

Estudio comparativo de dos técnicas de anastomosis biliodigestivas. Utilidad del sello de fibrina

Tte. Cor. M.C. José Lauro Gilberto **Delgado-Arámburo,***

Tte. Cor. M.C. Héctor Faustino **Noyola-Villalobos,**** Mayor M.C. Luis Manuel **García-Núñez*****

Escuela Militar de Graduados de Sanidad/Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes. Las anastomosis que se realizan para lograr la continuidad del drenaje biliar al intestino (biliodigestivas) se hacen en pacientes con pérdida de la continuidad por lesión de la vía biliar. Después de una anastomosis biliodigestiva las complicaciones técnicas que se presentan generalmente son la fuga del sitio de anastomosis y la estenosis. La técnica de anastomosis biliodigestiva más utilizada y con el mejor resultado es la anastomosis mucosa-mucosa del conducto biliar al yeyuno en Y de Roux.

Material y métodos. Estudio experimental comparativo, realizado en el laboratorio de cirugía experimental del Hospital Central Militar, con dos grupos: uno control y otro experimental, de anastomosis biliodigestiva de tipo hepatoyeyuno en modelo canino, se comparó la técnica de múltiples puntos con material monofilamento sintético no absorbible contra colocar dos puntos con material monofilamento sintético no absorbible más sello de fibrina, las variables estudiadas fueron peso, complicaciones, tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, tolerancia al alimento enteral, sobrevida, fiebre, hallazgos en paracentesis, hallazgos en la necropsia, y reepitelización.

Resultados. Del grupo control siete caninos sobrevivieron y tres no, del grupo experimental un canino sobrevivió y nueve no; todos los perros que no sobrevivieron presentaron fuga de la anastomosis biliodigestiva, se correlacionó fuertemente la fiebre con fuga de la anastomosis biliodigestiva, el no aceptar alimento, y paracentesis positiva a bilis, los caninos que no sobrevivieron mostraron epitelización incompleta de la anastomosis y los que sobrevivieron mostraron epitelización completa.

Conclusión. La técnica de múltiples puntos de sutura con polipropileno calibre 5-0 es superior a la técnica de dos puntos de sutura con polipropileno calibre 5-0 y sello de fibrina para restablecer el drenaje biliar al intestino mediante una anastomosis hepatoyeyuno. No es posible realizar con éxito una anastomosis del conducto hepático común al intestino delgado en modelo canino en forma segura utilizando dos puntos de sutura con polipropileno 5-0 y sello de fibrina.

Palabras clave: Anastomosis biliodigestiva, sello de fibrina.

Comparative study of two technique of billiary anastomosis. Utility fibrin seal

SUMMARY

Background. Anastomoses that are performed to ensure the continuity of the bowel biliary drainage (biliary) are used in patients with loss of continuity of the bile duct injury. Biliary anastomosis after a technical complications that arise are usually the site of anastomosis leakage and stenosis. Biliary anastomosis technique most used and the best result is the mucosa-mucosa anastomosis of the bile duct to jejunum and Roux.

Material and method. Comparative experimental study conducted in the experimental surgery laboratory of the Central Military Hospital, with two groups: one control and one experimental, hepatoyeyuno type biliary anastomosis in a canine model, we compared the technique of multiple points with non-absorbable synthetic monofilament material against place two points with non-absorbable synthetic monofilament material more fibrin seal, the variables studied were weight, complications, surgical time, anesthetic time, enteral feed tolerance, survival, fever, paracentesis findings, findings at autopsy, and reepithelialization.

Results. The control group seven dogs survived and three did not, a canine experimental group and nine survived not, all dogs that survived had biliary anastomosis leakage, fever was strongly correlated with biliary anastomotic leak, not accepting food, and bile positive paracentesis, the dogs that did not survive showed incomplete epithelialization of the anastomosis and the survivors showed complete epithelialization.

Conclusion. The technique of multiple points of size 5-0 polypropylene suture is superior to technique two sutures with 5-0 polypropylene caliber and fibrin seal to restore bile drainage into the intestine through hepatoyeyuno anastomosis. It is not possible to pass a common bile duct anastomosis to the small intestine in a canine model securely using two polypropylene sutures 5-0 and fibrin seal.

Key words: Biliary anastomosis, fibrin seal.

* Residente de Cirugía General, E.M.G.S., H.C.M. ** Jefe del Departamento de Cirugía General, H.C.M., Jefe de la Subsección de Trasplante H.C.M., Jefe del Curso de Especialización y Residencia en Cirugía General H.C.M. Cirujano General y de Trasplante. *** Cirujano General y de Trauma, adscrito al Servicio de Cirugía General, Subsección Cirugía de Trauma, H.C.M.

Correspondencia:

Dr. José Lauro Gilberto Delgado-Arámburo.

Tel.: (01 55) 1325-3985, Cel.: (044 55) 5943-8261. Correo electrónico: joselaurodelgado@yahoo.com.mx

Recibido: Julio 20, 2010.

Aceptado: Diciembre 8, 2010.

Antecedentes

Anastomosis biliodigestiva

Las anastomosis que se realizan para lograr la continuidad del drenaje biliar al intestino (biliodigestivas) se hacen en pacientes con pérdida de la continuidad por lesión de la vía biliar, en obstrucciones por cáncer o trasplantes hepáticos. La lesión de vía biliar después de colecistectomía es una catástrofe iatrogénica asociada con significativa morbilidad y mortalidad¹ disminuye la sobrevivencia a largo plazo.² En los Estados Unidos de América 34-49% de los cirujanos han causado una lesión de la vía biliar con una experiencia individual de uno a dos casos.^{3,4} La incidencia de tales lesiones va de 0.1 a 0.9% en colecistectomía convencional y la frecuencia aumenta cinco a diez veces con la colecistectomía laparoscópica. La evidencia actual indica que estas lesiones deben ser tratadas por cirujanos expertos,⁵ pero en más de la mitad de los casos las lesiones son reparadas por el cirujano que la realizó,² esto contribuye a aumentar la incidencia de complicaciones incrementando la morbilidad y mortalidad perioperatoria. Entre las complicaciones técnicas después de una anastomosis biliodigestiva se encuentran la fuga del sitio de anastomosis y la estenosis, las consecuencias de estas complicaciones son graves y los pacientes pueden desarrollar colangitis, sepsis, cirrosis biliar secundaria y sucumbir a estas complicaciones.⁶ La técnica de anastomosis biliodigestiva más utilizada y con el mejor resultado es la anastomosis mucosa-mucosa del conducto biliar al yeyuno en Y de Roux, aunque no está exenta de complicaciones.⁷⁻¹¹ Ishizaki reportó en 1995 un estudio experimental en modelo murino donde colocaba una prótesis de cloruro de vinilo del conducto biliar al yeyuno sin usar suturas y posteriormente sacrificaba a los especímenes observando al microscopio que a las 12 semanas el proceso de reepitelización de la mucosa estaba casi completo y el defecto cubierto totalmente con un epitelio hiperplásico.

Sello de fibrina

El concepto de utilizar sustancias hemostáticas provenientes de sangre para el manejo y prevención de hemorragia de órganos puede ser ubicado en principios del siglo XX cuando Bergel reportó el efecto hemostático de la fibrina. En 1916 William Harvey reportó el uso de parches de fibrina para detener el sangrado de órganos sólidos y en 1940 Young y Medawar reportaron una anastomosis nerviosa en forma experimental con sello de fibrina.¹² La fibrina participa en los procesos de coagulación, convierte la protrombina a trombina y ésta a su vez convierte el fibrinógeno a fibrina, la serie compleja de reacciones que al final permiten la transformación del fibrinógeno soluble a un coágulo insoluble constituye el proceso de la coagulación. El sello de fibrina posee propiedades hemostáticas y adherentes que lo vuelven un elemento adjunto benéfico para el cierre de heridas y estimulación de la cicatrización; existe aumento de la hidroxiprolina indicando que en la herida hay una mayor cantidad de colágena, acelerando la revascularización, razón que hace

suponer permite una regeneración tisular mas rápida, aunque a diferencia del material de sutura no induce mayor inflamación o reactividad tisular.¹³ En la actualidad los sellos de fibrina tienen múltiples usos en el área quirúrgica entre los mas conocidos están la hemostasia, sello de fistulas en diversos órganos,¹⁴ prevención de la formación de seromas,¹⁵ sello de líneas de sutura,¹⁶ fijación de injertos cutáneos, uso transoperatorio para disminuir el sangrado. Todos los sellos comerciales de fibrina (adhesivos tisulares) contienen un componente de fibrinogeno derivado de crioprecipitado de plasma humano, obtenido de llevar al plasma a una temperatura de 0-4 °C y colectando el precipitado por centrifugación continua, posteriormente éste se purifica y se estabiliza el fibrinógeno. Schwartz¹⁷ presumió que en la formación de un sello de fibrina la acción de la trombina en el fibrinógeno es la reacción más rápida y predominante y monitorizó la reacción lenta del entrecruzamiento de fibrina por el factor XIII de la coagulación después de la activación de trombina. El entrecruzamiento de las cadenas [gamma]-[gamma] de fibrina finalizó después de cinco minutos y el entrecruzamiento de las cadenas alfa estaba a 66% tras incubarse a 37 °C después de dos horas. El enlace del fibrinógeno, independiente de las cadenas de trombina no fue conocido en ese momento. Se requieren enlaces covalentes de fibronectina a fibrina (o fibrinógeno) para una óptima adherencia a la matriz celular y extracelular,¹⁸ en particular al colágeno, una de las más abundantes proteínas de la matriz extracelular; después el colágeno se une en forma no covalente a la fibronectina, la cual está presente en casi todas las preparaciones de fibrinógeno derivadas de plasma, lo que le proporciona buen potencial para adherirse a los tejidos.²⁰ *In vitro* se ha demostrado que existe proliferación de fibroblastos, acumulación local de factor de crecimiento derivado de endotelio y factor de crecimiento derivado de plaquetas. El RNA mensajero se incrementa en las células epiteliales, propiedades que contribuyen a un proceso de reparación acelerado.²⁰ Nuestro planteamiento fue el siguiente: las anastomosis de la vía biliar con el intestino se realizan para lograr la continuidad del drenaje biliar al intestino en pacientes con pérdida de la continuidad por lesión de la vía biliar, trasplante hepático y obstrucciones benignas o malignas, son técnicamente difíciles de realizar por cirujanos con poca experiencia, y son generalmente los cirujanos con poca experiencia quienes producen lesiones de la vía biliar principalmente durante cirugía laparoscópica, la que se considera actualmente el estándar de oro para la realización de la colecistectomía. Las consecuencias de una falla técnica al realizar una anastomosis de la vía biliar con el intestino pueden ser graves o condicionar la muerte de los pacientes por complicaciones infecciosas. Idealmente Las anastomosis de la vía biliar con el intestino deben ser realizadas por cirujanos expertos, por lo que el desarrollar una técnica fácil de realizar y con el mismo resultado que técnicas más complejas contribuiría a que cirujanos no expertos pudieran dar tratamiento adecuado a lesiones de la vía biliar.

Hipótesis

La anastomosis realizada del conducto hepático común al intestino delgado con sello de fibrina es mejor que la anastomosis, realizada con múltiples puntos separados de sutura, al proveer de mismos resultados con menores requerimientos técnicos, por lo que las metas fueron:

1. Demostrar que la anastomosis realizada del conducto hepático común al intestino delgado en modelo canino utilizando dos puntos de sutura con material monofilamento sintético no absorbible y sello de fibrina restablece el drenaje biliar al intestino.
2. Comprobar la continuidad y reepitelización del conducto hepático biliodigestivas con sello de fibrina.

Material y método

El diseñado del estudio fue de tipo experimental comparativo, el universo en estudio perros criollos del bioterio del Hospital Central Militar, el tamaño de la muestra fue de diez caninos en el grupo control (denominado manual) y diez caninos en el grupo experimental (denominado fibrina). Según el modelo de Arkin, el número necesario de modelos por brazo de estudio para obtener conclusiones estadísticamente significativas es de 21 (error $\alpha = 0.05$, error β o poder de estudio 80%, diferencia clínica 50%, DE < 200). Los criterios de selección, perros criollos sanos, sin límite de edad, de mas de 5 kilogramos de peso, alimentados con croquetas Proplan® de Purina®. Expuestos a condiciones de luz, humedad y temperatura de acuerdo con las variaciones del clima. Los criterios de exclusión, perros criollos con enfermedad respiratoria, digestiva y de la piel o cirugía previa. La cirugía se llevó a cabo con el perro en decúbito supino, bajo anestesia general, con una incisión longitudinal de laparotomía, se realizó colecistectomía convencional y posteriormente disección de vía biliar y corte del conducto hepático justo por arriba del conducto cístico, se llevó segmento de yeyuno previamente cortado a 40 centímetros del asa fija (ligamento de Treitz) y se restableció la continuidad de la vía biliar con una anastomosis hepático-yeyuno terminolateral con múltiples puntos de polipropileno 5-0 en el grupo manual y con dos puntos de polipropileno 5-0 y sello de fibrina de la marca comercial Tissucol® en el grupo fibrina, se restableció la continuidad del intestino con una anastomosis lateroterminal. Se afrontaron planos de pared abdominal, la aponeurosis con polibutester del 1 y piel con nylon 3-0. Se realizó el sacrificio a las tres semanas de la cirugía.

Variables de estudio

Independientes:

- El peso.

Dependientes:

- Complicaciones transoperatorias.
- Tiempo de cirugía (quirúrgico)
- Tiempo de anestesia (anestésico),
- Tolerancia al alimento enteral.
- Tasa de mortalidad.
- Fiebre.
- Hallazgos en paracentesis.
- Hallazgos en la necropsia.
- Reepitelización de la anastomosis biliodigestiva.

Resultados

Las complicaciones transoperatorias (*Figura 1*) fueron dos en el grupo manual, una broncoaspiración y una laceración hepática; en el grupo fibrina sólo hubo un neumotórax, de los tres caninos que presentaron complicaciones transoperatorias, sólo el del grupo fibrina presentó fuga de la anastomosis biliodigestiva. El peso (*Figura 2*) en el grupo manual fue 13.5 ± 3.894 kg (rango 8-21); en el grupo fibrina el peso fue 17.5 ± 3.408 kg (rango 13-24), ($p = 0.025$). El tiempo quirúrgico (*Figura 3*) en el grupo manual fue 148 ± 26.69 minutos (rango 121-190), en el grupo fibrina fue de 138 ± 21.96 minutos (rango 119-190), ($p = 0.35$). El tiempo anestésico (*Figura 4*) en el grupo manual fue 207 ± 29.76 minutos (rango 179-250); en el grupo fibrina fue 201 ± 25.23 minutos (rangos 168-250), ($p = 0.66$). El inicio de alimentación enteral (*Figura 5*) a los caninos se inició a las 24 horas de la cirugía, del grupo manual 70% (7/10) aceptaron alimento y 30% (3/10) no; del grupo fibrina 20% (2/10) aceptaron alimento y 80% (8/10) no ($p = 0.02$; [RR 3.5, IC 95% 0.9495-12.90]), en ambos grupos todos los caninos que no aceptaron alimento presentaron fuga de la anastomosis biliodigestiva y del grupo fibrina uno que aceptó alimento presentó fuga de la anastomosis biliodigestiva. La

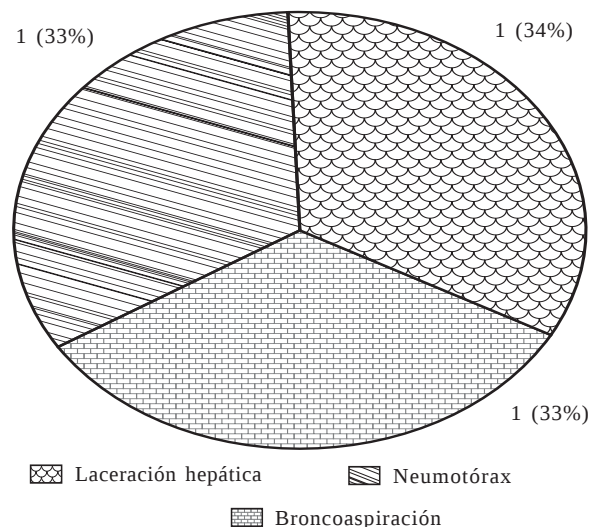


Figura 1. Complicaciones transoperatorias.

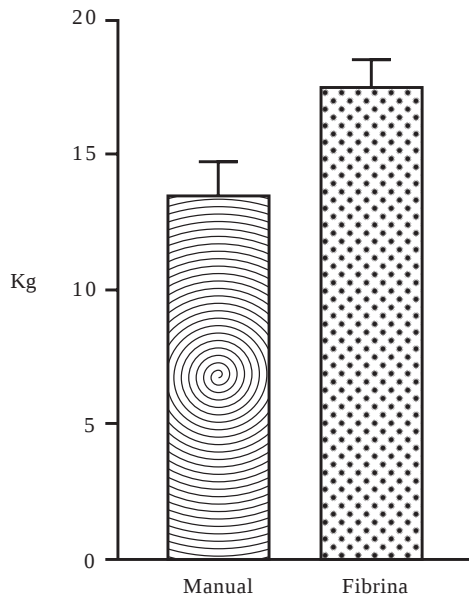


Figura 2. Peso.

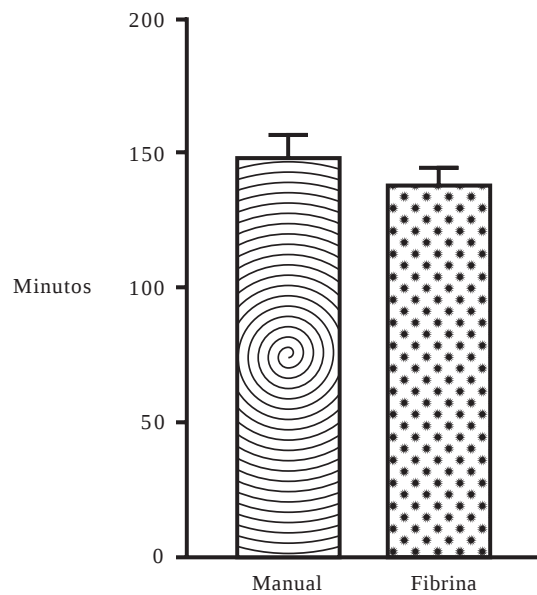


Figura 3. Tiempo quirúrgico.

tasa de mortalidad (Figura 6) se dividió en una semana para aquellos cánidos que murieron antes de siete días y en tres semanas para aquellos que fueron sacrificados a los 21 días, en el grupo manual la tasa de mortalidad a una semana fue de 30% y a tres semanas de 70%, en el grupo fibrina la tasa de mortalidad a una semana fue de 90% y a tres semanas de 10%, ($p = 0.062$; [RR 0.33, IC 95% 0.1265-0.8787]). La fiebre (Figura 7) se presentó en el grupo manual en 40% y en el grupo fibrina en 90%, todos los caninos que presentaron fiebre excepto uno del grupo manual presentaron fuga de la anastomosis biliodigestiva ($p = 0.02$; [RR 0.4444, IC 95% 0.2023-0.9763]).

En todos los caninos que presentaron fiebre por más de 72 horas se realizó paracentesis (Figura 8) obteniendo posi-

tividad en la tira reactiva para bilirrubina, en el grupo manual se obtuvo positividad de 30% (3/10) y en el grupo fibrina se obtuvo positividad en 90% (9/10), ($p = 0.0062$; [RR 0.333, IC 95% 0.1265-0.8787]). Fue claro que en aquéllos en que se obtuvo positividad fue claramente biliar. Se realizó necropsia (Figura 9) en todo el universo de trabajo, independientemente del momento en el que se realizó este procedimiento (primera o tercera semana) se encontró en esta necropsia que 70% (7/10) en el grupo manual y 10% (1/10) en el grupo fibrina presentaban íntegra la anastomosis ($p = 0.062$; [RR 7.0, IC 95% 1.043-46.97]). Durante la necropsia se obtuvieron como muestras las anastomosis biliodigestivas, y se realizó estudio histopatológico (Figura 10) para documentar si existía o no reepitelización de la anastomosis. En todas las anastomosis que tuvieron fuga la reepitelización estaba incompleta y aquéllas que se encontraron íntegras la reepitelización fue

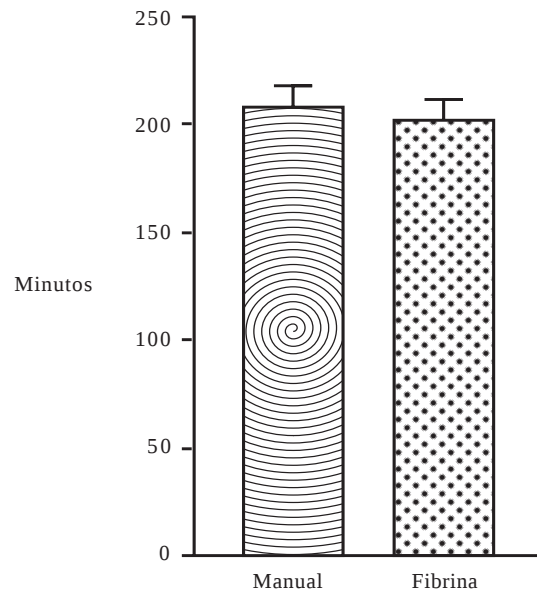


Figura 4. Tiempo anestésico.

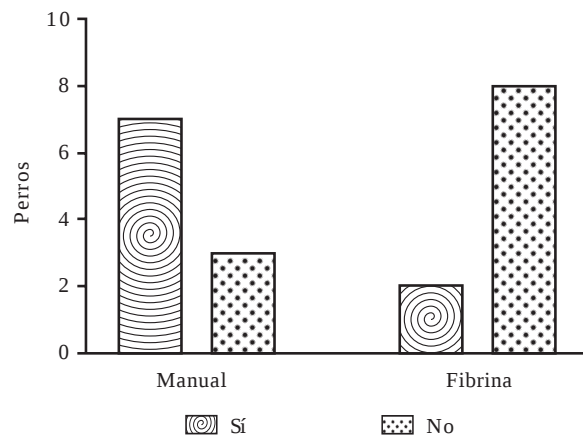


Figura 5. Tolerancia de vía oral.

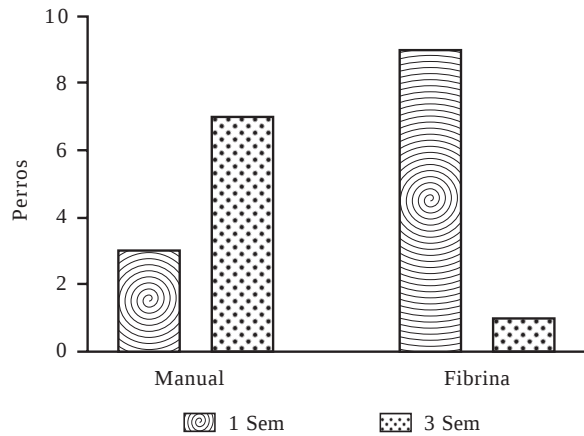


Figura 6. Mortalidad.

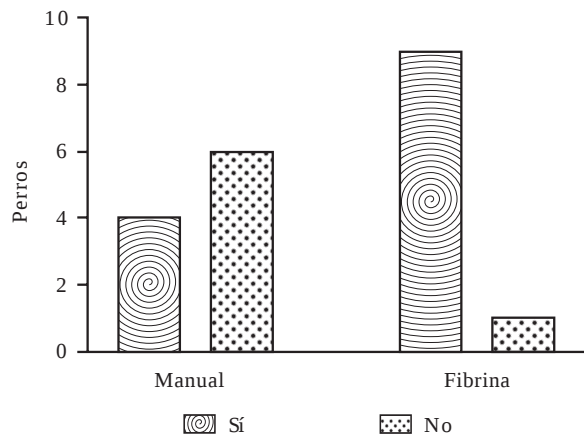


Figura 7. Fiebre.

completa. Se demostró una mayor tasa de epitelización completa 70% (7/10) en el grupo manual contra 10% (1/10) en el grupo fibrina ($p = 0.062$; [RR 7.0, IC 95% 1.043-46.97]).

Discusión

Durante la realización del estudio las complicaciones en el transoperatorio fueron de 15% (3/20), las laceraciones hepáticas son comunes y la broncoaspiración es un riesgo conocido de toda cirugía con anestesia general; no así el neumotórax que es una complicación infrecuente de este tipo de cirugía, en este caso se presentó debido a una incisión extendida hacia el tórax y como los caninos tienen una sola pleura que se comunica por la línea media esto puede contribuir a que se presente esta complicación, de los tres caninos que tuvieron complicaciones, sólo uno presentó fuga de la anastomosis biliodigestiva; sin embargo, ninguna de las complicaciones tiene relación directa con ello. Al realizar el análisis del inicio de la vía enteral en los caninos del estudio se demostró que aquellos que aceptaron alimento tuvieron más

posibilidades de no presentar fuga de la anastomosis biliodigestiva ($p = 0.02$), esto debido a que los caninos que evolucionan sin complicaciones no pierden el apetito, aunque re-

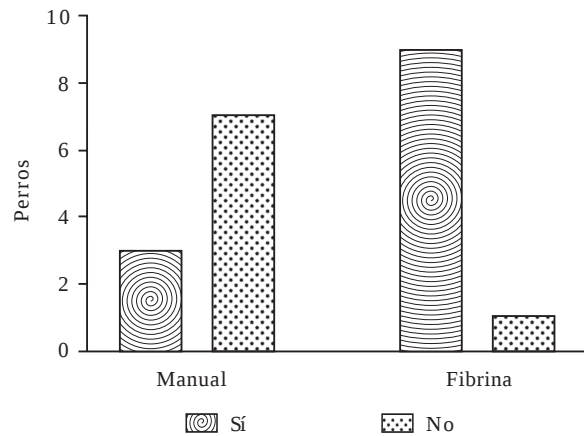


Figura 8. Paracentesis.

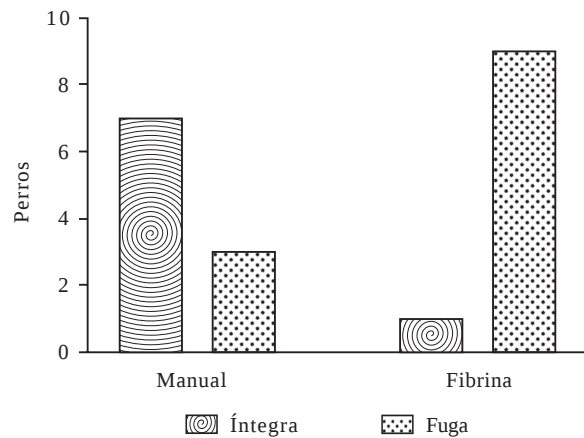


Figura 9. Necropsia.

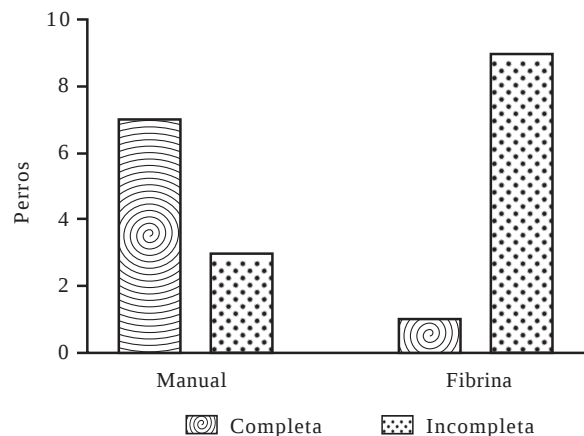


Figura 10. Reepitelización.

sulta interesante que uno de los caninos que presentó fuga de la anastomosis biliodigestiva aceptó alimento. En un estudio experimental, Vojna realizó la reconstrucción de la vía biliar con injerto venoso, encontró una mortalidad global de 28% a 60 días (7/25), la necropsia encontró que la causa de muerte fue peritonitis biliar,²¹ en otro estudio de reconstrucción de la vía biliar en modelo canino Rosen tuvo una mortalidad de 6.6% (1/15) y la causa de muerte fue, al igual que en el estudio, peritonitis biliar,²² en este estudio la mortalidad global fue de 55% (11/20) a tres semanas, y fue mayor en el grupo fibrina 90% (9/10), la causa de muerte fue peritonitis biliar al igual que en los estudios anteriores; sin embargo, la mortalidad fue mayor a la reportada en la literatura. La fiebre ha sido reportada como un dato común en los caninos a quien se les realiza cirugía de la vía biliar extrahepática que tienen complicaciones,²³ en este estudio la fiebre estuvo presente en todos los caninos con fuga de la anastomosis biliodigestiva, sólo uno que no tuvo fuga de la anastomosis la presentó, este canino presentó broncoaspiración durante la oro-intubación y pudo haber sido la causa de la fiebre; a todos los caninos con fiebre por más de 72 horas se les realizó paracentesis y sin excepción la muestra obtenida fue positiva en tira reactiva a bilirrubina, el estudio demostró que la fiebre y paracentesis positiva a bilirrubina se correlacionaron fuertemente con fuga de la anastomosis ($p = 0.02$). Kram realizó anastomosis del conducto biliar con sello de fibrina, en un modelo experimental con diez cánidos tuvo una fuga reportada de 10% (1/10),²⁴ en este estudio se encontró en esta necropsia que 70% (7/10) en el grupo manual y 10% (1/10) en el grupo fibrina presentaban íntegra la anastomosis, el sello de fibrina no logró restablecer la continuidad de la vía biliar en forma satisfactoria. En un estudio experimental en modelo animal Lamesch encontró reepitelización de conducto biliar a las dos semanas,²⁵ en este estudio se encontró la reepitelización completa a las tres semanas y aunque la tasa de epitelización fue completa en ambos grupos ($p = 0.062$), la prueba no compara anastomosis con fuga y sin fuga transcurrido el mismo tiempo después de la cirugía, ya que existe una correlación directa del tiempo transcurrido después de la cirugía y la epitelización, los hallazgos no son concluyentes en este aspecto. El tamaño calculado de la muestra no fue posible lograrla debido a falta de recursos materiales, por lo anterior el estudio sugiere sin ser concluyente que el sello de fibrina no es útil en forma aislada para realizar anastomosis biliodigestivas.

Conclusiones

En este estudio la intolerancia a la alimentación enteral, la fiebre y paracentesis positiva a bilis se asociaron frecuentemente a la evolución de la mayoría de los casos en los cuales se demostró por necropsia fuga anastomótica. Los hallazgos en la necropsia mostraron en forma macroscópica fuga de la anastomosis en los caninos en los que falló la técnica de anastomosis biliodigestiva en forma concluyente. Se puede concluir que la reepitelización está completa a las tres sema-

nas de una anastomosis hepatoyeyuno realizada con éxito en modelo canino. La técnica de múltiples puntos de sutura con polipropileno calibre 5-0 parece ser superior a la técnica de dos puntos de sutura con polipropileno calibre 5-0 y sello de fibrina para restablecer el drenaje biliar al intestino mediante una anastomosis hepatoyeyuno, ya que se relaciona con menor tasa de fuga de la anastomosis. No es posible realizar con éxito una anastomosis del conducto hepático común al intestino delgado en modelo canino en forma segura utilizando dos puntos de sutura con polipropileno 5-0 y sello de fibrina.

Referencias

1. Savader SJ, Lillemoe KD, Prescott CA, Winick AB, Venbrux AC, Lund GB, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy-related bile duct injuries: a health and financial disaster. *Ann Surg* 1997; 225: 268-73.
2. Flum DR, Cheadle A, Prael C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003; 290: 2168-73.
3. Archer SB, Brown DW, Smith CD, Branum GD, Hunter JG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of a national survey. *Ann Surg* 2001; 234: 549-59.
4. Francoeur JR, Wiseman K, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH. Surgeons' anonymous response after bile duct injury during cholecystectomy. *Am J Surg* 2003; 185: 468-75.
5. Stewart L, Way LW. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Factors that influence the results of treatment. *Arch Surg* 1995; 130: 1123-9.
6. Scobie BA, Summerskill WHJ. Hepatic cirrhosis secondary to obstruction of the biliary system. *Am J Dig Dis* 1965; 10: 135-46.
7. Blumgart LH. Benign biliary stricture. In: Blumgart LH (ed.). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988, p. 721-52.
8. Stewart L, Way LW. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Factors that influence the results of treatment. *Arch Surg* 1995; 130: 1123-9.
9. Gazzaniga GM, Filauro M, Mori L. Surgical treatment of iatrogenic lesions of the proximal common bile duct. *World J Surg* 2001; 25: 1254-9.
10. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, Pitt HA, Campbell KA, Talamini MA, *et al.* Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s. *Ann Surg* 2000; 232: 430-41.
11. Connor S, Garden OJ. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006; 93(2): 158-68.
12. Matras H, Dinges HP, Mamola B, Lassmann H. Non-sutured nerve transplantation. *J Maxillofac Surg* 1973; 1: 37-9.
13. Spotnitz W, Falstrom J, Rodeheaver G. Suturas y sellador de fibrina en la cicatrización. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica* 1997; 3: 653-70.
14. Daley SM, Lallas CD, Swanson SK, Novicki DE, Itano NB. Fibrin Sealant Closure of a Persistent Vesicovaginal Fistula After Failed Transabdominal Closure. *J Pelvic Med Surg* 2006; 12(4): 229-30.
15. Butler C. Treatment of Refractory Donor-Site Seromas with Percutaneous Instillation of Fibrin Sealant. *Plastic Reconstr Surg* 2006; 117: 976-85.
16. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. Endoscopic Injection With Fibrin Sealant Versus Epinephrine for Arrest of Peptic Ulcer Bleeding: A Randomized, Comparative Trial. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 218-21.
17. Schwartz O, Linnau Y, Loblich F, Seelich T. Tissue adhesive. *US Patent* 4,377,572; 1982.
18. Corbett SA, Lee L, Wilson CL, Schwarzbauer JE. Covalent cross-linking of fibronectin to fibrin is required for maximal cell adhesion to a fibronectin-fibrin matrix. *J Biol Chem* 1997; 272: 4999-5005.

19. Bar L, Malka O, Naboichenko E, Nur I. The binding of fibrin sealant to collagen is influenced by the method of purification and the cross-linked fibrinogen–fibronectin (heteronectin) content of the ‘fibrinogen’ component. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2005; 16: 111-7.
20. Becker J, Domschke W, Pohle T. Biological in Vitro Effects of Fibrin Glue: Fibroblast Proliferation, Expression and Binding of Growth Factors Scandinavian. *J Gastroenterol* 2005; 39(10): 927-32.
21. Vojna B, Olnica S, Hirursko O. Early prognosis of free venous autograft in common bile duct reconstruction. Experimental study-first phase. *Acta Chir Iugosl* 1990; 37(2): 167-80.
22. Rosen M, Ponsky J, Petras R, Fanning A, Brody F, Duperier F. Small intestinal submucosa as a bioscaffold for biliary tract regeneration. *Surgery* 2002; 132(3): 480-6.
23. Mehler SJ, Mayhew PD, Drobatz KJ, Holt DE. Variables associated with outcome in dogs undergoing extrahepatic biliary surgery: 60 cases (1988-2002). *Vet Surg* 2004; 33(6): 644-9.
24. Kram HB, Garces MA, Klein SR, Shoemaker WC. Common bile duct anastomosis using fibrin glue. *Arch Surg* 1985; 120(11): 1250-6.
25. Lamesch AJ, Docu N. Microsurgical reconstruction of the biliary duct: experimental study in rats and dogs. *Microsurgery*. 1986; 7(1): 46-52.

