIDAD:

Ethicon omnex© está original originalmente esterilizado por medio de calor seco y óxido de etileno gaseoso. No re esterilizar. No utilizar si el envase está abierto o dañado. Desechar todo el material no utilizado después de terminar el procedimiento médico.

INSTRUCCIONES DE USO

1. Antes de la aplicación del Ethicon omnex© , el vaso debe estar cerrado mecánicamente con suturas o grapas, sujetado y despresurizado.
2. Extraer el aplicador omnex del envase estéril.
3. Sujetar el aplicador omnex con la punta de la cánula apuntando hacia

abajo.

4. Romper la ampolla de vidrio aplicando presión a la palanca del aplicador.

5. Liberar la presión en la palanca del aplicador.

6. Apretar la palanca del aplicador de nuevo dejando que el líquido entre en la cubierta de la cánula (es decir, la cámara de mezclado)

7. Liberar la presión en el aplicador dejando que el líquido regrese al alojamiento de plástico.

8. Repetir este paso de mezclado 2 veces más. Es esencial mezclar bien para que el rendimiento sea óptimo.

9. Quitar y desechar la cubierta de la cánula.

10. Secar el área de anastomosis con gasa estéril seca o con una esponja estéril para asegurar contacto directo para la adherencia del sellador quirúrgico Ethicon omnex© al tejido y al injerto.

11. Se requieren cantidades de sellador muy pequeñas para crear un sello eficaz. Aplicar el Ethicon omnex© a la **línea de anastomosis seca de un vaso sujeto/despresurizado** (que se ha cerrado mecánicamente usando sutura, grapas u otra técnica convencional) apretando ligeramente la palanca del aplicador para exprimir una gota parcial y extenderla hasta formar una fina película con la punta de la cánula del aplicador, cubriendo una distancia de aproximadamente 5 mm. Se debe seguir aplicando sellador Ethicon omnex© exprimiendo y extendiendo uniformemente gotas parciales hasta que se haya cubierto completamente la anastomosis.

12. Asegurarse de que se ha aplicado completamente sobre la línea de anastomosis, incluyendo los puntos de sutura, los agujeros de la aguja, los agujeros de las grapas y los de las presillas. Ethicon omnex© forma

inmediatamente una película de polímero flexible en la interfaz con el tejido. Verificar que el sellador se ha secado tocándolo ligeramente con la punta del aplicador. La finalización de la polimerización queda confirmada cuando la película ya no está pegajosa.

13. Se deben dejar pasar 2 minutos (120 segundos) antes de quitar la sujeción.

14. Quitar las pinzas de sujeción después de dos minutos.

15. Inspeccionar y verificar que el sello es efectivo. En caso de que se observe un sangrado excesivo después de quitar las pinzas de sujeción, volver a sujetar, secar y volver a aplicar sellador Ethicon omnex© según se indicó anteriormente.

DECLARACIÓN SOBRE LA INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

El fabricante no tiene control sobre la manipulación y almacenamiento de este dispositivo por parte del usuario ni tampoco sobre otros factores relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y los procedimientos quirúrgicos del paciente, así como otros aspectos que puedan afectar directa o indirectamente a este dispositivo y los resultados de su utilización. Este dispositivo no debe utilizarse excepto bajo orden facultativa.

