

Adhesivo tisular 2-octil cianocrilato en hepatoyeyuno anastomosis por lesiones de vía biliar

Mayor M.C. Enrique **Jiménez-Chavarría**,* Tte. Cor. M.C. Héctor **Noyola-Villalobos****

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Hospital Central Militar, Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Las lesiones de la vía biliar principal, aun con su baja frecuencia, son una de las complicaciones más desastrosas de la cirugía biliar, ya que demandan gestos técnicos complicados y una reparación defectuosa genera resultados catastróficos. El uso del adhesivo tisular 2-octil cianocrilato presenta mejores resultados que la técnica convencional, para realizar derivaciones bilio digestivas, disminuyendo el riesgo de presentar dehiscencias y fibrosis en las anastomosis.

Material y métodos. Se diseñaron dos grupos de diez perros cada uno, a los que se realizó lesión de la vía biliar mediante disección cortante y posterior reparación quirúrgica, mediante la realización de una hepatoyeyuno anastomosis, con aplicación de 2 octil-cianocrilato y un grupo control al que se realizó la hepatoyeyuno anastomosis en la forma convencional mediante la colocación de puntos separados de prolene 5-0.

Resultados. Observando la presencia de adherencias grado 1 en seis perros, adherencias tipo 2 en un solo perro y sin adherencias en tres perros de acuerdo con la escala establecida para este estudio con una media de 1 ± 0.71 y en el grupo experimental se observaron adherencias firmes grado 3 en cuatro perros, adherencias grado 2 en cuatro perros y adherencias grado 1 en un perro, con una media de 1.5 ± 0.69 con un valor de $P = 0.00087$.

Palabras clave: Lesión vía biliar, bilio digestiva, cianocrilato.

Tissue adhesive 2-octyl cyanoacrylate in anastomosis hepatojejunum of bile duct injury

SUMMARY

Introduction. Injuries to the bile duct, even with its low frequency, are one of the most disastrous complications of biliary surgery, and gestures that require complicated technical and defective repair generates catastrophic results. The use of tissue adhesive 2-octyl cyanoacrylate provides better results than the conventional technique, for bypassing bilio digestive, decreasing the risk of dehiscence and fibrosis in the anastomosis.

Material and methods. He designed two groups of ten dogs each, who underwent bile duct injury by sharp dissection and subsequent surgical repair, by conducting a hepatojejunum anastomosis with application of 2-octyl cyanoacrylate and a control group to which hepatojejunum performed the anastomosis in the conventional manner by placing sutures of prolene 5-0.

Results. Noting the presence of adhesions, grade 1 in six dogs, type 2 adhesions in a dog and without adhesions in three dogs in accordance with the scale set for this study with a mean of 1 ± 0.71 and in the experimental group there were firm adhesions degree 3 in four dogs, adhesions, grade 2 in four dogs and grade 1 adhesions in a dog with a mean of 1.5 ± 0.69 with a value of $P = 0.00087$.

Key words: Bile duct injury, biliary digestive cyanoacrylate.

Introducción

Las afecciones benignas y malignas de la vía biliar tanto principal como accesoria (vesícula biliar) continúan siendo la causa más común de cirugía abdominal. La indicación principal es la colelitiasis sintomática y el procedimiento realizado con mayor frecuencia es la colecistectomía simple. Actualmente, la mayoría de la cirugía biliar en un Servi-

cio de Cirugía General y del Aparato Digestivo se lleva a cabo mediante abordaje laparoscópico,^{1,2} en el Hospital Central Militar 40% de las cirugías gastrointestinales se encuentran relacionadas con la vía biliar de las cuales 95% son por vía mínimamente invasiva. Por otro lado, la introducción de la vía laparoscópica para el tratamiento de la enfermedad biliar se acompañó transitoriamente de un incremento de la iatrogenia,¹⁻³ lo que reavivó el interés por el estudio de las

* Graduado del Curso de Especialización y Residencia en Cirugía General, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Jefe del Servicio de Cirugía General, Jefe del Curso de Cirugía General, Presidente Asociación Nacional de Trasplantes, Jefe del Departamento de Trasplantes adscrito al Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dr. Héctor Noyola-Villalobos

Depto. de Cirugía HCM Boulevard Manuel Ávila Camacho. Esq. Av. Ejto. Nacional s/n C.P. 11200, México, D.F.

Recibido: Septiembre 8, 2009.

Aceptado: Marzo 21, 2010.

complicaciones post operatorias. Mucho se ha avanzado en las últimas décadas con la introducción de nuevas tecnologías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad biliar, pero los problemas a los que se enfrenta un clínico tras el tratamiento quirúrgico siguen siendo básicamente los mismos que aparecieron con la introducción de la colecistectomía a finales del siglo XIX.

La incidencia real de las lesiones iatrogénicas de la colecistectomía laparoscópica se mantiene incierta; sin embargo, existen reportes de experiencias individuales en instituciones en particular que varían desde valores tan bajos como 0.3 hasta 4%. Un estudio demuestra la incidencia de lesiones de la vía biliar, tanto en la práctica privada como en un hospital universitario, en total de 2.2%; pero una incidencia de 0.1% en cirujanos que han realizado más de 13 colecistectomías laparoscópicas. Los cirujanos que sólo han completado un curso de entrenamiento y acumulan apenas su experiencia clínica inicial, encontrándose en la conocida curva de aprendizaje, deben reconocer los problemas potenciales durante dicha fase y tener un amplio criterio para convertir el procedimiento. Las lesiones de la vía biliar principal durante la colecistectomía por vía laparoscópica se encuentran en algunas series alrededor de 0.39 y 0.9%, y están relacionadas, normalmente, con procesos inflamatorios, perforaciones de la vía biliar durante la disección, identificación errónea del cístico, dificultad de reconocimiento de anomalías anatómicas y por el uso indebido de la electrocoagulación, conllevando perforaciones o necrosis de la vía biliar principal.

La incidencia actual en la bibliografía de lesiones térmicas durante la colecistectomía laparoscópica es baja, variando entre 0.06 y 0.3%. Las lesiones térmicas de la vía biliar principal de este tipo han sido descritas más como lesiones parciales que totales pero, dada la extensión de la necrosis de la pared y la necesidad de identificar tejido correctamente sano, es preciso realizar una reconstrucción con una anastomosis bilio digestiva en lugar con una simple reparación de la vía biliar principal.

La reparación quirúrgica de las lesiones de la vía biliar debe seguir las técnicas estándar aceptadas. Cuando dicha lesión se reconoce durante el procedimiento laparoscópico se debe reparar en forma inmediata. Un conducto hepático pequeño es más susceptible a estenosarse posterior a la reparación, se debe realizar cualquier esfuerzo para preservar la mayor porción posible de la vía biliar extrahepática. Cuando se coloca una grapa al colédoco sin pérdida segmentaria, se debe realizar una anastomosis del mismo con colocación de sonda en T siempre que éste no se haya devascularizado. Cuando se ha incidido un segmento mayor a 1 cm del colédoco o se ha devascularizado, se debe realizar una coledocoduodenoanastomosis término-lateral o preferiblemente una coledocoyeyunoanastomosis término-lateral en Y de Roux.

La reparación de las lesiones iatrogénicas de la vía biliar conlleva complicaciones postoperatorias graves en uno de cada diez pacientes, con una mortalidad que puede alcanzar hasta 8%. A largo plazo, 25% de los pacientes refieren resultados funcionales malos tras la reparación biliar.⁴ En nu-

merosos estudios se ha demostrado que el éxito o no de una anastomosis biliodigestiva depende de varios factores como lo son: grado de dilatación de la vía biliar (>1.5 cm), tipo de anastomosis biliodigestiva (biliodigestivas altas), grado de irrigación de la vía biliar, entre otros. Ahora bien, el seguimiento de estos pacientes después de una anastomosis bilioentérica es corto en la mayoría de los informes y no se han relacionado con el material de sutura.

Es aquí donde surge la necesidad y el interés de emplear un nuevo material en la realización de las anastomosis biliodigestivas. A través de la historia se ha necesitado de un material para cerrar una lesión de continuidad traumática o quirúrgica y se han buscado las características más inocuas para que presente la menor reacción posible y una cicatriz más adecuada. La mayoría de las suturas (absorbibles o no absorbibles, sintéticas, naturales, metálicas), han mostrado mayor o menor grado de reacción, ya que cualquier técnica de sutura representa otro micro trauma y los tejidos deben responder de acuerdo a los procesos de cicatrización, epitelización, migración celular y demás fases de la reparación de la herida.⁵⁻⁷

Se han buscado nuevas e innovadoras alternativas como la aplicación de sustancias adhesivas que se han utilizado en diversas áreas quirúrgicas con buenos resultados. Éstas pueden ser biológicas, entre las que encontramos las elaboradas con fibrina, constituidas por moléculas y proteínas del paso final de la coagulación, son biodegradables y no provocan toxicidad en los tejidos; dado que mejoran la angiogénesis tienen efectos benéficos en la curación de heridas. El cianoacrilato, adhesivo no biológico, es uno de los más representativos y actúa polimerizando mediante reacción exotérmica; sin embargo, se ha informado toxicidad tisular al generar una respuesta inflamatoria local. En el año 2003 la *Food and Drug Administration* aprobó los adhesivos de extracción 100% humana, que tienen ventajas en términos de biocompatibilidad y biodegradabilidad comparados con los anteriores adhesivos, los cuales se preparaban con algunos componentes de extracción bovina. De igual forma, se han utilizado diferentes tipos de cianoacrilato (metil, etil, butil y octil) con mejoras en flexibilidad y menor reacción inflamatoria en modelos de anastomosis colónica; los resultados han sido diversos.⁸⁻¹²

El 2-octil cianoacrilato (Dermabon, Ehicon, Omnex, Mass) es cuatro veces más resistente y es más flexible, está indicado en una amplia variedad de heridas. Respecto al N-2-butilcianoacrilato y 2-octil-cianoacrilato, resalta la facilidad de su aplicación ante una lenta velocidad de polimerización del primero y, por ende, mayor ventaja como sellador de anastomosis sobre el otro adhesivo sintético, es importante señalar que estos adhesivos aún no están autorizados para su aplicación en tejidos u órganos internos, existen estudios piloto y meta análisis en los que se han aplicado en anastomosis intestinales y anastomosis vasculares con buenos resultados, el adhesivo Omnex, el cual es la combinación de 2-octil cianoacrilato y butil lactoil cianoacrilato, forma un polímero el cual crea una capa impermeable y adherente de las anasto-

mosis vasculares sobre tejido y material sintético el cual se demuestra que favorece la anastomosis y disminuye el riesgo de sangrado.¹³

Material y métodos

Estudio comparativo experimental en perros. Se constituyó, de acuerdo con un muestreo por conveniencia, por dos grupos de diez perros adultos cada uno, a los que en forma inicial se les mantuvo en cuarentena y se les desparasitó. Bajo anestesia general, limpieza y vestido quirúrgico se realizó lesión de la vía biliar mediante disección cortante y posterior reparación quirúrgica, mediante la realización de una hepatoyeyuno-anastomosis; el grupo A la reparación se realizó colocando cuatro puntos de referencia denominados postes prolene y posterior aplicación de 2 octil-cianocrilato (Omnexs) y al grupo control le realizó la hepatoyeyuno anastomosis en forma convencional mediante la colocación de puntos separados de prolene 5-0.

Anestesia

Se aplicó anestesia general por personal de veterinaria y remonta con hidrocloreto de xilaxina a 10% IM 1 mg/kg peso, y con pentobarbital sódico solución a 6% IV, 25 mg/kg peso y, con el objeto de disminuir respuestas vágales sobre la función cardíaca a la manipulación del peritoneo se empleó atropina 2 mg/kg peso, IV. Durante el transoperatorio se mantuvieron hidratados por vía intravenosa con solución hartman a un ritmo de infusión calculada a su peso, en promedio a 15 mL/kg/h.

Técnica de la hepatoyeyuno anastomosis con el empleo del 2-octil cianocrilato.

Grupo A

1. Se coloca al perro en mesa de disección, realizando asepsia, antisepsia y colocando vestido quirúrgico, se realiza incisión por línea media.
2. Se realiza disección del árbol biliar extra hepático hasta localizar las estructuras biliares, cortando con tijera por arriba del cístico.
3. Se procede a localizar asa de yeyuno a 60 cm del ligamento de Treitz, realizando derivación biliodigestiva, cerrando las anastomosis con sutura en dos planos y la hepatoyeyuno anastomosis colocando dos postes de prolene y aplicando el adhesivo tisular.
4. Se corrobora la ausencia de fuga de líquido biliar y se procede a cerrar la cavidad abdominal con prolene mediante surgete continuo y puntos de Sarnoff en piel con dermalon.
5. Vigilando al animal durante el postoperatorio.

Hepatoyeyuno anastomosis con técnica convencional del empleo de prolene

1. Se coloca al perro en mesa de disección, realizando asepsia y antisepsia y colocando vestido quirúrgico, se realiza incisión por línea media.

2. Se realiza disección del árbol biliar extrahepático hasta localizar las estructuras biliares, cortando con tijera por arriba del cístico.
3. Se procede a localizar asa de yeyuno a 60 cm del ligamento de Treitz, realizando derivación biliodigestiva, cerrando las anastomosis con sutura en dos planos y la hepatoyeyuno anastomosis cerrando con puntos separados con prolene 5-0.
4. Se corrobora la ausencia de fuga de líquido biliar y se procede a cerrar la cavidad abdominal con prolene surgete continuo y puntos de Sarnoff en piel con dermalon.
5. Vigilando al animal durante el post operatorio.

Todos los perros fueron sometidos en el postoperatorio a ayuno durante cinco días, y transcurrido este tiempo se proporcionó dieta blanda (croquetas en agua), se mantuvieron en vigilancia a los animales a fin de detectar complicaciones postoperatorias secundarias al procedimiento.

Resultados

Se sometieron a cirugía 20 perros de los cuales fueron 11 machos y nueve hembras, con un peso promedio de 16.75 kg, se integraron dos grupos dentro de los cuales, el perro Núm. 1 del grupo experimental al cuarto día posterior a la cirugía presentó fuga de la anastomosis, con deterioro marcado, observando al perro con fiebre, inmóvil y sin tolerar la vía oral con fuga franca por la herida de secreción biliar, por lo que se decide sacrificarlo, realizando exploración quirúrgica, detectando la presencia de fuga en la porción posterior de la anastomosis con abundante bilis en la cavidad abdominal y cambios de coloración en el hígado, se decide la toma de biopsia y el patólogo reporta la presencia de parásitos, con esto queda dentro de los criterios de exclusión, pudiendo ser un factor que condicione obstrucción de la vía biliar y consecuente fuga de la anastomosis, motivo por el cual no se considera dentro del análisis estadístico.

El tiempo de cirugía en el grupo control, realizando la hepatoyeyuno anastomosis término lateral con prolene 5-0 en un tiempo medio de 145.7 min con una desviación estándar de ± 24.4 , y el grupo experimental realizando el cierre con dos puntos de control de prolene uno en la pared anterior y otro en la pared posterior del conducto hepático común, en la hepatoyeyuno anastomosis con posterior aplicación del pegamento tisular Omnex, con un tiempo medio de 95 min con una desviación estándar de ± 32.5 , con una diferencia en promedio de 50 min menos al grupo control, con una $p = 1.64$, estas cirugías fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico a fin de evitar sesgos por la realización de la técnica, cabe mencionar que la primer anastomosis realizada en el grupo experimental se aplicaron puntos laterales y aplicación del pegamento tisular, presentando fuga en la porción posterior de la anastomosis; sin embargo, este espécimen también presentaba parásitos reportados por patología, en forma inicial se consideró a la técnica como responsable de la fuga, lo que condicionó el cambio en la forma de colocar los pun-

tos de soporte en lugar de ser laterales se aplicó uno anterior y otro posterior, quedando excluido de acuerdo a los criterios de exclusión establecidos previamente. Los perros que cubrieron los criterios de inclusión se sometieron a cirugía y se mantuvieron en observación durante 30 días posteriores a ésta, cubriéndolos con antibióticos, analgesia e hidratación parenteral hasta que toleraron la vía oral, este aspecto fue manejado por personal veterinario perteneciente al bioterio del Hospital Central Militar de acuerdo a los criterios bióticos en el manejo de animales en estudios experimentales.

Posterior al periodo de observación se sacrificó en forma inicial al grupo control de acuerdo al tiempo establecido, observando la presencia de adherencias grado 1 en seis perros, adherencias tipo 2 en un solo perro y sin adherencias en tres perros de acuerdo a la escala establecida para este estudio con una media de 1 ± 0.71 y en el grupo experimental se observaron adherencias firmes grado 3 en cuatro perros, adherencias grado 2 en cuatro perros y adherencias grado 1 en un perro, con una media de 1.5 ± 0.69 con un valor de ($p = 0.00087$).

Dentro del grupo control dos perros presentaron hipertermia posterior a la cirugía, sin tolerar la vía oral, manteniéndose inmóviles, fueron tratados con antibioticoterapia y analgesia sin presentar mejoría presentando dehiscencia de la anastomosis y fuga de contenido biliar y la presencia de biloma en cavidad abdominal y dehiscencia de la herida quirúrgica al quinto día posterior a la cirugía, estos perros fueron sacrificados, explorando la anastomosis la cual se encontraba con un plastrón inflamatorio el cual no lograba contener la fuga de secreción biliar, observando una peritonitis generalizada, considero importante mencionar que estos fueron los primeros dos perros sometidos a cirugía, sin presentar complicaciones posteriores en los dos grupos experimentales, con una $p = 0.45$, recordando que un perro del grupo experimental presentó dehiscencia secundaria a la presencia de parásitos. Es difícil saber si fue por la técnica o por la presencia de estos parásitos, motivo por el cual quedó excluido.

Los tres perros que presentaron dehiscencia de la anastomosis, dos del grupo control y uno del grupo experimental, presentaron dehiscencia dentro de los primeros cinco días, caracterizada por el deterioro físico y sin lograra tolerar la vía oral, con evidencia franca por la presencia de fuga de líquido biliar a través de la pared abdominal con dehiscencia de la aponeurosis la cual fue suturada con Novafyl del 1 en la totalidad de los perros en ambos grupos, de igual forma presentaron erosión de la piel que condicionó que los puntos colocados en piel con dermalon se botaran, con abundante salida de líquido biliar, por lo que los tres animales con dehiscencia en coordinación con el veterinario quien les proporcionaba cuidados postoperatorios se decidió fueran sacrificados presentando una diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0.001$.

Se realiza el análisis del diámetro del conducto hepático, considerando dos parámetros en forma inicial se toma el diámetro de los dos grupos en el preoperatorio, presentando un

promedio de 1.77 mm de diámetro, con una media de 1.8 ± 0.21 , comparando el grupo control con el grupo experimental en el post operatorio, presenta una $p = 0.19$, comparando con la prueba CHI con una $p = 0.85$, Comparando el grupo control con las medidas preoperatorias con los diámetros del mismo grupo en el post operatorio presentado una $p = 0.001$, de igual forma se compara el grupo control en el preoperatorio con el grupo experimental en el postoperatorio presentando una $p = 0.0047$.

Discusión

Los policianocrilatos son excelentes pegamentos, de hecho son utilizados y nombrados como súper pegamentos, incluso algunos ya aprobados por la FDA, en su aplicación dentro de algunas especialidades como en la oftalmología, odontología y en la cirugía plástica, aplicándolos sobre tejidos superficiales demostrando su eficacia y su baja toxicidad; sin embargo estos pegamentos aún se encuentran en fase experimental para su aplicación sobre tejidos en el interior del organismo, este estudio da pie a un sin número de estudios los cuales tendrán que comprobar un gran número de variables a corto y a largo plazo, en el presente estudio se utilizaron dos grandes pegamentos mezclados comercialmente conocido con el nombre de Omnex, el cual contiene la combinación de dos polímeros (2-octil cianocrilato y butil lactoil cianocrilato) comparándolo con el método tradicional en derivaciones biliodigestivas,

Las lesiones de vías biliares son raras y generalmente son secundarias a iatrogenias, se encuentra descrito en varios textos de cirugía la necesidad de referir a un cirujano experimentado en vías biliares a los pacientes que presenten este tipo de lesiones y aún se reporta como una de las complicaciones de este procedimiento la fuga biliar por dehiscencia de la anastomosis y estenosis de la vía biliar en el sitio de la anastomosis a largo plazo. Aun el cirujano experto debe invertir tiempo y gran cautela en la realización de una derivación biliodigestiva.

En nuestro estudio logramos una diferencia de 50 min menos en promedio, reduciendo el tiempo quirúrgico, lamentablemente no obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa, es importante mencionar lo que significan 50 min de tiempo quirúrgico en un paciente con la presencia de comorbilidades, tiempo que cualquier cirujano desearía a fin de reducir el tiempo quirúrgico.

Logramos una diferencia estadísticamente significativa en la dehiscencia de la anastomosis, logrando un menor número de fugas con la aplicación del pegamento tisular Omnex, nos gustaría ser optimistas pero como cirujanos es mandatorio mencionar, de igual forma, que se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de adherencias firmes en el postoperatorio. Esto lo podríamos interpretar de tal forma que si falla el procedimiento quirúrgico, una segunda cirugía sería difícil de realizar por la gran cantidad de adherencias firmes que se forman por la presencia del pegamento tisular. Es cuestión de considerar el

riesgo beneficio y la certeza de ejecutar una técnica escrupulosamente realizada y reforzar la técnica convencional con la aplicación de este pegamento, asegurando un buen resultado en nuestros pacientes.

Debemos considerar la presencia de la dilatación del conducto hepático, la cual se presentó en ambos grupos posterior a la cirugía sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa, lo que podríamos interpretar que ambos procedimientos crean estenosis del conducto a nivel de la anastomosis con la consecuente dilatación de la porción proximal.

Valdría la pena dar continuidad a realizar estudios a largo plazo a este tipo de procedimientos, ya que también debemos recordar que las adherencias son reabsorbidas a largo plazo y como toda cirugía con buenos resultados no son necesarias las reintervenciones, sería necesario valorar a largo plazo el efecto del polímero y comprobar si a largo plazo se logra su reabsorción por el organismo o por lo contrario forma reacción a cuerpo extraño con la subsecuente formación de granulomas.

Se considera necesario continuar con esta línea de investigación dejando un mayor tiempo para lograr la evaluación de la respuesta inflamatoria a largo plazo así como la realización de estudios histológicos a diferentes intervalos a fin de lograr analizar la respuesta del organismo y la secuencia de eventos que se presentarían por la presencia del adhesivo tisular dentro del organismo.

Se propone un modelo en el cual se podría aplicar este superpegamento en un conducto más dilatado, realizando el estudio en tres fases, la primera sería realizada por laparoscopia, en la cual se colocaría una grapa en la vía biliar, posteriormente crear la lesión y reparación de la vía biliar con la aplicación del pegamento tisular y valorar su respuesta sobre tejido que ya presenta respuesta inflamatoria.

Referencias

1. Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1970; 57: 109-18.
2. Irvin TT, Goligher JC, Johnston D. A randomized prospective clinical trial of single-layer and two layer inverting anastomoses. *Br J Surg* 1973; 60: 461-4.
3. Moreno GS y cols. Manejo y perspectiva de las lesiones de la vía biliar por colecistectomía laparoscópica. *Asociación Mexicana de Cir. Endoscópica, A.C. Rev Mex Cir Endoscop* 2002; 3(1): 6-12.
4. Hernandez FF, Azolas MR y cols. Manejo quirúrgico de la estenosis benigna de la vía biliar. *Rev Chilena de Cirugía* 2002; 54(5): 474-8.
5. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973; 177: 513-18.
6. Jones C, Laurence BH, Faulker KW, Culling GL. Closure of a benign bronchoesophageal fistula by endoscopic injection of bovine collagen, cyanoacrylate glue and gel foam. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 53-5.
7. Mokiya T, Ishii O, Yamazaki. Surgical treatment for subacute left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction-pericardial patch gluing method. *Nippon Kiobu Geka Gakkai Zassahi* 1996;44:896-910
8. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of corticosteroid on the healing bowel anastomoses. *Am Surg* 1984;71:267-270.
9. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985;72:606-609.
10. Gottrup F. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum:collagen distribution and relation to mechanical strength. *Am J Surg* 1981;141:222-227.
11. Wise L, McAlister W, Stein T, Schuck P. Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:190-194.
12. O.Farias LL, A.O.Mosqueda, A.G.Ojeda. Presión de estallamiento en anastomosis de colon normal e isquémico en ratas, con adhesivos tisulares biológicos y sintéticos. *Cir Ciruj* 2005;73:31-42.
13. Alan B. Lumsden, MD,a and Eugene R. Heyman, PhD,b on behalf of the Closure Medical Surgical Sealant Study Group, Prospective randomized study evaluating an absorbable cyanoacrylate for use in vascular reconstructions *Journal of vascular surgery* 2006 :1-8.
14. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses *Br J Surg* 1973; 60: 461-4.
15. Stewart R. Influence of malignant cells on healing of colonic anastomoses. Experimental observations. *J R Soc Med* 1973; 66: 1089-91.
16. Peacock EJr. Cicatrización y cuidados de las heridas. En: Principios de cirugía. Schwartz SS, Daly FG (eds.). 7a. Ed. México: McGraw-Hill; 2000, p. 267-86.
17. Galil K, Schofield I, Wright G. Scientific effect of N-butyl-2cyanoacrylate (histoacryl Blue) on the healing of skin wounds. *J Can Dental Assoc* 1984; 50: 565-9.
18. Brown PN, McGuff, Nooryl HS. Comparison of N octyl-cyanoacrylate vs suture In the stabilization of cartilage grafts. *Arch-Otolaryngol Head and Neck Surg* 1996; 122: 873-7.
19. Nakkada Y, Fattal E, Foulquier M, Coover P. Pharmacokinetics and distribution of oligonucleotids absorbed in to ploy (isobutyl-cyanoacrylate) nanoparticles after intravenous administration in mice. *Pharm Res* 1996; 13: 38-43.
20. Veludios A, et al. Cyanoacrylate tissue adhesive in blepharoplasty. *Ophthal Plast Reconst Surg* 1996; 12: 89-97.
21. Chappelow CC, Byerly TJ, Inzino CS, Millich F, Eick JD. Design and development of isocyanacrylates as dental adhesives. *J Dental Res* 1996; 75: 761-7.
22. Alio JL, Mullet-ME, García JC. Use of cyanoacrylate tissue adhesive in small incision cataract surgery. *Ophthal Surg Lasers* 1996; 27: 270-4.
23. Bodaghi, Levy C, Votan P, Hoang Wuan T. Value of cyanoacrylate tissue adhesives in peripheral corneal ulcers of inflammatory origin. *J Fr Ophthalmol* 1996; 19: 2-32.
24. Orozco RL. *Gac Méd Méx* 2002; 138(6): 505-9.
25. Fielding LP, Stewart-Brown S, Bresovsky L, Kearny G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980; 281: 411-14.

