



Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias.
Instituto Superior de Medicina Militar
"Dr. Luis Díaz Soto".

Título:

**Aplicación del n-butil 2-cianoacrilato en microcirugía
vascular experimental.**

**Trabajo para aspirar al Grado Científico de
Doctor en Ciencias Médicas.**

Autor:

Mayor Juan Mariano Carral Novo.
Especialista de I Grado en Cirugía General.

Tutor:

Teniente Coronel Lázaro E. Alfonso Alfonso.
Doctor en Ciencias Médicas.
Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar.

Asesoras:

Galina Gueorguievna Rozhkova.
Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora Titular.

Teniente Coronela Teresita Montero González.
Doctora en Ciencias Médicas.

Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar.

Ciudad de La Habana.

2003.

'Año de Gloriosos Aniversarios de Martí y del Moncada".



Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias.
Instituto Superior de Medicina Militar
"Dr. Luis Díaz Soto".

Título:

**Aplicación del n-butil 2-cianoacrilato en microcirugía
vascular experimental.**

**Trabajo para aspirar al Grado Científico de
Doctor en Ciencias Médicas.**

Autor:

Mayor Juan Mariano Carral Novo.
Especialista de I Grado en Cirugía General.

Tutor:

Teniente Coronel Lázaro E. Alfonso Alfonso.
Doctor en Ciencias Médicas.
Especialista de II Grado en Cirugía General.
Profesor Auxiliar.

Asesoras:

Galina Gueorguievna Rozhkova.
Doctora en Ciencias Biológicas.
Investigadora Titular.

Teniente Coronela Teresita Montero González.
Doctora en Ciencias Médicas.
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.
Profesora Auxiliar.

Ciudad de La Habana.
2003.

Año de Gloriosos Aniversarios de Martí y del Moncada".

DEDICATORIA

A la memoria de mi padre.

A mi madre.

A mis hijas.





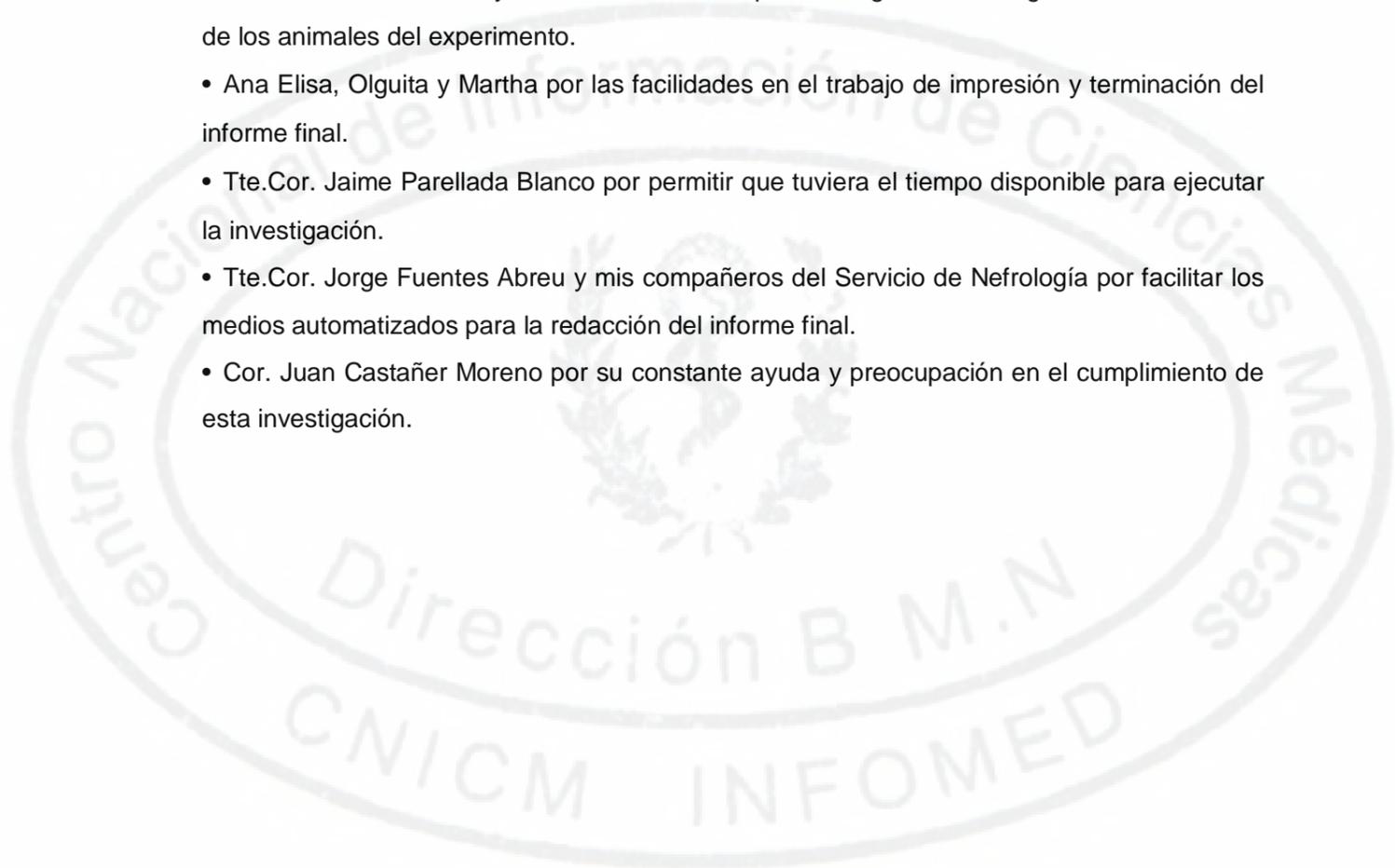
AGRADECIMIENTOS

En especial a los que de forma directa formaron parte de la investigación.

- Dra. Galina Gueorguievna Rozhkova, autoridad en la microcirugía vascular, por su sabiduría y ayuda, por los conocimientos impartidos y la incondicionalidad para la ejecución de este trabajo.
- Dr. Víctor Manuel Rodríguez Sosa por la solidaridad con que puso a nuestra disposición el Centro de Cirugía Experimental que él dirige, por sus sabios consejos y amistad.
- Téc. Caridad Sebazco Pernas, por su ayuda y maestría en el manejo de los animales de experimentación, así como constituir pilar fundamental para esta investigación.
- Ms.C. María Elena Cañizares Graupera, por la asesoría en el campo de la química, de la cual es autoridad reconocida y por su ayuda en la adquisición de conocimientos teóricos.
- Tte.Cor. Teresita Montero González, por el análisis de los tejidos, su maestría en el asesoramiento científico y la preocupación por el éxito de la investigación.
- Ileana, Nancy y Julio, por su apoyo incondicional para la ejecución de las intervenciones quirúrgicas y el optimismo que impregnaron ante las dificultades.
- Tte.Cor Haydeé Suanez Canet, por su paciencia, sabiduría y amabilidad en la revisión estadística de la investigación.
- Tte.Cor Lázaro Emerio Alfonso Alfonso, por su amistad, apoyo solidario y preocupación con la que asumió el reto de tutorar esta investigación.
- Pável, por el trabajo fotográfico y las excelentes imágenes de la intervención vascular.

A los que ayudaron e influyeron en el éxito final de la investigación.

- Francisco Morera Díaz y Luís García Dueñas por el aseguramiento logístico en el cuidado de los animales del experimento.
- Ana Elisa, Olguita y Martha por las facilidades en el trabajo de impresión y terminación del informe final.
- Tte.Cor. Jaime Parellada Blanco por permitir que tuviera el tiempo disponible para ejecutar la investigación.
- Tte.Cor. Jorge Fuentes Abreu y mis compañeros del Servicio de Nefrología por facilitar los medios automatizados para la redacción del informe final.
- Cor. Juan Castañer Moreno por su constante ayuda y preocupación en el cumplimiento de esta investigación.



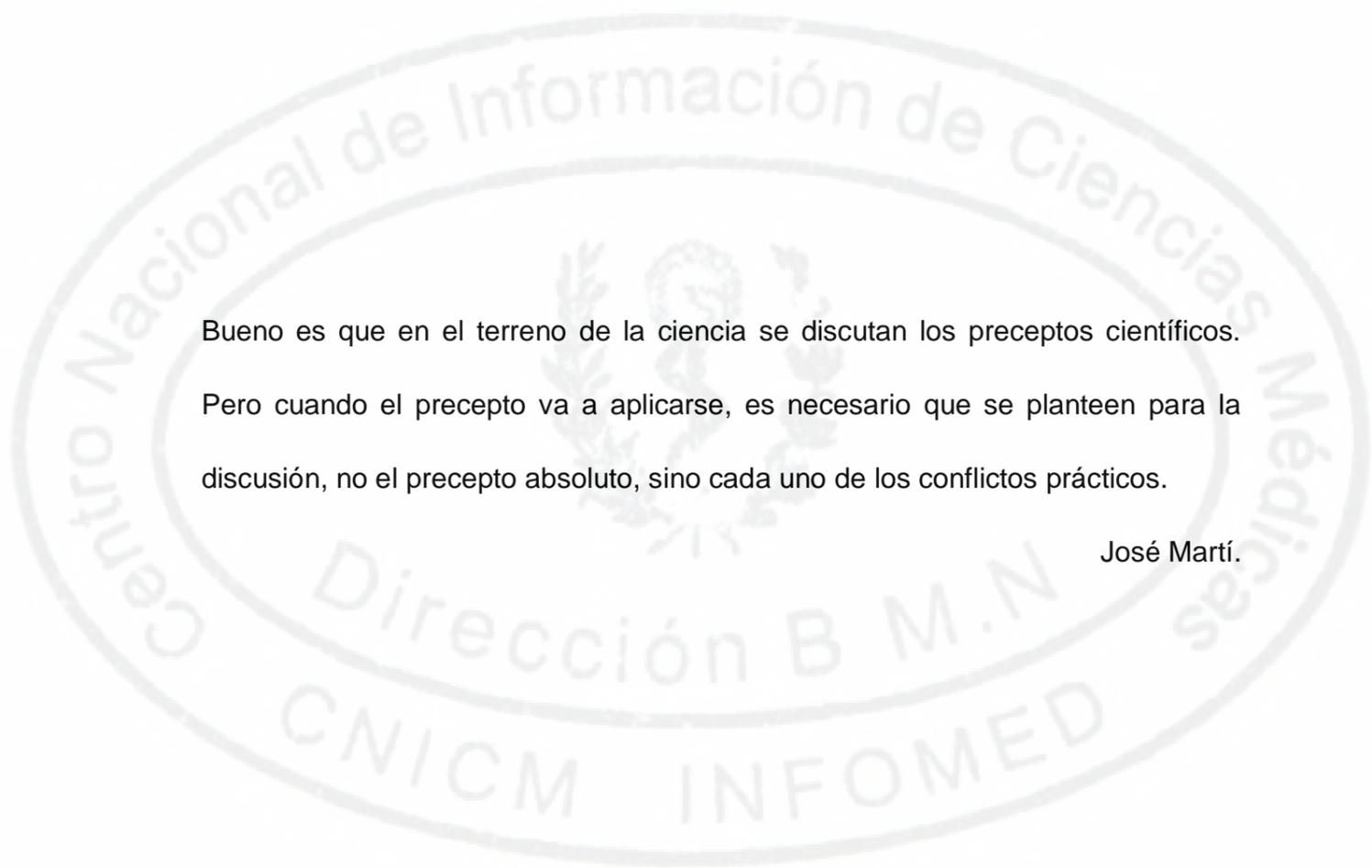


PRECEPTO CIENTÍFICO

Bueno es que en el terreno de la ciencia se discutan los preceptos científicos.

Pero cuando el precepto va a aplicarse, es necesario que se planteen para la discusión, no el precepto absoluto, sino cada uno de los conflictos prácticos.

José Martí.



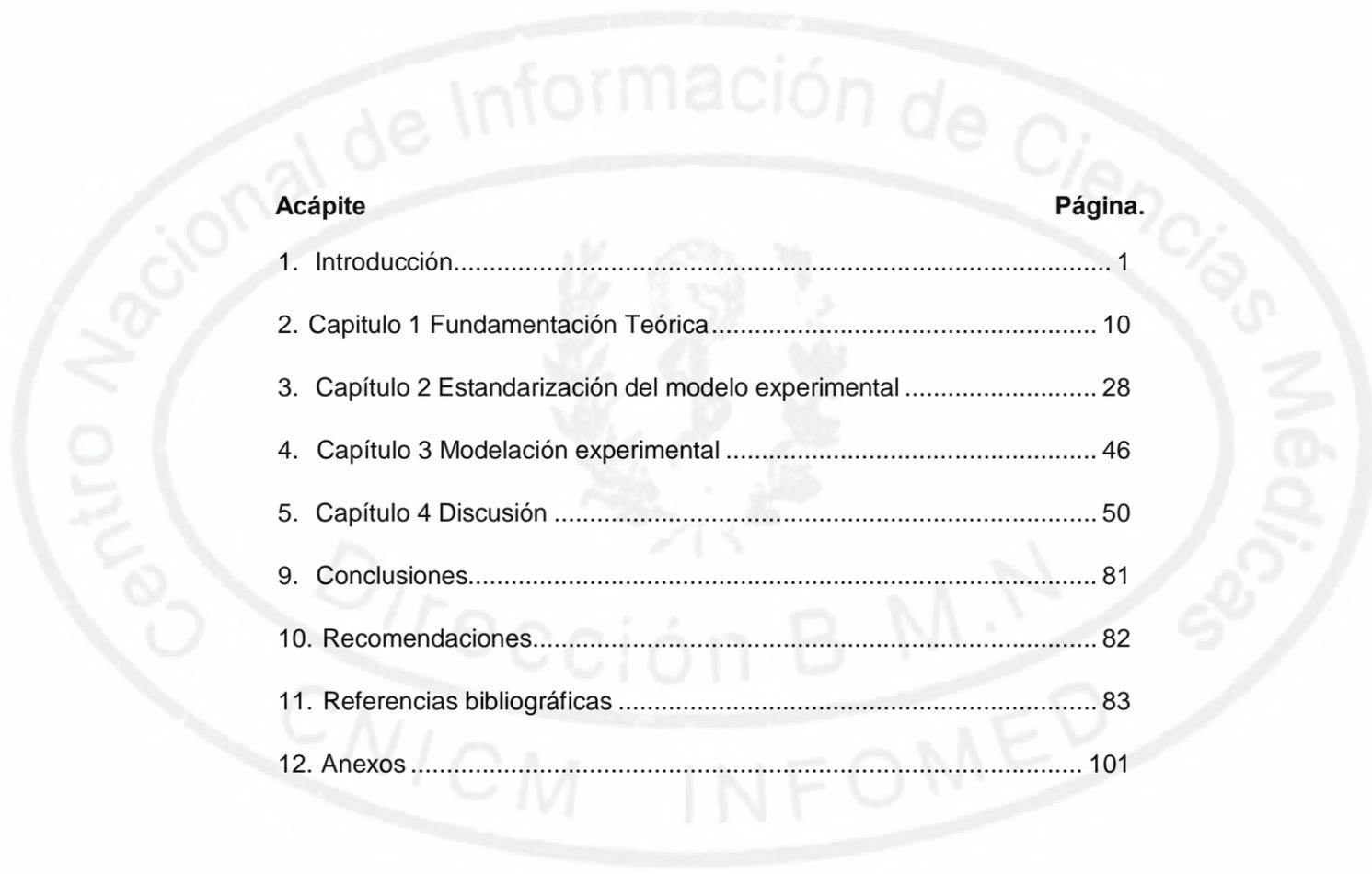


SÍNTESIS

Objetivos: evaluar utilidad del n-butil 2-cianoacrilato en microcirugía vascular, comparar tiempo de sutura entre el adhesivo y el polipropileno 8/0, valorar resistencia de la sutura, determinar permeabilidad de la anastomosis, diferenciar comportamiento histológico y repercusión clínica de la aplicación del adhesivo. Métodos: estudio prospectivo aleatorio de cohorte (1 y 6 meses) en 65 ratas Wistar macho: controles sanos (n=10), estudio (n=28) y controles positivos (n=27). Se aplicó cianoacrilato en aorta abdominal con 3 puntos de retención, se midió presión intraluminal por técnica barométrica convencional, se estudió repercusión histológica en arteria, hígado, riñón, pulmón y encéfalo, se comparó el comportamiento con el polipropileno 8/0. Resultados: tiempo de sutura vascular con el adhesivo 836.29 ± 77.18 segundos y 2634.07 ± 97.30 segundos con el control positivo, con alta significación estadística ($p < 0.000000$), presión permitida con adhesivo 296.95 ± 6.79 mm Hg y 252.61 ± 58.71 mm Hg en control positivo con alta significación estadística ($p < 0.00544$), efectividad de sutura 92.86% con el cianoacrilato y 85.19% con el polipropileno, sin diferencia entre ambos. Degradación del cianoacrilato a los 6 meses, sin evidencia de toxicidad. Conclusiones: el n-butil 2-cianoacrilato es más rápido de aplicar en la cirugía vascular, soporta más presión y no produce toxicidad.

TABLA DE CONTENIDO





Acápite	Página.
1. Introducción.....	1
2. Capítulo 1 Fundamentación Teórica.....	10
3. Capítulo 2 Estandarización del modelo experimental	28
4. Capítulo 3 Modelación experimental	46
5. Capítulo 4 Discusión	50
9. Conclusiones.....	81
10. Recomendaciones.....	82
11. Referencias bibliográficas	83
12. Anexos	101



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La importancia de la lesión vascular en los traumatismos, no la determina sólo su frecuencia, sino sobre todo su peligrosidad al causar o favorecer la muerte de los traumatizados por hemorragia y choque en las primeras horas o por daño múltiple de órganos en las isquemias y gangrenas días después ¹.

La tendencia mundial de los traumatismos aumenta y también las lesiones traumáticas de los vasos, tanto en la guerra como en la paz ^{1,2}. Las estadísticas de fallecidos y lesionados en los conflictos bélicos son muy variables, dependiendo del tipo de conflagración, concepto de herido, inclusión o no en la mortalidad de los fallecidos en el campo de batalla, durante el transporte o en el hospital, tipo de armas de fuego existentes y la calidad de los principios de tratamiento en el frente, la evacuación y durante el tratamiento definitivo. La frecuencia y distribución en la vida civil varía según el país, desarrollado o subdesarrollado y de la violencia social existente. En ambas situaciones los vasos más frecuentemente lesionados son los de las extremidades, pero con el aumento de la violencia, uso de armas de fuego y armas blancas, la proporción de heridas vasculares del abdomen, tórax y cuello se incrementa ^{3,4}. En condiciones de combate o bajas masivas se requiere realizar la anastomosis vascular de forma rápida ^{5,6}, pues más del 70% de las lesiones de los vasos rompen la pared de éstos ⁷ y constituyen la principal causa de muerte tanto en catástrofes naturales como durante la guerra convencional ⁸, aportando entre el 30 y el 50% de

los fallecidos^{9,10}, el 10% por traumas exsanguinantes de las extremidades ¹¹ con discreto predominio en las inferiores (53,8%) ¹², de los que el 2,5% puede sobrevivir mediante los primeros auxilios ^{13,14} y con reducción de las amputaciones a menos del 3% ¹², porque en ocasiones los vasos afectados pueden coartarse con un entrenamiento básico tanto en el teatro de las operaciones militares por los propios combatientes, como en las instituciones médicas primarias, con lo cual pueden disminuir las bajas definitivas o recuperarse las temporales ⁸.

Los adhesivos tisulares pueden constituir una alternativa terapéutica para el control del sangramiento durante la fase de tratamiento prehospitalario, sin requerir la compresión manual del sitio afectado, lo que puede mejorar la evolución y supervivencia de estos pacientes ¹⁵. Estos materiales son ampliamente utilizados y fáciles de aplicar en los departamentos de traumas y emergencias. Los resultados del cierre de heridas simples con adhesivos son comparables a los métodos tradicionales de suturas ⁸.

Existen momentos en las catástrofes y situaciones de campaña donde la evacuación de un lesionado con una laceración vascular simple podría ser imposible, lo que pudiera ser convenientemente resuelto por un individuo adecuadamente entrenado para efectuar cierre de la herida utilizando adhesivos tisulares. Otros autores ⁸ establecen la posibilidad de entrenar a soldados de infantería en el cierre de heridas con estos materiales. Un breve período de instrucción seguido por una sesión práctica empleando simuladores de heridas sería muy conveniente. Los autores

revisados señalan que los conceptos teóricos y las habilidades prácticas exigidas, permiten sellar con éxito una herida simulada y que éstos pueden ser rápidamente adquiridos por soldados de infantería, además sugieren que estos conceptos deben seguirse, con el objetivo de continuar los ensayos que se lleven a cabo en el campo de adhesivos tisulares basados en cianoacrilatos ⁸.

En la cirugía vascular relacionada con los trasplantes renales y los accesos vasculares (FAV) para hemodíalisis en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), se observa por una parte las frecuentes complicaciones vasculares (sepsis, estenosis, aneurismas, trombosis y sangramiento de la línea de sutura)^{16,17} y por otra la prolongación innecesaria del tiempo de suturas vasculares de éstos, lo cual extiende la isquemia caliente secundaria, que conspira con los resultados del implante del órgano en cuestión ^{7,18, 19}.

Hoy día debido al envejecimiento de la población y al aumento de la expectativa de vida de la misma, cada vez serán más los pacientes aquejados de IRCT que se incorporarán anualmente a los planes de diálisis y trasplante. En estos momentos, en Cuba, la lista de posibles receptores sobrepasa el millar, de los cuales deben ser trasplantados más de 300 antes del año, con una tasa de 18 trasplantes por millón de habitantes al año ²⁰. Actualmente el trasplante renal brinda la mejor perspectiva de vida a los pacientes aquejados de IRCT, pues mejoran su calidad de vida, pueden reincorporarse a una vida laboral activa y económicamente representa ahorro en divisas al país, comparándolo con los costos de los métodos dialíticos

^{21,25}

El trasplante renal cuesta en su primer año 15 000 USD y disminuye gradualmente las cifras a partir de ese momento. El costo anual de la hemodiálisis es de 15 000 USD por paciente, la permanencia en la misma se extiende como promedio 3 años²⁰, por lo cual costaría más de 45 000, con mala calidad de vida y alta incidencia de complicaciones y fallecimientos en los mismos²⁶.

La funcionalidad de las FAV tiene relación directa con la habilidad del practicante y el flujo arteriovenoso útil para efectuar la hemodiálisis; lo que tiene repercusión económica para el sistema nacional de salud, por cuanto los catéteres para hemodiálisis tienen precios muy elevados^{19,27}.

Cuba no ha estado ajena al desarrollo de los adhesivos tisulares, en el Centro de Biomateriales de la Universidad de la Habana la Ms.C. María Elena Cañizares Graupera, creó un novedoso producto: el TISUACRYL, que es un adhesivo tisular basado químicamente en n-butyl 2-cianoacrilato y registrado en la Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual con el número 79GBJ del 11 de mayo de 1996.

Se revisó la literatura especializada y se encontraron varios trabajos sobre el tema, en los cuales se analizan y comparan diversos tipos de adhesivos, sobre todo los basados en cianoacrilatos.

El n-butyl 2-cianoacrilato (TISUACRYL) es un producto con características hemostáticas y presenta una buena resistencia a las tensiones 11 Kgf/cm² [Expediente

10080040342140 (1993)]. Este material se considera con buenas perspectivas para la intervención vascular, por ello surgió la motivación de realizar un estudio experimental en cirugía vascular, para comprobar si este material puede aplicarse con efectividad en este tipo de especialidad quirúrgica, por 3 razones fundamentales:

- médico militar: alternativa de tratamiento de las heridas vasculares de las extremidades y de pedículos de órganos vitales en los combatientes de las Fuerzas Armadas Revolucionarias y el Ministerio del Interior, así como en la población civil sometida a estas lesiones con la consiguiente disminución de la morbilidad, letalidad y sus secuelas.
- aplicación en trasplantes de órganos y accesos vasculares para hemodiálisis: reduciría el periodo de isquemia caliente secundaria y podría influir positivamente en la reducción de las complicaciones vasculares de estas técnicas quirúrgicas.
- económica: posibilidad de ahorrar divisas por concepto de importación de sutura vascular, la que tiene altos precios en el mercado especializado internacional. La ampolleta de 0.15 ml de TISUACRYL producido en Cuba tiene un precio de \$0.75 M.N. y la hebra de sutura vascular 8/0 de polipropileno \$1.75 USD.

El n-butyl 2-cianoacrilato, el que se aplicó en microcirugía vascular experimental para determinar su utilidad y la repercusión del mismo tanto a nivel local como sistémico, así como el análisis de los fenómenos relacionados con la aplicación de este y su posible uso en humanos en el futuro fue el objeto de esta investigación.

La búsqueda de una alternativa de tratamiento en la cirugía vascular electiva y de urgencias, para disminuir las complicaciones de esta especialidad quirúrgica mediante la aplicación de un adhesivo tisular con base cianoacrilica, el cual dotaría a los cirujanos de otro proceder como parte del arsenal terapéutico motivó la realización del presente trabajo, sustentada en la hipótesis de que la aplicación del n-butil 2- cianoacrilato en la cirugía vascular, es eficaz y una alternativa de los métodos clásicos de sutura con hilos y agujas, para disminuir las complicaciones de la cirugía vascular.

El objetivo general del presente estudio fue:

- Evaluar la utilidad del n-butil 2-cianoacrilato en microcirugía vascular experimental. Los objetivos específicos que lo sustentaron fueron:
 - Comparar el tiempo de sutura vascular entre el n-butil 2-cianoacrilato y el polipropileno.
 - Determinar la resistencia de la línea de sutura vascular.
 - Diferenciar el comportamiento histológico entre ambos materiales.
 - Identificar la repercusión sistémica de la aplicación del n-butil 2-cianoacrilato.
 - Formular y proponer una técnica quirúrgica vascular específica para el n-butil 2-cianoacrilato.

Para sustentar estos objetivos se realizó un estudio experimental prospectivo aleatorio de cohorte, longitudinal paralelo en animales de experimentación.

En el proyecto original de la investigación se propuso la modelación en perros Beagle. Como el precio de mercado de cada ejemplar de esta especie es de 360 pesos en MN y el tamaño de la muestra original era de 60 individuos, no existió presupuesto tan alto. Después de consultar la situación de factibilidad económica en el consejo científico de esta institución, se autorizó remodelar la misma con ratas Wistar, las que tienen un precio de 10.75 pesos MN. Si bien la realización de las intervenciones fue más difícil por microcirugía, esto fue precedido de un entrenamiento para tal fin y al finalizar el mismo, se decidió realizar el montaje de estandarización para las técnicas microquirúrgicas a comparar.

Es un experimento de modelación biológica en animales, por lo cual constituyó un ensayo preclínico, además representó un estudio de inducción científica incompleta, pues analizó una muestra reducida de 55 ejemplares machos de ratas Wistar. la cual pudo con base en la hipótesis de trabajo tener como resultado una de estas posibilidades:

- el cianoacrilato tiene mejor comportamiento que el polipropileno y se propone sustituya a éste como material de sutura vascular.
- que los resultados en ambos materiales, reflejados en los grupos de control y estudio sean similares, lo que significaría una alternativa de tratamiento.
- que tenga resultados insatisfactorios, lo cual establece su contraindicación para este uso.

El método de trabajo empleado fue empírico observacional directo e indirecto. Observación directa visual y asistida por microscopía óptica, lo que no transformó el fenómeno. La observación y por ende la medición fue indirecta, con transformación del fenómeno, al tratar la línea de sutura con hiperinsuflación neumática de la luz arterial, provocando la destrucción de la cicatriz vascular. Constituyó además un estudio de cohorte, pues se estudió causa-efecto durante 2 periodos de la cicatrización vascular (1 mes y 6 meses), lo cual estableció su carácter prospectivo con desarrollo longitudinal paralelo y aleatorio; por cuanto los animales fueron ubicados en los grupos de control y estudio dándole numeración y asignación en los grupos de trabajo por la tabla reducida de números aleatorios.

Para prevenir el sesgo en la investigación, la misma se realizó a doble ciego, porque tanto el investigador que analizó la presión y el calibre arterial, como el patólogo que realizó el estudio histológico, no tuvieron información de los grupos a los que pertenecían los animales. Además constituyó un estudio de casos, controles sanos y controles positivos.

Se realizó el estudio en tres momentos:

- Primer momento: Estandarización y modelación de la técnica quirúrgica.
- Segundo momento: Evaluación y observación de los resultados a los 30 días de operados.
- Tercer momento: Evaluación y observación de los resultados a los 180 días de operados.

Presenta interés médico militar por las razones expuestas como justificación para su realización. Constituye la introducción de un nuevo procedimiento quirúrgico con este material en el país.

Instituciones que participaron en la investigación:

- Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luís Díaz Soto".
- Centro de Cirugía Experimental del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas

"Victoria de Girón".

- Centro de Biomateriales de la Universidad de la Habana.
- Centro de Investigaciones Pedagógicas de las FAR.
- Centro de Ingeniería y Tecnologías de la Construcción de las FAR.
- Centro de Información para la Defensa de las FAR.



CAPÍTULO 1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

Se realizó revisión de la bibliografía especializada tanto en el contexto nacional como internacional, la cual abarcó sobre todo los últimos cinco años. El objetivo de la misma fue tener una visión de la experiencia de otros autores sobre la actualidad de la importancia del tratamiento quirúrgico de los traumas vasculares, sus principios terapéuticos y la utilidad que en este campo tiene la microcirugía vascular con las diferentes aristas que caracterizan esta especialidad quirúrgica, así como los elementos particulares para evaluar el éxito en la misma. Al mismo tiempo se abordaron los aspectos específicos de la aplicación de los adhesivos cianoacrílicos en el ámbito de la cirugía vascular, con lo cual se pudo comparar los resultados de esta investigación con la experiencia de otros autores, los diferentes métodos de aplicación de los adhesivos titulares, las indicaciones e instrucciones para la aplicación del n-butil2-cianoacrilato y sus efectos adversos.

1.1 Tratamiento quirúrgico de los traumas vasculares.

El tratamiento quirúrgico de las heridas vasculares va encaminado a conservar la vida mediante la hemostasia definitiva del vaso sangrante, a conservar en segundo término la vitalidad de los tejidos irrigados por dichos vasos y por último, la fisiología normal de los mismos por medio de la restauración de la integridad de la arteria y de la vena ²⁸. Brunet modifica la técnica original de Carrel ^{29,31} pues aplica 4 puntos de retención en lugar de 3 para la anastomosis término-terminal en vasos pequeños,

convirtiendo la circunferencia en un cuadrilátero cuando pueden acercarse los bordes. También reporta la interposición de un segmento de vena safena interna entre los segmentos proximal y distal cuando existe pérdida de tejido vascular y evita así la tensión extrema de la sutura. Según sus estudios en la década del 1960, la reparación arterial tiene mejores resultados que la ligadura y la interposición venosa al tratar lesiones vasculares de los miembros inferiores ²⁸.

El tiempo crítico de isquemia no debe exceder las seis horas, pues éste es el máximo daño a los tejidos y guarda relación inversa con la permeabilidad de la sutura y la supervivencia de los tejidos irrigados ^{28,32}. Este factor, junto a la experiencia quirúrgica adquirida por el practicante, son los dos pilares fundamentales para el éxito de la reparación vascular ²⁸. A estos elementos se añaden otros que conducen a resultados catastróficos como son ³³:

- daño extenso de tejidos blandos.
- destrucción de venas importantes.
- fracturas asociadas.
- reintervenciones.
- desbridamiento inadecuado de tejidos blandos.

Cuando se hace imposible la evacuación de los heridas con traumas vasculares, es posible realizar la inserción intraluminal arterial de tubos artificiales para restablecer de forma provisional la irrigación arterial al segmento distal isquémico y algunos autores plantean su aplicación prescindiendo de los anticoagulantes sistémicos ^{34,37}.

1.2 La microcirugía vascular.

La microanastomosis constituye una técnica general y esencial en el campo de la microcirugía reconstructiva vascular³⁸. El uso de suturas con hilos y agujas es un método clásico, bien establecido y exitoso, sin embargo consume tiempo, puede causar daño parietal vascular y generar reacción tisular³⁹.

Existe controversia en cuanto al factor más importante para el éxito de esta técnica. En este sentido, para May⁴⁰ y Zeebregts⁴¹ lo es el índice de permeabilidad de la anastomosis, Zhang⁴² indica el tiempo de anastomosis, otros autores^{43,6} señalan que la meticulosidad de la técnica sin desencadenar la adhesión plaquetaria previene la trombosis vascular y garantiza el éxito a corto y largo plazo. Por otra parte, Greenwald⁴⁷ plantea que la turbulencia creada a nivel de la línea de sutura por los hilos de ésta, es un factor importante por la distorsión del flujo, sobre todo cuando el método es la sutura discontinua término-terminal; en este sentido, Yu⁴⁸ prefiere la sutura término-lateral, Matsumura³⁸ practica casi exclusivamente la modalidad látero- lateral y Chen⁴⁹ sutura los segmentos vasculares de forma continua.

Los modelos de entrenamiento de laboratorio son esenciales para el desarrollo y refinamiento de las técnicas microquirúrgicas³⁸. El entrenamiento microquirúrgico como método de enseñanza, experimenta una rápida transformación, la cual ha recibido influencias de los avances en la modelación computarizada y las presiones de organizaciones ecologistas para reducir el uso de animales de experimentación.

Esta tecnología es efectiva por su costo, es portátil y constituye una forma no riesgosa con gran impacto potencial para futuros modelos de técnicas microquirúrgicas ⁵⁰. Varios autores ^{38-50,54} consideran que el mismo, es el factor clave en el éxito y proponen según su criterio y experiencia personal, técnicas tan refinadas que van desde la aplicación de la realidad virtual, hasta el uso de robots ^{52,55} y técnicas en tercera dimensión con sistema antisombra ⁵⁶.

Todos los factores expuestos anteriormente deben ser analizados en conjunto. Por otra parte, existen discrepancias en los reportes de otros autores ^{51,57,58} sobre la aplicación habitual de algoritmos de microcirugía vascular y cada investigador se guía por su experiencia.

1.3 Los adhesivos tisulares.

En los últimos años, se ha puesto de moda el uso de adhesivos de muy diversos tipos en las intervenciones quirúrgicas con el objetivo de sustituir el método clásico de suturas con puntos y agujas, para mejorar así la estética de la cicatriz y evitar las punciones que requiere el cosido clásico ^{6,59}.

1.3.1 Clasificación.

- Goma de fibrina.
- Goma de gelatina-resorcinol-formaldehído.
- Goma o adhesivo con base cianoacrilica.

1.3.1.1 La goma de fibrina: está compuesta fundamentalmente por fibrinógeno, que es el precursor de la fibrina. Este posee 3 fracciones peptídicas que se repelen entre sí^{66,59}.

Este material no tiene un uso muy amplio debido a la posible contaminación con enfermedades que portan los sueros de donde se extraen, como el VIH-SIDA y la hepatitis sérica. Esta goma tiene además otras desventajas que hacen que su uso no sea tan predilecto por los cirujanos, como es su forma de preparación, que requiere de un dispositivo especial para su uso donde se mezclan 2 componentes, previo calentamiento antes de la aplicación. Esta adhesión no soporta grandes presiones, por lo que no se recomienda su uso en la reparación de venas, arterias y anastomosis intestinales, pero tiene la ventaja de ser poco rechazada por el organismo por ser un componente natural⁶⁰⁻⁶⁴.

1.3.1.2 La goma de gelatina-resorcinol-formaldehído: es más burda, se utiliza por algunos especialistas, pero no se dispensa comercialmente. Requiere de calentamiento y mezclado previo al uso, pero además se necesita impregnar el tejido afectado con formaldehído comercial antes de aplicar la goma. El formaldehído resulta un elemento bastante tóxico e irritante a la piel y contiene metanol como preservante⁶⁵⁻⁶⁹.

1.3.1.3 Las gomas o adhesivos con base cianoacrílica: son descritos por primera vez en 1949 y se publican 10 años después por el grupo de Cover⁷⁰. Los mismos son

descubiertos de forma casual, cuando hacían una medición rutinaria en un refractómetro de Abbe y sus prismas quedaron fuertemente unidos entre sí, con lo cual se detectó la propiedad más importante y singular de éstos, su poder de adhesión ^{70,71}.

Los estudios de estos monómeros, sugirieron su uso como adhesivos del tejido humano, el cual resulta promotor de la polimerización de los mismos, debido a la presencia de numerosos grupos nucleofílicos, que forman parte de las estructuras peptídicas de los substratos a adherir. Otros autores, reportan la detección de gran reactividad de estos monómeros en contacto con el fluido sanguíneo, característica que hace necesaria una buena hemostasia del tejido tratado antes de aplicar el material, la liberación de calor es tan grande, que induce la necrosis del tejido circundante ^{71,73}.

Existen diversos tipos y numerosas firmas que los expenden, todas de países desarrollados, como el Histoacryl de Alemania, el Aron α S-2 de Japón, el Harvard Cement y el Duro Super Glue de Estados Unidos, el Bondoderm de Canadá y otras ⁷¹. El primer adhesivo de este tipo se lanza al mercado con fines de uso industrial y doméstico y no como medicamento. Con posterioridad comienza su uso como adhesivo quirúrgico, hasta que finalmente queda suspendida su aplicación, debido a su gran toxicidad en contacto con el tejido, notándose que se producía necrosis en las zonas tratadas, sobre todo, cuando el tejido es muy vascularizado (hígado y bazo) ^{74,75}

Se comienzan a desarrollar investigaciones con la serie homologa de cadenas superiores, con estudios más profundos tanto desde el punto de vista químico como farmacológico y clínico. Se pudo constatar que los monómeros de alto peso molecular son muy bien tolerados por el tejido, ganando en aplicación el n-butilo, el isobutilo y el n-octilo ^{74,75}. En cuanto a los motivos que originan esta gran disminución de la toxicidad cuando el monómero es más voluminoso, hay 2 vertientes en la literatura: una plantea que se debe a la disminución de la concentración de grupos cianuro por superficie de área tratada y la otra que al ser más voluminoso el monómero, la degradación del mismo se hace más lenta y esto le permite al organismo deshacerse con más facilidad de los metabolitos producto de su degradación. Las vías de eliminación del material, detectadas mediante el uso de monómeros marcados con isótopos son las excreciones renal y fecal^{76,77}.

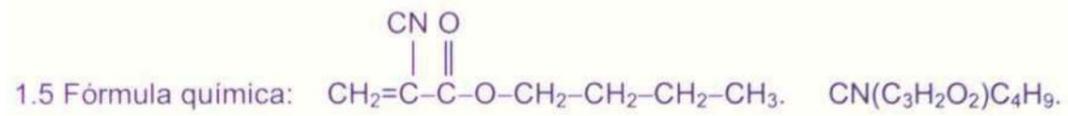
En los últimos años, se reporta la aparición de nuevos adhesivos ⁷⁸, los cuales están todavía en fase de investigación:

- Compuestos basados en albúmina.
- Compuestos basados en colágeno.
- Gomas de glutaraldehído.
- Hidrogeles.

1.4 El n-butil 2-cianoacrilato.

El n-butil 2-cianoacrilato (TISUACRYL), es un biomaterial sintético, con una composición farmacéutica que le confiere propiedades bactericidas y fue diseñado

por sus investigadores para el sellado de heridas quirúrgicas o traumáticas recientes, no mayores de 3 cm de longitud sin necesidad de aplicar sutura ⁷¹.



1.6 Clasificación del producto.

1.6.1 Clasificación reguladora del CCEEM: CLASE 2B.

1.6.2 Clasificación según la guía para la evaluación y registro de equipos médicos implantables: GE-1: 1994.03.14 : 5.3 Equipo Implantable.

Este biomaterial fragua en presencia de los fluidos biológicos, los cuales actúan como verdaderos iniciadores de la polimerización, adhiriendo fuertemente los tejidos. Este proceso de fraguado, que por su tipo es una reacción de polimerización, toma lugar de forma paralela con otra no menos importante, que consiste en la formación de uniones químicas covalentes entre grupos funcionales de las estructuras cianoacrílicas y las proteínas ⁷⁹. Esta unión es la razón de la fuerte adhesión y el marcado carácter hemostático que presentan los cianoacrilatos frente a las lesiones de tejido vivo. El material es biodegradable, por lo que no requiere su remoción posterior al implante ⁷¹.

El TISUACRYL fue evaluado por un riguroso esquema de ensayos preclínicos, entre los cuales están: el test de irritación dérmica, implantación, toxicidad oral aguda, irritación a la mucosa oral, histotoxicidad, citotoxicidad, adhesividad, genotoxicidad “in vitro”, solubilidad y esterilidad. El resultado de esta evaluación permitió que el material recibiera la autorización sanitaria para su aplicación cutánea en humanos ⁷¹.

1.7 Instrucciones para la aplicación del TISUACRYL.

Antes de aplicar el adhesivo a cualquier herida y sobre todo las traumáticas, es indispensable lavar bien la zona a tratar para eliminar cualquier residuo propio de este tipo de lesiones, como polvo, vidrios y tierra; luego se seca el área y se realiza una buena hemostasia, que se logra en la mayoría de los casos mediante una torunda seca y compresión digital. En casos difíciles es posible emplear algún hemostático de naturaleza tópica, el más recomendado en la literatura es la epinefrina ^{71,79}. Si no se logra hemostasia adecuada ocurren varios contratiempos, en primer lugar el paciente percibe una sensación de quemadura en la zona, debido a la alta reacción exotérmica con el fluido sanguíneo, por otra parte la herida sellada en presencia de sangre tiene alta propensión a las dehiscencias y cualquier roce mecánico con sábanas y ropas, es capaz de retirar el adhesivo antes de que este pueda cumplir sus funciones reparadoras. Si la hemostasia se logra, entonces la aplicación del material resulta indolora ^{71,79}.

La dosis de material a emplear debe ser milimétrica, un simple desliz del cuello de la ampollita plástica sobre los bordes de la herida es cantidad suficiente para lograr que se adhiera el tejido, el uso excesivo del material crea una capa polimérica densa, poco flexible y muy frágil, que se retira fácilmente, lo cual provoca que se abra nuevamente la herida ⁷¹.

Este material se debe almacenar a bajas temperaturas, lo que prolonga su período útil, se recomiendan temperaturas entre 2 y 8 ° Celsius.

Los monómeros cianoacrílicos son irritantes al tejido ocular y nasal, por lo que se debe evitar el contacto con los mismos. Para disminuir la acumulación de sus vapores y así proteger la salud del cirujano, se recomienda el uso del material en lugares ventilados. Para el uso en zonas próximas a los ojos se aconseja colocar un paño que evite la producción de accidentes. De igual forma, se debe evitar el contacto con guantes de goma, algodón o cualquier otro material que pueda adherirse a la piel^{71,79}.

El TISUACRYL es un material líquido de color azul, con una viscosidad muy similar a la del agua, lo que provoca que la aplicación excesiva del mismo pueda hacer que este corra hacia zonas no deseadas, en otros tejidos si esto ocurriera y la zona de aplicación lo permite, es posible retirarlo con la utilización de acetona o quitaesmalte común, solvente también adecuado para limpiar el material quirúrgico que queda sucio durante la intervención. Otros solventes que se usan con frecuencia son el

tetrahidrofurano y la dimetilformamida. El instrumental quirúrgico debe parafinarse para evitar su adhesión ⁷¹.

Si se desea lograr aplicaciones más finas que las que se obtienen con la ampollita plástica, se recomienda colocar una aguja hipodérmica de pequeño calibre que se adapta a la propia boca de la misma, otras opciones son: colocar una punta plástica estéril de micropipetas para pequeños volúmenes de líquidos (puntas amarillas) acopladas al extremo de la ampollita o emplear aplicadores de vidrio de punta roma⁷¹

Los cianoacrilatos tienen la propiedad de producir cicatrices muy endebles, por lo que tradicionalmente se recomiendan en el sellado de heridas de cirugía plástica. La adhesión de estos materiales es instantánea, por lo cual es importante buscar una adecuada posición del borde de las mismas para que la reparación sea realmente estética, esto se logra con un afrontamiento lo más cercano posible, ya que toda aquella zona que quede por debajo del adhesivo será reemplazada por una fina capa de coloración blanquecina, que aunque es mucho menos visible que las marcas que suele dejar el hilo de sutura, son evitables cuando se logra destreza por parte del cirujano. En ocasiones el empleo de pinzas es adecuado para lograr un buen afrontamiento, en este caso el tiempo de polimerización, será del orden de segundos

El material se expende en ampollas de 0.15 ml (Figura 1), volumen suficiente para hacer varias reparaciones, cuando esto se desee hacer, es muy importante garantizar que el líquido no se ponga nunca en contacto con los fluidos del paciente, por 2 motivos: el material del interior del tubo puede polimerizar por ese contacto y porque puede estar contaminado por la sangre de un paciente con enfermedades de transmisión hemática e inocular las mismas a los restantes pacientes a tratar⁷¹.

Cuando se aplican adhesivos a heridas mayores de 3 cm, se aconseja el uso de puntos intermedios de sutura clásica, para que ayuden a mantener la posición del tejido, facilite la aplicación del adhesivo y evite las dehiscencias⁷¹

1.8 Aplicación de los adhesivos cianoacrílicos en cirugía vascular.

Se describen varios métodos por diferentes autores, que demuestran la posibilidad de usar adhesivos cianoacrílicos para las reparaciones vasculares. Un reporte amplio lo constituye sin dudas el siguiente estudio realizado en perros⁵⁹.

1.8.1 Reparaciones de incisiones longitudinales: la incisión longitudinal se realizó en la aorta torácica (n=3), la arteria carótida común bilateral (n=6) y la vena cava inferior (n=6). La reparación de los vasos sanguíneos, se implementó por aplicación directa del adhesivo en la zona de la incisión, unión de los bordes con cinta de Dacron y cubriendo la circunferencia con esta cinta. Todas las suturas permanecieron permeables y no se encontró hemorragia hasta el sacrificio.

1.8.2 Anastomosis término-terminal de arterias pequeñas: la arteria carótida bilateral de 93 perros fue objeto de anastomosis término-terminal en 186 casos con la aplicación de 5 procedimientos diferentes:

- Método de forro: Se inserta una férula de gelatina dentro de la lámina vascular de tal forma que el extremo de la arteria se une junto a ella. Se aplica una pequeña cantidad de adhesivo a la cinta de Dacron con lámina de polietileno. El sitio de la anastomosis se rodea con esta cinta. Un minuto más tarde el polietileno se retira del Dacron así como las presillas vasculares.
- Método de invaginación: Se inserta una férula de gelatina dentro del lumen del muñón proximal, la superficie intimal es revertida y atada en el lugar con una ligadura de Dacron 6/0. El adhesivo se aplica en el sector revertido. El muñón proximal se introduce dentro del distal.
- Sutura fija con férula: Se inserta una férula en la misma forma que en el método de forro. Los muñones se aproximan con 3 suturas interrumpidas. Se aplica una cantidad mínima de adhesivo para sellar el sitio de la anastomosis.
- Sutura fija sin férula: Los muñones se aproximan por aplicación directa en la zona de la incisión y se unen, o por aplicación del adhesivo de Dacron y cubriendo la circunferencia. Como para la anastomosis de pequeños vasos, la mejor recuperación fue de 88,25% se obtuvo con el método que combina favorablemente la sutura y el adhesivo. La primera asegura la resistencia a la tensión y el último resistencia a la presión.

1.8.3 Anastomosis término-lateral de arteria: la carótida común derecha fue seccionada, se ligó el muñón distal y practicó un pequeño orificio lateral en las paredes del mismo, el muñón proximal fue unido a este mediante 4 puntos de sutura. El adhesivo se aplicó en la manera que se describe como sutura fija sin férula.

1.8.4 Anastomosis término-terminal de vena: ésta se realizó bilateralmente en la vena yugular externa, se practicaron 4 puntos de sutura para mantener el sitio de la anastomosis. El método de aplicación del adhesivo es el mismo que para la sutura sin férula.

1.8.5 Anclaje de íntima descortezada: la íntima de la aorta abdominal se reseco en un área de 0,7 cm x 0,7 cm, la íntima se ancló en la túnica media por aplicación directa del adhesivo. Esto se realizó fácilmente en 6 perros, con recuperación perfecta.

1.8.6 Anastomosis de prótesis vascular: se implantó prótesis vascular de Dacron dentro de la aorta torácica descendente, con la utilización del método de forro. En la primera parte del experimento, se utilizó el Eastmann 910 (cianoacrilato de metilo) como agente adhesivo en 16 perros y en la última parte del experimento 21 perros se operaron con Aron a S-2 (cianoacrilato de etilo). De los 16 perros operados con adhesivo de cianoacrilato de metilo, 4 murieron de choque hemorrágico, otros 4 murieron de trombos en la aorta y 5 murieron de piotórax. Los 3 restantes en condiciones saludables fueron sacrificados entre los 7 y 14 días.

1.8.7 Sutura convencional: las arterias seccionadas se suturaron con Dacron 6/0 de forma continua una sobre otra. Este grupo sirvió de control.

1.8.8 Anastomosis término-terminal de arteria: los mejores resultados fueron de 88,2% para la sutura sin férula por 3 días y el más bajo fue de 15,4% mediante el método de forro; no se encontraron residuos de separador de gelatina en el sitio de la anastomosis, no se manifestó signo de embolismo en ninguno de los grupos en los cuales se utilizó gelatina. Las 5 anastomosis fueron permeables, no se observó hemorragia en ningún caso. Los resultados luego de la anastomosis término-terminal de las arterias varió según el método aplicado. Luego de usar sutura fija sin forro, 60 arterias de las 68 anastomosis restantes resistieron durante un período de 180 días. Incluso en varias se efectuó la anastomosis término-terminal, 15 de 18 anastomosis se mantuvieron satisfactoriamente por un período de 180 días. Casanova y cois.⁸⁰, efectuaron 66 anastomosis de la arteria femoral en ratas utilizando cianoacrilato de isopropilo con una restauración del 95%. Se realizó el estudio usando microscopía electrónica y de luz. Según sus autores, el método descrito resulta mejor y más rápido que el término-terminal. En otro estudio se reporta la aplicación del isobutilcianoacrilato para la reparación de la arteria carótida en ratas⁸¹. El estudio duró 28 días, no se encontró necrosis ni diferencias significativas en el tejido durante el proceso.

1.8.9 Anastomosis término-terminal de vena: el éxito de este grupo fue de 83,3%, donde 3 venas ocluidas se complicaron por contaminación bacteriana.

En todas las experiencias, los estudios histológicos revelan que el Aron α S-2 no interfiere en el proceso de coagulación de los casos de vasos seccionados. El adhesivo se identifica en adventicia, túnica media e incluso en íntima, disperso como capa. La apariencia del polímero de etilcianoacrilato varía entre 7 y 385 días, aunque el crecimiento fibrótico aumenta con el tiempo. El adhesivo de cianoacrilato de metilo tuvo éxito en anastomosis de pequeños vasos o implantaciones de prótesis vascular con una variedad de técnicas modificadas.

La anastomosis término-terminal, se realizó también con otros métodos: presillando luego de la inserción de un separador de gelatina dentro de la luz vascular, invaginación o por aplicación de sutura estable, uso de forro y aplicación de adhesivo para sellar el lado de la anastomosis, sutura fija sellada con adhesivo sin usar forro. Como controles, se realizó la anastomosis convencional usando sutura continua de Dacron 6/0. En el momento de la autopsia, todos los vasos insicionados mostraron permeabilidad.

Se usó la férula de polietileno en la mayoría de los grupos que se formaron y el separador soluble se utilizó en el último grupo. No se utilizó heparina durante o después de la cirugía en los animales de experimentación⁵⁹.

La histología reveló que el adhesivo de etilo no interfirió con el proceso de coagulación de cabos vasculares terminales secundarios.

Troupp⁸² describe un estudio en conejos para el tratamiento de aneurismas donde compara los cianoacrilatos de metilo y de isobutilo. Los resultados histológicos demostraron una menor toxicidad para el isobutilo, se muestra además una pinza especial para la aplicación del material que facilita el afrontamiento de los bordes a pegar. Takenaka y cois.⁸³ recomiendan el método sin sutura en la anastomosis arterial como útil para prevenir la hiperplasia neointimal. Se implantó un extensor de politetrafluoroetileno (PTFE) 5 mm de diámetro por 2 cm de largo en la aorta abdominal de perros bastardos y se compararon 3 métodos diferentes.

1.9 Reacciones alérgicas a los cianoacrilatos.

Los cianoacrilatos de cadena corta, son los que más efectos tóxicos producen⁸⁴. En cuanto a los efectos alérgicos que puede tener este tipo de materiales, se recoge en la literatura el caso de una mujer que presentó dermatitis periungueal y distrofia de las uñas de la mano, de causa desconocida. Se reveló que el problema comenzó cuando ella usó un adhesivo de cianoacrilato para pegar uñas postizas a las suyas. El ensayo realizado fue negativo a las 48 h, pero arrojó una reacción positiva +++ a las 72 h, la cual persistió durante una semana⁸⁵. Se recoge otro caso de alergia ocupacional de un aprendiz de zapatero en forma de dermatitis cutánea⁸⁶.

Nakazawa describe un caso de asma bronquial por exposición ocupacional al Aron α S-2, que ocurrió durante el transcurso de una reunión quirúrgica. La exposición prolongada induce inmediatamente respuesta asmática, así como la aparición de esta

enfermedad en 2 obreros ensambladores expuestos a los vapores de los acrilatos ⁸⁷. El alquilcianoacrilato parece actuar como alérgeno o irritante, dando como resultado el asma

^{87,88}

Los cianoacrilatos en general se reconocen como irritantes del tracto respiratorio, por lo que se recomienda su uso en lugares ventilados donde no se concentren sus vapores, muy en especial como protección al cirujano que los aplica constantemente. En concentraciones de los vapores entre 50 y 60 partes por millón producen marcada irritación de los ojos y la nariz. La experiencia profesional de otros no presenta casos que verifiquen esta afirmación, a pesar de que ha sido uno de los parámetros que se han controlado en todos los protocolos. Finalmente se reporta un caso de neuropatía periférica por exposición profesional de un carpintero durante 20 años a los cianoacrilatos comerciales ⁸⁹.

La aplicación del n-butil 2-cianoacrilato constituye una alternativa para el tratamiento de los traumas vasculares y en la microcirugía, el método de sutura fija sin férula es el más efectivo, sus complicaciones y reacciones adversas son similares a los métodos clásicos de sutura con hilos y agujas.

FIGURA DEL CAPÍTULO 1 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

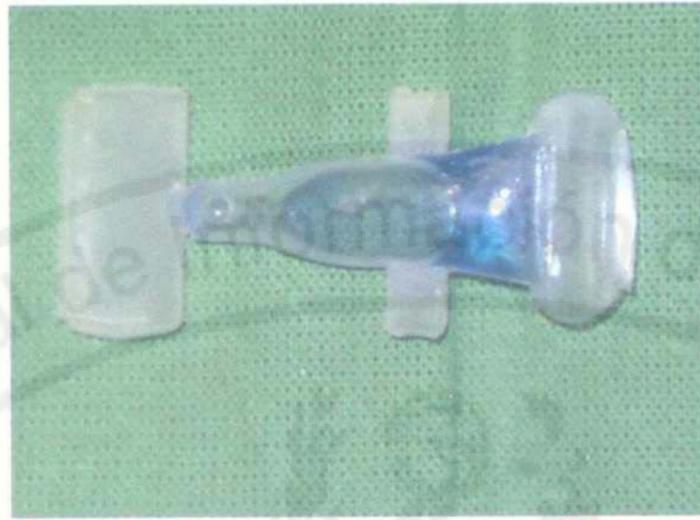


Figura 1. Fotografía de ampolleta comercial con 0.15 ml del n-butil 2- cianoacrilato.

CAPÍTULO 2. ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL



CAPÍTULO 2. ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL

Para la estandarización de la investigación, se aplicaron varias técnicas de microcirugía vascular, las que tuvieron como objetivo conocer cuál era más factible y eficaz en el caso de este trabajo, así como determinar el tiempo necesario para establecer los períodos de evolución y observación a los que someterían los animales. Todos los animales del experimento fueron sometidos a las mismas condiciones, mediciones, intervenciones y determinaciones, para posteriormente comparar los resultados de las variables dentro de sus respectivos grupos y subgrupos mediante los estadígrafos propuestos en el protocolo de investigación, los que darían respuesta a los objetivos específicos de la investigación.

El biomaterial para su estudio se consideró como un implante intravascular y por lo tanto se trató según las recomendaciones de las normas ISO 10993 para su estudio hematológico.

Para el análisis de la efectividad del mismo en la cirugía vascular fue necesario realizar varias mediciones relacionadas con las variables del experimento.

2.1 Nomenclatura de identificación de los animales del experimento.

Los animales que formaron parte de la investigación fueron ubicados en tres grupos, los que pertenecieron al experimento con n-butil 2-cianoacrilato recibieron la codificación ET 1 ó 6 según el tiempo de observación, los que formaron parte de los controles positivos con polipropileno recibieron la codificación CP 1 ó 6 igualmente

según su permanencia en la investigación. Los que formaron parte de los controles sanos fueron identificados mediante el código CS.

2.2 Selección aleatoria de los animales.

Este procedimiento estadístico, se realizó basado en la Tabla Reducida de números aleatorios, se le asignó a cada animal su ubicación en los grupos de trabajo según el orden de salida observado, los primeros 30 como estudio y los restantes como control (ANEXO 2). En cada uno de ellos, los primeros 15 en el subgrupo 1 (6 meses), los otros en el subgrupo 2 (1 mes); con el siguiente comportamiento:

Grupo estudio (ET):

- subgrupo 1 ET6: 25,23,37,33,28,3,24,2,4,40,6,38,18,11,15.
- subgrupo 2 ET1: 5,19,31,32,16,27,21,10,12,14,7,36,29,1,13.

Grupo control positivo (CP):

- subgrupo 1 CP6: 34,20,35,39,26,9,22,17,8,30,43,50,46,45,42.
- subgrupo 2 CP1: 54,49,41,58,48,52,53,56,57,44,59,60,51,55,47.

2.3 Procedimiento de identificación de los animales.

Se confeccionó una planilla (ANEXO 1), la que reflejó: peso y otras señas del animal. Cada una fue numerada según un código en cada grupo, el orden dentro de éste y para determinar la fecha de la eutanasia, así como el control anatomopatológico. Las

mismas fueron ubicadas en los archivos por los investigadores principales. Se colocó además, una chapilla en la puerta de la jaula de los animales con el código antes establecido. Los animales fueron identificados mediante tinción con ácido pícrico diluido de sus cuatro extremidades, la cola, la cabeza, el lomo y el vientre.

2.4 Selección de la muestra.

La investigación se diseñó, de modo que fueran mínimos los animales utilizados y se tomó en cuenta, si la especie está en peligro de extinción, al igual que se realiza en las investigaciones con animales de experimentación en otros centros del país ⁹⁰. Se utilizaron 90 Ratas Wistar machos, suministrados por el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB): diez para el montaje de la técnica de sutura convencional, diez para el montaje de la técnica de aplicación del adhesivo tisular, diez como controles sanos (CS), 30 como controles positivos (CP) y 30 como grupo de estudio (ET).

2.4.1 Criterios de inclusión.

- ratas Wistar machos.
- peso corporal entre 250 y 500 gramos.
- edad entre 6 meses y 1 año.

2.4.2 Criterios de exclusión.

- ectoparásitos masivos.
- desnutrición.
- enfermedades o lesiones de la piel.
- edad menor de 6 meses o mayor de 1 año.
- peso corporal inferior a 250 o mayor de 500 gramos.
- muerte anestésica (antes de la incisión de la piel).

2.4.3 Criterios de salida.

- causa de muerte desconocida.
- escape de sus cajas.
- pérdida de las chapillas o tarjetas de identificación de las cajas.

Del total de animales seleccionados para conformar la muestra de la investigación, fueron excluidos dos por muerte anestésica (ET6-6 y CP1-1). Salieron de la misma, tres (ET1-9, CP1-9 y CP6-11) que murieron después de la intervención y no pudo determinarse la causa por no realizársele la necropsia, lo cual ocurrió en un golpe de hipertermia ambiental durante un fin de semana del mes de agosto de 2002 y los mismos presentaban gran descomposición cadavérica.

Finalmente, de los 70 animales escogidos y tomando en consideración los criterios de inclusión, exclusión y salida, la muestra quedó conformada por 65: diez como controles sanos, 14 en el subgrupo ET1, 14 en el subgrupo ET6, 13 en el subgrupo CP1 y 14 en el subgrupo CP6. (Figura 2).

2.5 Grupo de controles sanos.

Este grupo de animales se contempló en la investigación para servir como patrón de la misma y estuvo conformado por diez ejemplares, los cuales cumplieron los criterios de inclusión en la muestra para la investigación. Los mismos fueron intervenidos como los demás del experimento, se les midió el diámetro arterial, fueron sometidos a eutanasia mediante el mismo método que los otros grupos, se les tomó muestra sanguínea para su ulterior análisis y se resecaron los mismos órganos y tejidos que los sometidos a tratamiento con el adhesivo o el polipropileno. Las aortas de estos animales fueron sometidas a la medición de su presión máxima permitida. Todos los datos de este grupo, así como el comportamiento estadístico de los datos obtenidos en el mismo, aparecen en el ANEXO 2.

2.6 Manipulación del biomaterial y protección para los participantes del estudio.

El biomaterial se manipuló en un lugar cerrado, pero ocluyendo rápidamente la ampolla de envase, de modo que no se permitió la acumulación de sus vapores, con la precaución de evitar el contacto con la piel del investigador que lo aplicó para evitar accidentes indeseados. Asimismo, las ampollas que no fueron consumidas totalmente durante las sesiones de trabajo fueron aprovechadas para las siguientes, hasta un término de 72 horas, pues según otros autores ⁹¹ el material cuando se conserva en lugar refrigerado a 4° Celsius y protegido de la luz, se puede reutilizar hasta los 28 días sin perder sus propiedades físico-químicas.

2.7 Control de la calidad del estudio.

Se realizó el control de la calidad tomando como patrón las normas ISO 10993- 4:1992.

2.8 Registro, procesamiento y análisis estadístico de la información.

2.8.1 Método de recolección de la información.

La información primaria se recogió en planillas individuales para cada animal del estudio (ANEXO 1) y una vez terminado el mismo, los datos de este se procesaron de forma manual y computarizada (ANEXO 2). Posteriormente se aplicaron las pruebas de significación estadística propuestas en el protocolo del trabajo.

2.8.2 Método de conservación de la información.

La misma, así como las láminas de histología, los bloques de parafina y los frascos con los fragmentos de órganos, se conservará en soporte de papel y electrónico en la Oficina Secreta del ISMM "Dr. Luis Díaz Soto", bajo la responsabilidad de su investigador principal, por un período no menor de cinco años.

2.8.3 Variables Principales.

- Tiempo de sutura vascular.
- Presión permitida por la línea de sutura vascular.
- Diámetro arterial.
- Permeabilidad de la anastomosis.

2.8.4 Variables secundarias.

- Peso corporal.
- Conteo de leucocitos y plaquetas.
- Cambios en la membrana elástica y el endotelio.
- Reacción granulomatosa a cuerpo extraño.
- Cambios histológicos viscerales.
- Evolución.

Se midieron las mismas tanto en los controles sanos como en los controles positivos y en el grupo de estudio, con correlación de valores entre los mismos. Para conocer los rangos en que estos se movieron, se efectuaron las pruebas de normalidad de la misma y sobre la base de ello se escogió la prueba estadística que mejor se adecuó a la variable en estudio.

2.8.5 Estadígrafos aplicados.

Inicialmente, los Métodos de Variación o Dispersión Central determinaron: Desviación Estándar de la Media, Error Estándar, Varianza y Coeficiente de Variación, los Métodos de Tendencia Central determinaron la Media.

Para las variables cuantitativas, se aplicaron las pruebas de Kruskal Wallis y Dunn para muestras independientes; se efectuaron las comparaciones entre los grupos y subgrupos. Además se realizaron, las pruebas de χ^2 , el “Test exacto de Fisher” y el Análisis de los Residuos para identificar las categorías responsables de un valor significativo del en una tabla de contingencia, con un nivel de significación de $\alpha=0,05$ (95% de confiabilidad) ^{92,93}.

Para el análisis del tiempo de sutura vascular, se aplicaron: las pruebas de Wilcoxon y de Mann-Whitney.

Para el análisis de la presión permitida, peso corporal y diámetros, se aplicaron las pruebas: Kuskal Wallis, Mann-Whitney , Dunn y análisis de coeficientes de Varianza.

2.8.6 Programas estadísticos (Softwares) aplicados.

PRIMERL.EXE sobre la base de MSDOS, STATISTICA, MINITAB y STATGRAPHICS-PLUS, sobre la base de Windows 2000.

2.8.7 Presentación de los resultados.

Para presentar los resultados de la investigación se confeccionaron tablas y gráficos, que reflejaron la frecuencia absoluta y relativa porcentual, así como la significación del método aplicado en el estudio de cada variable.

2.9 Métodos preoperatorios.

Los procedimientos en el periodo preoperatorio fueron similares para todos los animales del experimento, los que tuvieron 24 horas de ayuno en el área preoperatoria y restricción de agua de 12 horas. Cada uno fue pesado en balanza técnica. Posteriormente se practicó anestesia general con inyección intraperitoneal de una solución de Pentobarbital sódico en Solución Salina al 0,9% en concentración de 25 mg/ml, lo cual se logró diluyendo 2 ml de Pentobarbital sódico en 8 ml de solución salina al 0,9%. La dosis empleada fue de 50 mg/kg de peso corporal y se determinó mediante una tabla confeccionada al efecto (que correlaciona dosis y peso en gramos). Después de inyectado el ejemplar este se introdujo en jaula individual hasta comprobar anestesia total. Posteriormente se colocó en el cepo preparado donde fue atado por sus 4 extremidades. Se rasuró el pelo en la región abdominal (línea media xifopubiana) en un área de 5 x 5 cm, se lavó la piel con agua y jabón y se desinfectó con yodopovidona. Se colocó paño hendido.

2.10 Método de medición del tiempo de sutura vascular.

En las intervenciones vasculares, el tiempo de isquemia es uno de los parámetros de medición de la destreza del practicante, por cuanto permite reducir el daño del síndrome de isquemia-reperusión. Al analizar el comportamiento del mismo se puede evaluar la efectividad de la técnica aplicada.

La medición del tiempo de sutura vascular se realizó de forma electrónica. Como los minutos no tienen división centesimal, se hizo conversión de los minutos y segundos para el análisis estadístico. El método aplicado fue sencillo y útil porque permitió dar respuesta al análisis del tiempo de sutura vascular como objetivo específico y una de las variables principales de la investigación.

2.11 Método de análisis de la presión permitida por la línea de sutura vascular.

La medición de la presión permitida por la línea de sutura vascular, tiene por objetivo determinar la fuerza de distensión que permite la misma, así como la efectividad del método aplicado.

La presión sanguínea se mide casi siempre en milímetros de mercurio (mm Hg), porque el manómetro de mercurio se utiliza desde la antigüedad como modelo de referencia para la medida de la misma. En realidad, presión sanguínea significa la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier unidad de área de la pared del vaso ⁹⁴⁻⁹⁶.

Existen métodos automatizados y electrónicos para medir la presión o la tracción ejercida sobre vasos y otros tejidos. El más conocido es el uso del polígrafo digital, el cual permite hacer el registro gráfico de la variable deseada, pero no puede registrar a nivel local (línea de sutura) la presión de entallamiento de la misma. Por todo ello se decidió aplicar el método sencillo de insuflar un fragmento vascular, donde estuviera

incluida la zona de cicatrización para observar tanto el poder de distensión de la misma como su resistencia ante el fenómeno provocado. El mismo se efectuó mediante un manómetro estándar de columna de mercurio y se efectuó técnica de insuflación neumática al nivel de la línea de sutura.

Se tomó fragmento aórtico del animal (2 cm) al que se le insertó un catéter de 0,5 mm por su extremo proximal, que se acopló al manómetro y por el distal se ocluyó con sutura de polipropileno 5/0, se insufló aire con un manguito de goma, simultáneamente se sumergió en un Beaker de vidrio en 500 ml de Solución Salina Fisiológica al 0,09%, se aumentó la presión hasta que se detectó la salida de burbujas de aire en el líquido, lo que indicó el nivel de presión máxima permitida y se anotó el valor de la columna de mercurio al caer ésta por la salida de aire (Figura 3).

El método aplicado permitió hacer las observaciones individuales del comportamiento de la sutura ante condiciones extremas de presión y al mismo tiempo realizar los estadígrafos propuestos para determinar cual método resistió más presión en la línea de sutura vascular.

2.12 Método de análisis de la repercusión de los métodos comparados sobre el diámetro arterial y la permeabilidad de la anastomosis.

Para analizar la permeabilidad vascular después de la aplicación de un método particular de sutura y en este caso del sellado mediante un polímero, así como su

comparación con la sutura clásica de puntos discontinuos, se necesita correlacionar las mediciones antes y después de cada método aplicado. Por tanto, el diámetro arterial se midió en dos ocasiones, la primera vez en el momento de realizar la técnica quirúrgica, tanto en el grupo de estudio como en los controles positivos. La segunda medición se practicó al reintervenir al ejemplar, con lo cual se buscó estudiar la repercusión de cada método aplicado sobre el diámetro vascular. En ambas ocasiones la medición se efectuó mediante al observación asistida por microscopio quirúrgico de las presillas vasculares utilizadas, las cuales tienen medidas cada 500 micras (Figura 4). Así mismo, se reportaron las variaciones macroscópicas del diámetro vascular las que comprendieron tanto la reducción como la dilatación del mismo.

La medición de el diámetro vascular antes y después de cada técnica aplicada, permitió determinar como incidió cada una de estas sobre el diámetro final y su efectividad como método para valorar la permeabilidad de la línea de anastomosis vascular.

2.13 Evolución postoperatoria.

El análisis de la evolución final de los métodos aplicados en esta investigación, tuvo por objetivo correlacionar sus resultados para determinar la efectividad y utilidad de la aplicación de este adhesivo tisular en la cirugía vascular.

La correlación de resultados de la evolución entre los métodos estudiados, permitió determinar la eficacia de la aplicación del adhesivo como método alternativo en la reparación de lesiones vasculares.

2.14 Repercusión de la aplicación del n-butil 2-cianoacrilato.

Para determinar como incidió la aplicación del adhesivo en el organismo de los animales del experimento, se tuvieron como objetivos los análisis histológicos en el ámbito vascular, la repercusión sobre el metabolismo general de estos (peso corporal), así como los hallazgos de alteraciones histológicas en otros órganos (encéfalo, riñón, pulmón e hígado) y en sangre mediante observación y descripción del comportamiento de los leucocitos y sus fracciones, además de la agregación plaquetaria. Todos los cuales permitirían establecer la evidencia o sospecha de histotoxicidad aguda.

2.14.1 Análisis histológico del experimento.

Este proceder se efectuó inmediatamente después de la eutanasia. El procedimiento fue similar al estudio en humanos, según las normas para los ensayos clínicos habituales. El objetivo de las observaciones realizadas en el ámbito arterial y en otros órganos fue determinar en primer término la repercusión del polímero en la cicatrización vascular y en segundo término el efecto tóxico a distancia.

2.14.2 Repercusión del n-butil 2-cianoacrilato en la reparación vascular.

Para analizar los fenómenos histológicos involucrados en la reparación vascular, se tomó como muestra uniforme para todos los animales 2 cm de aorta (1 cm por encima y 1 cm por debajo de la línea de sutura vascular). Se estudió membrana basal, endotelio y reacción inflamatoria por cuerpo extraño. Se evaluó por microscopía óptica en la línea de cicatrización vascular aórtica: presencia del polímero, adhesión de plaquetas u otras células, infiltrado y reacción inflamatoria local, formación de pseudoíntima y calcificación.

Se tomaron las muestras de tejidos según los intervalos establecidos y se analizaron los resultados mediante microscopía óptica. Las mismas fueron fijadas con formol neutro, se embebieron en parafina, fueron cortadas con micrótomo y se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Las muestras de tejido solo fueron sometidas a observación y descripción microscópica al final del trabajo. Todos los resultados se evaluaron por el mismo patólogo, el cual no tuvo información preliminar sobre los grupos a los que pertenecían las muestras que iba observando.

Se efectuó la descripción histológica de las afecciones que se presentaron en las muestras de tejido vascular: edema, adhesión de plaquetas, leucocitos, glóbulos, infiltración leucocitaria, necrosis de la media, calcificación, trombosis-fibrosis, formación pseudointimal, formación de granuloma y reacción a cuerpo extraño.

Si bien existen investigaciones en las cuales se han aplicado observaciones mediante microscopía electrónica, en este caso además de razones económicas hubiera sido superfluo e innecesario, por cuanto la observación por microscopio óptico fue suficiente para obtener buenas imágenes directas y fotomicrografías para analizar los fragmentos tisulares extraídos para el estudio.

2.14.3 Repercusión sistémica del n-butil 2-cianoacrilato.

El estudio de la repercusión sistémica del biomaterial se analizó en todos los animales del experimento. Se estudió la influencia de las técnicas quirúrgicas aplicadas sobre el peso corporal como método de análisis indirecto del metabolismo, así como los hallazgos de cambios o alteraciones en diferentes órganos.

2.14.4 Peso corporal.

Se midió el peso corporal antes y después de los métodos aplicados mediante balanza técnica convencional, con el objetivo de determinar si el adhesivo interfería o alteraba el metabolismo del animal expuesto a este. Se correlacionaron los valores según lo estadígrafos propuestos y se determinó la significación entre los diferentes subgrupos y grupos. El método aplicado fue sencillo y útil para determinar como repercutió el adhesivo sobre el metabolismo de los animales del experimento.

2.14.5 Repercusión visceral del n-butil 2-cianoacrilato.

Se tomó como muestra uniforme para todos los animales: lóbulo izquierdo hepático, polo inferior del riñón izquierdo, lóbulo inferior del pulmón derecho y encéfalo. El método aplicado fue útil para determinar la repercusión del adhesivo en diferentes órganos.

2.14.6 Método de extracción de sangre y análisis de la repercusión hematológica del n-butil 2-cianoacrilato.

Este procedimiento, se realizó en todos los animales de la investigación para estudiar la repercusión del cianoacrilato en el torrente sanguíneo. Se llevó a cabo aprovechando la extracción de sangre intracardíaca como método eutanásico. Se determinó: conteo de leucocitos, sus fracciones celulares y plaquetas. Este sencillo proceder permitió observar y correlacionar la significación que en este ámbito produjo la aplicación del cianoacrilato de n-butilo.

2.15 Métodos del postoperatorio inmediato en el experimento.

Todos los animales de la investigación tuvieron similar postoperatorio. Cada uno se reintegró en jaula individual hasta la recuperación anestésica total. Posteriormente mantuvo ayuna durante seis horas, después de las cuales tuvo libre acceso al agua y

sus alimentos habituales. Los animales permanecieron en cautiverio en cajas especiales de laboratorio diseñadas para un máximo de cinco.

2.16 Método para la reintervención de los animales del experimento.

La reintervención de los animales fue necesaria para analizar la repercusión local y sistémica de la aplicación del adhesivo. Cada animal fue reintervenido según el plazo de evolución del subgrupo para comprobar "in vivo" el estado de la línea de sutura, medir el diámetro aórtico en tejido fresco, realizar la medición de la presión permitida, describir alguna alteración macroscópica de la línea de sutura, así como tomar las muestras de sangre y tejidos de órganos para determinar la repercusión sistémica de la implantación del biomaterial. Para cumplir con esta etapa de la investigación la preparación preoperatoria y el acto quirúrgico fueron similares a la intervención inicial.

Este proceder fue útil pues permitió efectuar la observación en el ámbito arterial y en otros órganos así como la extracción de biopsias para correlacionar los hallazgos y determinar la toxicidad del biomaterial, así como el comportamiento del proceso de cicatrización vascular.

2.17 Método de eutanasia.

En esta investigación, donde se requirió que el animal fuera sacrificado al final de la misma, se garantizó anestesia para provocar inconciencia durante la eutanasia y el animal se sacrificó sin haber despertado^{90,97}. La eutanasia se realizó durante la reintervención mediante punción intracardiaca y extracción de 5 ml de sangre. Mediante el método empleado, se cumplió el principio bioético en los animales de experimentación de no producir sufrimiento a estos en el momento de hacerlos morir por necesidad de la investigación.

La estandarización del experimento permitió su ejecución controlada, con lo cual este se pudo realizar con el rigor que las condiciones permitieron. Se pudieron efectuar los estadígrafos propuestos, aplicar los programas estadísticos de computación para validar la significación de los mismos y correlacionar los resultados con los reportes de otros autores en la literatura especializada.

**FIGURAS DELCAPÍTULO 2.
ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL.**

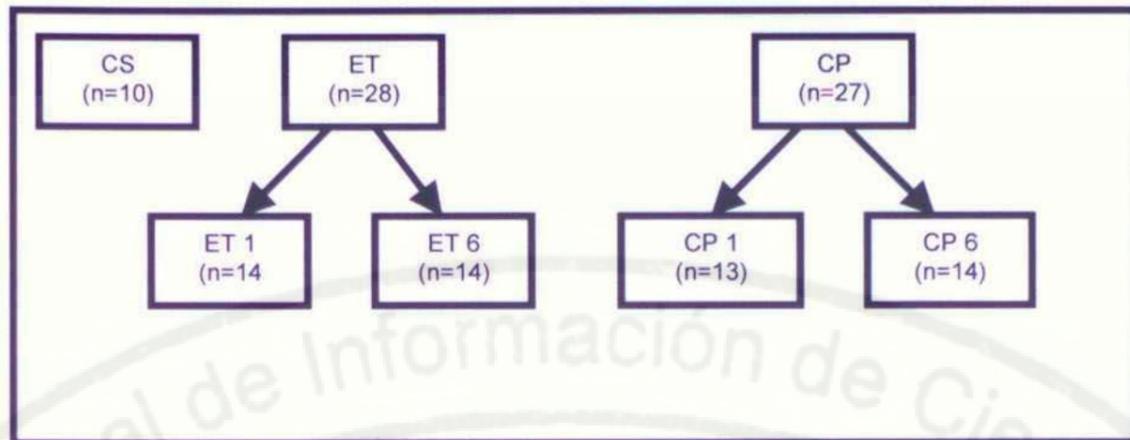


Figura 2. Diagrama de distribución de la muestra del experimento en los grupos y subgrupos de trabajo.

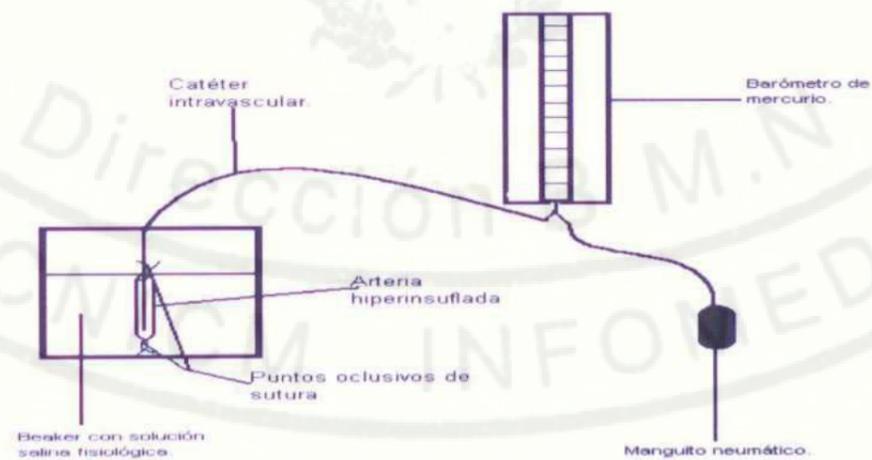


Figura 3. Esquema del método de medición de la presión máxima permitida por las arterias estudiadas.

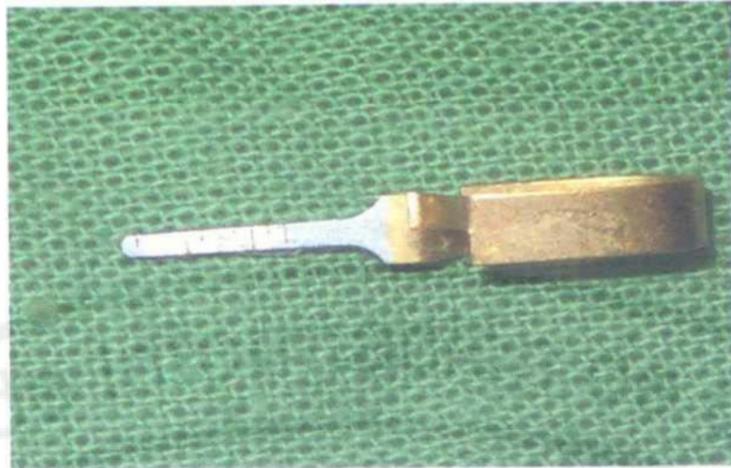


Figura 4. Fotografía de las micropresillas utilizadas para la medición del diámetro arterial de las ratas del experimento.



**CAPÍTULO 3. MODELACIÓN EXPERIMENTAL PARA LA APLICACIÓN
DEL N-BUTIL 2-CIANOACRILATO EN MICROCIRUGÍA VASCULAR**



CAPÍTULO 3. MODELACIÓN EXPERIMENTAL PARA LA APLICACIÓN DEL N-BUTIL 2-CIANOACRILATO EN MICROCIROLOGÍA VASCULAR

La modelación del experimento tuvo como objetivo la realización de este con el rigor requerido, así como correlacionar los resultados de la aplicación del n-butil 2- cianoacrilato con respecto a la técnica clásica de sutura vascular con el polipropileno y determinar las diferencias de los rangos de valores para las variables que se estudiaron.

3.1 Técnica microquirúrgica vascular con el n-butil 2-cianoacrilato.

Se practicó incisión abdominal xifopubiana de 5 cm y se aislaron las estructuras abdominales con torunda de gasa embebida en solución salina al 0,9%. Se realizó disección cuidadosa de la aorta abdominal por debajo de la emergencia de las arterias renales, se separó la misma de la vena cava inferior, para mejorar la observación aórtica se colocó en el lecho entre ésta y la vena cava inferior un fragmento de papel de filtro blanco estéril de 1,5 x 1,5 cm. Se emplearon lentes quirúrgicos especiales con aumento de 2,3X de la firma comercial Carl-Zeiss .

Se colocaron 2 presillas de Microcirugía en la arteria (Figuras 5 y 6), la que fue seccionada transversalmente (Figura 7), se practicaron 3 puntos de retención de polipropileno 8/0 vascular (con aguja atraumática) en los vértices de la misma (Figura 8), el primero en aplicarse fue el de la cara posterior, pues facilitó la movilización

de las tres caras ⁹⁸. Con esta maniobra (Figuras 9 y 10), se logró convertir la circunferencia arterial en un triángulo equilátero ²⁹.

Se aplicó el adhesivo con un aditamento especial de vidrio con punta roma de 0,5 mm de diámetro (Figura 11), que corrió por la adventicia de ambas caras de la herida (con exclusión de la muscular e íntima vasculares) (Figura 12), lo cual creó una fina capa del monómero, suficiente para afrontar los bordes (Figura 13). Este detalle técnico tuvo por objetivo, impedir que el adhesivo penetrara en la luz vascular y se produjera trombosis local. Posteriormente se retiraron las presillas vasculares para comprobar la integridad y permeabilidad de la anastomosis (Figura 14).

Durante la intervención se aplicó heparina de bajo peso molecular (Dalteparina) al 0.01%, diluida en Cloruro de Sodio al 0.9%, de forma local sobre los fragmentos vasculares mediante un catéter de Lindermann calibre 26, pues se ha demostrado su efectividad en este tipo de intervenciones porque reduce significativamente el tamaño del trombo al tener menor influencia en los parámetros hemostáticos (Factor X activado) y tiempo parcial de tromboplastina, todo lo cual previene la trombosis "in situ" ⁹⁹.

Los bordes de la herida, fueron afrontados con pinzas vasculares durante 3 minutos para garantizar la polimerización completa del adhesivo y comprobar la integridad de la sutura vascular después de retirar las presillas. En el caso de presentarse alguna salida hemática por la línea de sutura, se colocaron nuevamente las mismas y se

aplicó selectivamente el adhesivo en el sitio filtrante. En todas las ocasiones se midió la aorta después de suturada la misma.

Se reintegraron las estructuras abdominales a su posición habitual, se procedió a cerrar por planos de la herida quirúrgica, primero los planos músculo-aponeuróticos abdominales y después la piel, ambos con Catgut cromado 2/0 en puntos corridos que se dejaron "in situ" (Figura 15).

Las figuras que ilustran mediante fotos los pasos más importantes de la técnica vascular con el adhesivo, aparecen al final del capítulo. Las fotografías de la intervención vascular fueron tomadas en arteria femoral superficial en modelo canino, pues no se dispuso de cámaras de microfotografía para ilustrar la técnica original en el modelo experimental con ratas Wistar.

3.1.3 Técnica microquirúrgica vascular en el grupo control positivo.

Para la intervención en este grupo de animales se procedió de forma similar que los del cianoacrilato, excepto el tiempo vascular, durante el cual la sutura se realizó de forma convencional con 3 puntos angulares de retención de polipropileno 8/0 y 3 intermedios entre cada uno de estos, en cada cara de la herida partiendo ambos desde los ángulos de la misma.

La modelación de las técnicas quirúrgicas con el adhesivo y con el polipropileno, permitió la ejecución de las intervenciones con el rigor requerido y cumpliendo las condiciones bioéticas con los animales de experimentación.



**FIGURAS DEL CAPÍTULO 3.
MODELACIÓN EXPERIMENTAL PARA LA APLICACIÓN DEL N-BUTIL 2-
CIANOACRILATO EN MICROCIROUGÍA VASCULAR.**



Figura 5 Fotografía de arteria femoral superficial disecada y referida con suturas de Catgut 2/0.

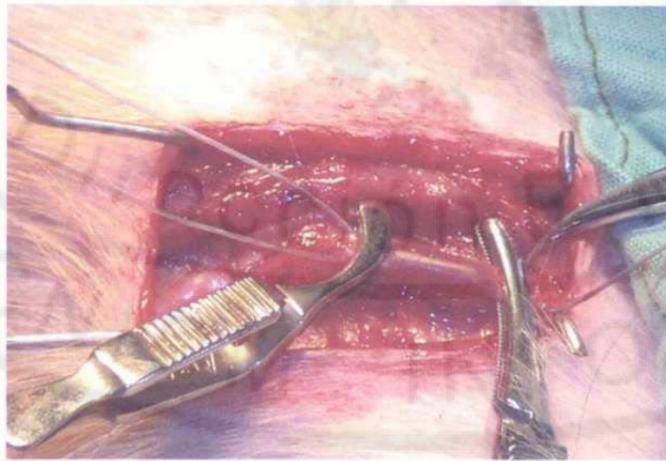


Figura 6. Fotografía de la aplicación de presillas de microcirugía en la arteria.

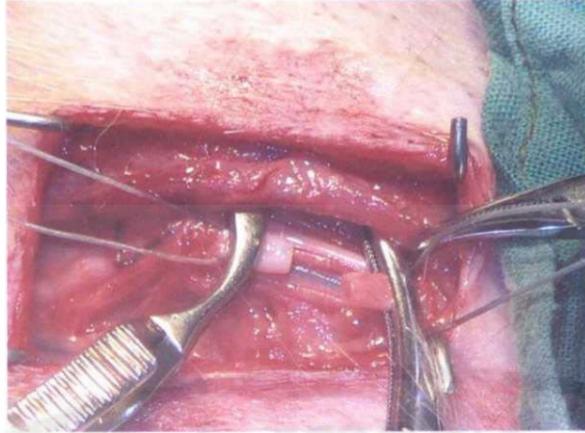


Figura 7. Fotografía de la sección transversal de la arteria.



Figura 8 Fotografía del material de sutura de polipropileno 8/0 utilizado para practicar los puntos de retención en la técnica del adhesivo y la técnica clásica en controles positivos.

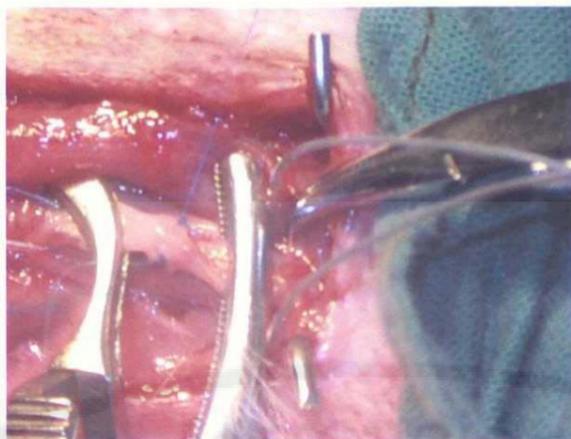


Figura 9. Fotografía de aplicación de los puntos de retención con el polipropileno 8/0 para convertir la circunferencia arterial en triángulo equilátero.

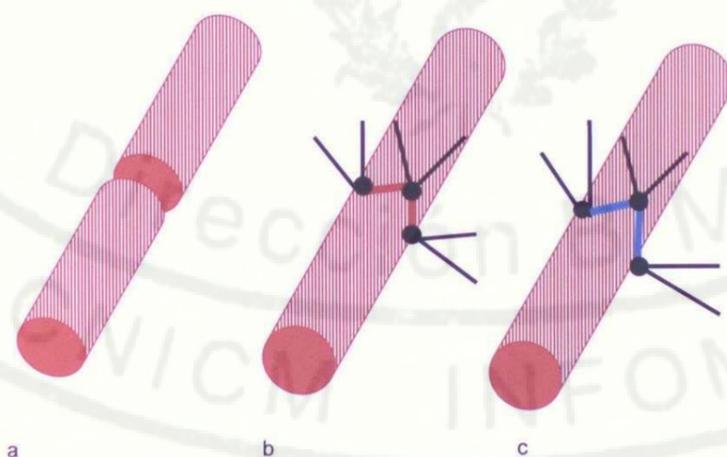


Figura 10. Principio técnico de la reparación vascular, a- vaso con herida transversal, b- vaso con puntos de retención que transforman la circunferencia en triángulo equilátero, c- vaso con el adhesivo aplicado en los bordes de sección.



Figura 11. Fotografía del aditamento de vidrio utilizado para aplicar el adhesivo en el experimento.

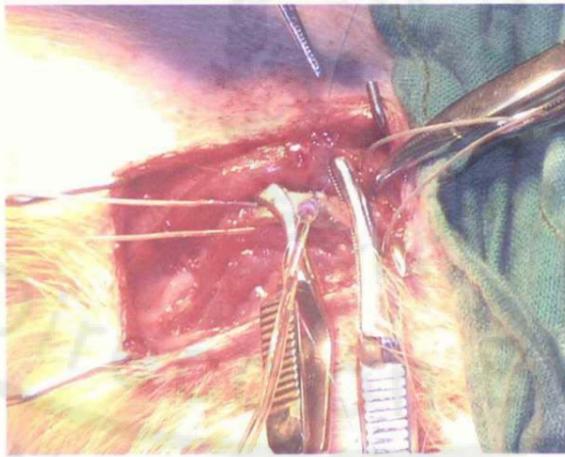


Figura 12. Fotografía de la aplicación del adhesivo para unir los bordes de sección de la pared arterial.

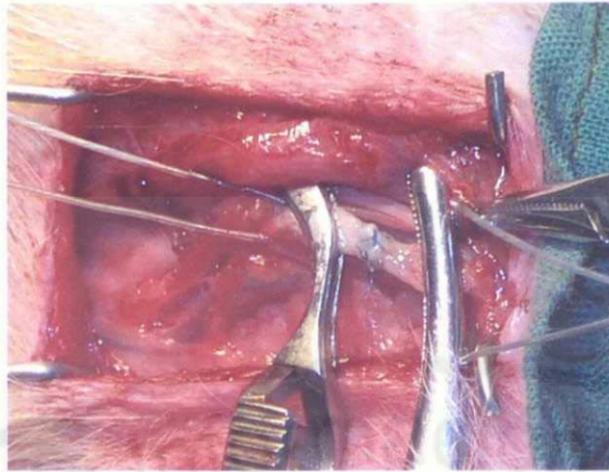


Figura 13. Fotografía del vaso con el adhesivo aplicado en los bordes de sección.

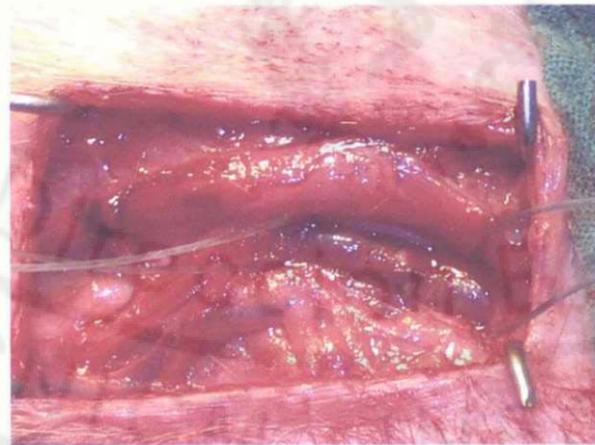


Figura 14 Fotografía de arteria permeable después de retirar las presillas vasculares.



Figura 15. Fotografía del lecho quirúrgico antes del cierre de la herida por planos de suturas.





CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

En la tabla 1 se puede observar el comportamiento del tiempo de sutura vascular en los grupos y subgrupos de trabajo. En el grupo ET el tiempo mínimo de sutura vascular fue de 722.00 seg. y el máximo de 965.00 con una media de 836.29 ± 77.18 ; para el CP el tiempo estuvo entre 2396.00 y 2760.00 con una media de 2634.07 ± 97.30 . Se constató diferencia altamente significativa entre estos ($p < 0.00000$).

Tabla 1. Comportamiento del tiempo de sutura vascular en los grupos de trabajo.

NO	ET 1	ET 6	CP 1	CP 6
1	14,34(874)	14,24(864)		45,55(2755)
2	12,20(740)	12,25(745)	43,45(2625)	43,24(2604)
3	12,35(755)	12,32(752)	40,56(2456)	44,21(2661)
4	13,30(810)	13,35(815)	40,50(2450)	45,45(2745)
5	12,34(754)	13,00(780)	43,56(2636)	45,54(2754)
6	15,00(900)		39,56(2396)	43,31(2611)
7	12,45(765)	15,50(950)	43,40(2620)	44,32(2672)
8	12,02(722)	15,06(906)	45,00(2700)	45,58(2758)
9		16,00(960)		42,56(2576)
10	14,25(865)	15,24(924)	43,45(2625)	43,54(2634)
11	13,25(805)	16,04(964)	44,00(2640)	
12	12,58(778)	14,54(894)	46,00(2760)	45,00(2700)
13	14,57(897)	16,05(965)	41,54(2514)	42,57(2577)
14	14,23(863)	13,00(780)	43,53(2633)	45,55(2755)
15	13,34(814)	12,55(775)	43,13(2593)	44,30(2670)

($p < 0.00000$)

El resultado coincidió con el reporte de Ang³⁹ para el 2-octilcianoacrilato en 20 ratas Wistar ($p < 0.001$), así como Orozco-Razón¹⁰⁰ ($p < 0.0001$) quien señala la conveniencia de los cianoacrilatos para suturas de baja tensión y con Lemaire¹⁰¹ que aplica el Histoacryl a 25 ratas Sprague-Dawley y reporta un tiempo promedio de sutura con el

adhesivo de 17 minutos. Salas ¹⁰² en un trabajo con goma de fibrina en 70 ratas Sprague-Dawley señala similares resultados ($p < 0.005$). Todo lo cual confirma los planteamientos de los autores consultados ^{18,40,103-106} quienes dan gran valor al tiempo de sutura para obtener éxito en la microcirugía vascular. El acortamiento del tiempo quirúrgico en la cirugía vascular es un factor importante en la disminución del daño isquemia-reperusión e influye directamente en el fallo de los injertos libres a nivel celular, lo cual coincide con los planteamientos de Carroll¹⁹.

Se constató que la aplicación del adhesivo consumió menor tiempo quirúrgico que el método tradicional.

En la tabla 2 se aprecian los valores de la medición de la presión en los animales que llegaron al término del estudio. Los valores máximos permitidos y medidos en todos los subgrupos fueron de 300 mm Hg, pues la escala empleada tenía este rango como mayor medida posible.

En el primer mes la presión mínima en el subgrupo ET1, fue de 280 mm Hg con una media de 297.69 ± 5.99 y en el subgrupo CP1 de 150, con una media de 259.09 ± 53.00 , con diferencia significativa entre estos ($p = 0.025$).

La medición de la presión a los 6 meses, en el subgrupo ET6 presentó valor mínimo de 280.00 mm Hg, con una media de 296.15 ± 7.68 ; en el subgrupo CP 6 los valores

respectivos fueron de 130 y $246,67 \pm 65.27$, igualmente con diferencia significativa ($p=0.029$).

La comparación de los valores de la presión en el grupo de ET, osciló entre 280 y 300, con una media de 296.92 ± 6.79 . En el grupo CP estos estuvieron entre 130 y 300 con una media de 252.61 ± 58.71 . Con diferencia altamente significativa entre ambos grupos de trabajo ($p=0.00544$).

Tabla 2. Distribución de casos por niveles de presión en los grupos de trabajo.

mm Hg	ET 1	ET6	CP1	CP6
300	11	10	5	5
290	1	1	1	1
280	1	2		
270			1	
250				2
230			1	1
210			1	
200			1	
160				1
150			1	1
130				1
Total	13	13	11	12

($p= 0.310$)

Shapiro¹⁰⁷ en un estudio realizado de sutura en piel, plantea que los cianoacrilatos soportan más presión que la sutura convencional pero sin diferencia significativa ($p=0.12$). El reporte de Ichikawa¹⁰⁸ en un estudio en arterias femorales en 24 conejos, indica que hubo mejor comportamiento de la fuerza de tensión para el biomaterial, que para la sutura convencional con mediciones por métodos automatizados en

diferentes momentos hasta 2 semanas después de la intervención. Yaron ¹⁰⁴ refiere en un trabajo realizado en la piel de 8 ratas, que el butil 2-cianoacrilato fue más resistente a las presiones que el Polipropileno 5/0; este autor reporta en su estudio, un rango de absorción de energía (resistencia) en el sellado con butil-2- cianoacrilato en el orden de 0.018 ± 0.01 Kgxmm/cm². Todos los autores consultados ^{104,107} indican estudios de tensión por tracción de los fragmentos tisulares estudiados.

Marcovich ¹⁰⁹ y Grummet ¹¹⁰ reportan estudios de presión intravesical con la aplicación de 2-octil cianoacrilato en los cuales el adhesivo soportó más presión que la sutura convencional, pero no existe referencia en la literatura revisada acerca de estudios comparativos de mediciones de la presión intravascular permitida.

La tensión arterial sistólica en las ratas, medida mediante canulación de la arteria carótida es de 187 mm Hg ¹¹¹. Como se aprecia en ésta investigación, el adhesivo soportó una vez y media éste rango.

En las tablas 3 y 4 se constatan que en el grupo ET, los valores de la primera medición del diámetro arterial en el subgrupo ET1 oscilaron entre 1.33 y 2 mm con una media de 1.52 ± 0.14 , para la segunda medición estos estuvieron entre 1.5 y 1.75 con una media de 1.56 ± 0.11 . Sin diferencia significativa entre ambas mediciones ($p=0.388$).

En el subgrupo ET6 el diámetro inicial estuvo entre 1.33 y 1.75 mm, con una media de 1.51 ± 0.08 , en la segunda ocasión se observaron valores desde 1.5 hasta 4.5 con una media de 1.98 ± 0.94 . Sin diferencia significativa entre las 2 observaciones ($p=0.104$)

El diámetro inicial del grupo ET mostró valores entre 1.33 y 2 mm con una media de 1.51 ± 0.12 . El final estuvo entre 1.5 y 4.5 con una media de 1.77 ± 0.69 . Sin diferencia significativa entre las mediciones ($p=0.083$).

En el grupo CP, los valores iniciales para el subgrupo CP1 estuvieron entre 1.5 y 2 mm con una media de 1.56 ± 0.15 , los valores finales después de 1 mes comprendieron entre 0.5 y 6 con una media de 1.95 ± 1.51 . Sin diferencia significativa en el subgrupo ($p=0.367$).

En el subgrupo CP6 se reportaron valores iniciales desde 1.5 hasta 2 mm con una media de 1.59 ± 0.19 y al cabo de 6 meses los mismos oscilaron entre 1.5 y 8 con una media de 2.79 ± 2.24 . Sin diferencia significativa ($p=0.089$).

El diámetro inicial del grupo CP osciló entre 1.5 y 2 mm con una media de 1.57 ± 0.17 y el final estuvo entre 0.5 y 8 con una media de 2.39 ± 1.93 . Con diferencia significativa dentro del grupo de trabajo ($p=0.049$).

Tabla 3. Distribución de casos por niveles de medición del diámetro arterial en los grupos de trabajo.

mm	ET1		ET6		CP1		CP6	
	I	II	I	II	I	II	I	II
0,50						2		
1,33	1							
1,50	11	10	12	9	9	5	9	7
1,75		3	1	1	1		1	
2,00	2				1	2	2	2
3,00				2		1		
4,50				1				
5,00								1
6,00						1		1
8,00								1
n	13	13	13	13	11	11	12	12

(p=0.122)

Tabla 4. Distribución de casos por niveles de medición de la diferencia del diámetro arterial por grupos de trabajo.

Dif.	ET 1	ET6	CP1	CP6
.1,00			2	
-0,25	1			
0	9	10	5	8
+0,17	1			
+0,25	2			1
+0,50			2	
+ 1,50		2	1	
+3,00		1		
+3,50				1
+4,00			1	1
+6,50				1
Total	13	13	11	12

(p=0.139)

La aplicación del cianoacrilato no modificó significativamente el diámetro arterial, lo que pudo confirmarse cuando se compararon las dimensiones iniciales, con las que

se efectuaron tanto en la observación realizada un mes después del implante, como la que se efectuó a los seis meses de realizado el mismo ($p=0.083$).

Cuando se comparó la modificación del diámetro arterial entre los dos grupos de trabajo, el fenómeno tuvo mayor incidencia en los controles con 10 animales (43,48%). En el grupo del adhesivo esto ocurrió en siete animales (30.43%). Al comparar los datos de ambos grupos no hubo diferencia significativa entre los mismos ($p=0.361$).

La pérdida del flujo útil de las microanastomosis arteriales y el aumento de la turbulencia en el sitio de las mismas, se manifiesta cuando su diámetro se modifica entre el 60 y el 95%

¹¹².

Los cianoacrilatos pueden ser útiles para reparar pequeños vasos, con diámetros entre 1 y 2 mm; sin modificar el flujo a través de éstos ¹¹³. Lemaire ¹⁰¹ plantea que el riesgo de producir alteraciones del diámetro vascular, es inversamente proporcional con el adiestramiento y la experiencia del practicante. Arai ¹¹⁴ reporta en un estudio similar a este pocos cambios en el diámetro arterial, con un índice de estenosis por debajo del 1 %.

La aplicación de dilataciones del calibre vascular, bien por efecto mecánico directo o por la insuflación previa con Heparina de bajo peso molecular ¹¹⁵, previenen el daño endotelial, disminuyen el riesgo de estenosis y facilitan la realización de una anastomosis efectiva ¹¹⁶.

Otra maniobra útil para conseguir la dilatación de los vasos

y aliviar el espasmo en el ámbito local a la línea de sutura, es retirar primero la presilla proximal y después la distal ¹¹⁷, lo cual se aplicó en éste trabajo.

Los resultados de esta investigación coinciden con los de May, que reporta estudios en los que hace correlación del diámetro arterial antes y después de la sutura continua clásica en vasos con diámetros entre 0.7 y 2 mm e indica que cuando ésta se realiza con cuidados no altera significativamente sus dimensiones ⁴⁹. La aplicación del adhesivo no provocó más riesgo que la sutura convencional para ocluir o dilatar la luz vascular.

En la tabla 5 se observa la permeabilidad de la anastomosis con los métodos que se compararon en la investigación. En las arterias de la muestra útil de trabajo, la misma fue 92.86% para el grupo ET y de 85.19% para el grupo CP, sin diferencia significativa entre ambos ($p=0.131$). Se observó coincidencia entre los ejemplares que soportaron la aplicación del adhesivo con los que sobrevivieron a la cirugía (89.09%).

Tabla 5. Permeabilidad de la anastomosis en los grupos de trabajo.

Permeable	ET 1	ET 6	Total	%	CP 1	CP 6	Total	%
Si	13	13	26	92,86*	11	12	23	85,19*
No	1	1	2	7,14	2	2	4	14,81
Total	14	14	28	100	13	14	27	100

El éxito final de cada método de microcirugía vascular se analiza por el índice de permeabilidad. Este puede ser medido indirectamente por los niveles de óxido nítrico (NO) en sangre, que se elevan en las primeras 6 horas del postoperatorio y regresan a su normalidad a las 24 horas cuando la línea de sutura permanece íntegra¹¹⁸. El NO es un gas soluble, sintetizado principalmente por las células endoteliales y es un potente vasodilatador que actúa mediante la relajación del músculo liso de la pared vascular^{119,120}.

Saver reporta un estudio de la fuerza de presión sobre las presillas en vasos pequeños, como método para medir la restauración de la capa elástica y es otra forma de medición indirecta del índice de permeabilidad; mediante el pico espectral de Fourier, que se interpreta por la observación de los cambios de la frecuencia cardíaca, que se transmite sobre las presillas vasculares y sirve de guía al cirujano sobre la fuerza necesaria a ejercer en la aproximación de estos instrumentos durante la sutura de los segmentos vasculares¹¹³.

Los autores consultados^{53,110,105,121} establecen como nivel mínimo de permeabilidad aceptable el 85%. Como se observa, los resultados de ésta investigación fueron similares, en comparación con otros trabajos en la literatura internacional, sin existir referencias en el ámbito nacional.

La medición de los diámetros vasculares en los grupos y subgrupos de trabajo, permitió determinar como incidió cada uno de los métodos de cierre de la herida

vascular en cuanto a su repercusión sobre el calibre arterial y la aplicación posterior de los estadígrafos para determinar la significación entre estos. Además permitió establecer el nivel de permeabilidad de la anastomosis de la sutura o del polímero en el caso dado, para discernir en su utilidad como método de reparación del trauma vascular abierto (herida). El calibre vascular y la permeabilidad de la anastomosis fueron similares en ambos métodos de trabajo.

La tabla 6 recoge la evolución de los animales de la investigación. Las defunciones ocurrieron en dos animales del grupo ET y cuatro del CP. La principal causa de muerte fue la trombosis arterial, la que originó la muerte de los dos ejemplares fallecidos en el grupo ET (7.14%) y tres de las cuatro acaecidas en el CP (14.81 %). no hubo diferencia significativa en este aspecto ($p=0.671$). La otra defunción ocurrió por sangramiento incontrolable por la línea de sutura en el grupo CP. Todas las defunciones ocurrieron durante las primeras 24 horas del postoperatorio.

Tabla 6. Evolución en los grupos de trabajo.

Evolución	ET 1	ET6	Total	%	CP1	CP6	Total	%
Vivo no complicado	8	9	17	60,71*	5	6	11	40,74
Vivo complicado	5	4	9	32,14	6	6	12	44,44*
Fallecido	1	1	2	7,14	2	2	4	14,81
Total	14	14	28	100	13	14	27	100

($p=0.710$)

En el gráfico 1 se aprecia la evolución de los grupos de trabajo. En el grupo ET 17 animales evolucionaron satisfactoriamente (60.71%), en el CP esto ocurrió en 11(40.74%), no hubo diferencia estadística entre éstos ($p=0.539$). Las complicaciones quirúrgicas, estuvieron presente en nueve animales del grupo ET (32.14%) y en 12 del CP (44.44%), sin diferencia significativa ($p=0.710$).

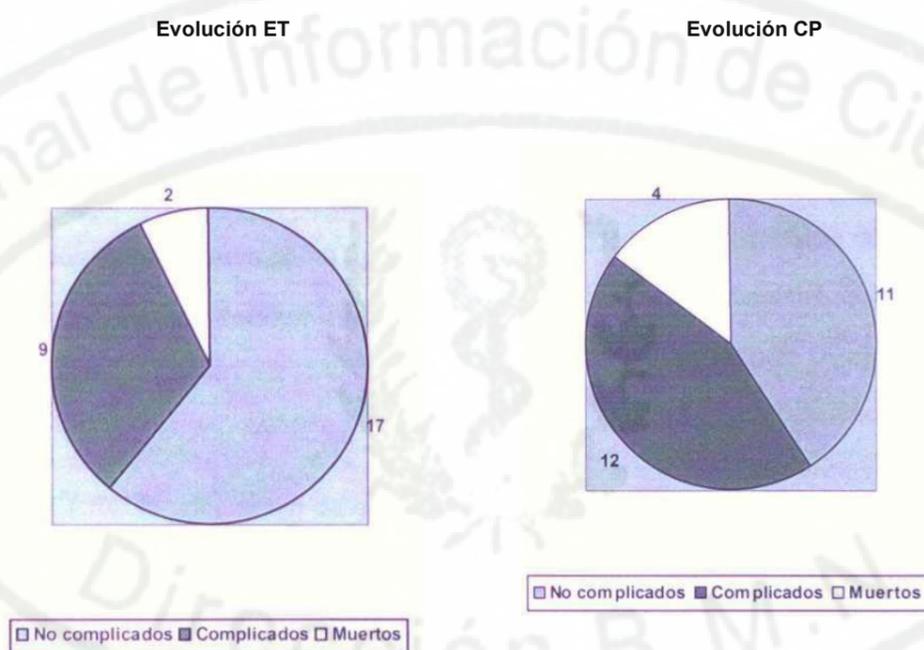


Gráfico 1. Evolución postoperatoria.

En la tabla 7 se reflejan las complicaciones vasculares de ambos métodos comparados. El aneurisma fue la complicación quirúrgica vascular más frecuente, aconteció en seis casos del grupo ET (21.43%) y siete en el CP (25.93%), sin diferencia significativa entre ambos grupos de trabajo ($p=0.00$). Le siguió en frecuencia el

sangramiento por la línea de sutura que ocurrió en tres casos del grupo ET (10.71%) y once del grupo CP (40.74%), igualmente sin diferencia significativa ($p=0.071$).

Tabla 7. Complicaciones vasculares en los grupos de trabajo.

Tipo	ET1	ET6	Total	%	CP1	CP6	Total	%
Aneurisma	3	3	6	21.43*	4	3	7	25.93
Sangramiento	1	2	3	10.71	4	7	11	40.74*
Trombosis	1	1	2	7.14	2	1	3	11.11
Estenosis	1	0	1	3.57	2	0	2	7.41
Total	6	6	12		12	11	23	

($p=1.00$)

En la tabla 8 se observa como fue la incidencia de las complicaciones no vasculares en los grupos de trabajo. En el grupo ET las complicaciones quirúrgicas no vasculares se presentaron en diez ocasiones (35.71%), en el grupo CP se observó en 18(66.66%), sin diferencia significativa entre estos ($p=0.246$). La más frecuente en el grupo ET fue la adherencia de asas intestinales al sitio de anastomosis vascular, lo que ocurrió en seis oportunidades (21.43%). En el grupo CP la complicación más frecuente fue el granuloma en la proximidad de la sutura vascular, que aconteció en ocho ejemplares (29.63%). La infección tanto en el ámbito local como sistémico, sólo estuvo presente en un caso del Subgrupo CP6, por lo que su incidencia no tuvo nivel significativo en ninguno de los grupos de trabajo ($p=0.480$).

Se plantea por otros autores, que los cianoacrilatos tienen actividad antimicrobiana 71,122-

124 Lo C(ja| exp| i ca e| bajQ índice de infección que se observó en este trabajo.

Tipo	ET 1	ET 6	Total	%	CP1	CP6	Total	%
Edema patas post	0	1	1	3.57	1	1	2	7.41
Infección de la herida	0	0	0	0	0	1	1	3.70
Parálisis patas post	1	0	1	3.57	2	1	3	11.11
Granuloma	1	1	2	7.14	3	5	8*	29.63
Adherencia	1	5	6*	21.4	1	3	4	14.81
Total	3	7	10		7	11	18	

p=0.246)

Las complicaciones de la microcirugía vascular, sobre todo la trombosis en la línea de sutura, tiene gran morbiletalidad y ocurre en más del 80 % como término medio en las primeras 72 horas del postoperatorio; en este período es factible la reintervención, la que puede garantizar la restauración inmediata del flujo y elevar la efectividad de este al recanalizar el vaso ^{125,126}. La misma está asociada al método de sutura, la turbulencia del flujo, así como al uso o no de heparina durante la manipulación quirúrgica ⁹². Otros factores invocados en la incidencia de este fenómeno vascular, son: la ruptura de la línea endotelial ⁴⁶, la hiperplasia intimal, la infección distal a la línea de sutura ¹²⁷ y la aterosclerosis por calcificación de la media ^{47,128}

Por otra parte, la modificación del calibre de los pequeños vasos, la que se manifiesta en aneurismas y estenosis, guarda estrecha relación con la habilidad del practicante, lo que incide en los resultados a largo plazo del éxito y efectividad de la intervención ^{38,43-45,50}.

La aplicación del n-butil 2-cianoacrilato en la cirugía vascular constituyó un método eficaz y alternativo, por cuanto la evolución de los animales sometidos a tratamiento con este adhesivo y los tratados mediante sutura con polipropileno tuvieron la misma evolución postoperatoria y con similar supervivencia después de la cirugía vascular.

La tabla 9 refleja el comportamiento de los hallazgos del estudio histológico arterial de los animales del experimento. Solo se observó hiperplasia del endotelio en un caso del subgrupo ET1 (7.69%) y dos casos en el subgrupo ET6 (15.38 %). No se observó en el grupo CP. Sin diferencia significativa entre ET y CP ($p=0.245$). La desorganización del endotelio solo estuvo presente en un caso del subgrupo CP6 (8 33%) lo que no influyó en el índice de permeabilidad de cada grupo de trabajo.

La membrana elástica permaneció organizada en 21 casos de grupo ET (80.77%): 12 casos del subgrupo ET1 (92.31%) y nueve del subgrupo ET6 (69.23%). La misma permaneció íntegra en 16 casos del grupo CP (69.57%): todos los casos del subgrupo CP1 (100%) y cinco del subgrupo CP6 (41.66%), lo cual indicó debilidad de la misma y justificación de la menor resistencia a las presiones arteriales. Aunque sin diferencia significativa entre ambos grupos de trabajo ($p=0.416$). En el grupo ET se observó activación de macrófagos con ingestión del cianoacrilato, sobre todo en el subgrupo ET6, lo cual se interpretó como fenómeno de degradación del biomaterial.

La inflamación aguda estuvo presente en dos casos del grupo ET (7.69%) y ninguno del CP (0%), sin diferencia significativa ($p=0.495$) La reacción granulomatosa a cuerpo

extraño como fenómeno de inflamación crónica, se presentó en todos los casos del grupo ET (100%) y todos los casos del CP1 (100%), en el CP6 no estuvo presente. No hubo diferencia significativa entre ET y CP ($p=0.124$).

La observación de linfocitos activos como manifestación de la actividad contra el cuerpo extraño y su degradación, estuvo presente en dos casos del subgrupo ET1 (15.38%) y 11 casos del subgrupo CP6 (91.66%), sobre todo acompañado de proliferación de la capa media como fenómeno de reparación tisular. Con diferencia significativa entre ambos subgrupos ($p=0.039$).

Tabla 9. Comportamiento histológico arterial en los grupos de trabajo.

Subgrupo	Membrana elástica.	Endotelio	Granuloma	Cuerpo Extraño	Degrad. C.Extraño.	Infl. Aguda	Otras
ET 1	Normal 12	Normal 12	12	12	2	2	Linf. Act 2
	Des 1	Hiper 1					Des. $\frac{1}{2}$ 1
							Pro. $\frac{1}{2}$ 1
							Hiper. $\frac{1}{2}$ 1
ET6	Normal 9	Normal 11	13	13	11		Des. $\frac{1}{2}$ 2
	Des. 4	Prolif. 2					Pro. $\frac{1}{2}$ 2
							Cale.
CP1	Normal 11	Normal 11	11				Infl. Cron 1
CP6	Normal 5	Normal 9					Pro. $\frac{1}{2}$ 8
	Frag 4	Des. 3					Tumef. 2
	Des. 3						

($p= 0.000$)

Nota explicativa de la Tabla 9: Des: Desorganización, Frag: Fragmentación, Hiper: Hiperplasia, Prolif Proliferación, Tumef: Tumefacción, Cale: Calcificación, Linf. Act: Linfocitos Activos, Inf Cro: Inflamación crónica Sufijo $\frac{1}{2}$ Vi: se refiere a los hallazgos de la capa media

Las lesiones vasculares estimulan el crecimiento de las células musculares lisas, al romper el equilibrio fisiológico que existe entre inhibición y estimulación ¹²⁹

La evaluación de los cambios histológicos en el ámbito arterial, está basada en los hallazgos de inflamación intensa (histiocitos y células gigantes multinucleadas) alrededor del cianoacrilato (Figuras 16 y 17), con tendencia a disminuir a los 3 meses, la necrosis de la media y fibrosis adventicia a las 2 semanas continua avanzando por 2-3 meses, con disrupción de las fibras elásticas y marcada fibrosis de la media con proliferación endotelial de la íntima, lo que puede causar lesiones oclusivas arteriales después de la cirugía de aneurismas ¹³⁰ y necrosis coagulativa de la pared arterial ¹⁰¹, pero sin diferencias en la hiperplasia intimal con respecto a los materiales convencionales ⁴⁶.

La reparación completa de la pared vascular lesionada, incluido el endotelio, consiste en una respuesta curativa fisiológica con formación de neoíntima, que comprende ¹²⁹:

- La emigración de células musculares lisa desde la media a la íntima.
- La multiplicación consecutiva de las células de la íntima.
- La síntesis y el depósito de matriz extracelular.

Después de 6 meses de la aplicación del n-butil 2-cianoacrilato hay inflamación y reacción crónica con granuloma a cuerpo extraño en vasos sanguíneos en ratas ¹³¹. Salas reporta pocos cambios inflamatorios en la pared arterial pegada con fibrina ¹⁰².

La cantidad o tamaño de los polímeros de cianoacrilatos en los tejidos induce significativamente ($p < 0.002$) la presencia y actividad de los macrófagos ¹³². Para evaluar la actividad fagocítica sobre el cianoacrilato y sus metabolitos, se consideran la ingestión de eritrocitos ingeridos por macrófagos y el aumento de los fagocitos; la que disminuye con el tiempo entre la exposición y el incremento de la actividad fagocítica y a los 5 días se reportan casos de reparación total ¹³³ (Figuras 18 y 19).

El n-butil 2-cianoacrilato tiene poco efecto tóxico en las paredes vasculares, el isobutilcianoacrilato ninguno y presenta poca toxicidad sanguínea ^{101,105,124,134}

En el estudio histológico sólo se observó un caso de calcificación arterial en el subgrupo ET6 (7.69%). Las causas de calcificación arterial comienzan a ser elucidadas. Los macrófagos, mastocitos y las células de la capa muscular son las primeras implicadas en éste fenómeno. Muchas de las fuerzas que inducen la calcificación arterial, pueden actuar por ruptura de la matriz de glicoproteínas locales que induce a la mineralización. La deficiencia de Vitamian K, drogas antagonistas de esta y el estrés oxidativo pueden influir en este proceso ¹²⁸.

La trombosis arterial como fenómeno vascular, estuvo presente en cinco de los seis animales fallecidos (83 33%).

Las respuestas curativas exageradas provocan el fracaso de las prótesis vasculares de pequeño diámetro (hasta 6 mm), el cual se debe sobre todo a ^{129,135}

- Oclusión trombótica.
- Hiperplasia fibrosa de la íntima.
- Aterosclerosis.

Otro factor no menos importante es la turbulencia causada por la distorsión de la línea de sutura por los hilos de la misma. Los cianoacrilatos, al ser biodegradables impiden la turbulencia a largo plazo ⁴⁷.

En la tabla 10 se observa como fueron las mediciones iniciales y finales del peso corporal de los animales que formaron parte de la investigación.

Tabla 10. Distribución de casos por niveles de peso corporal en los grupos de trabajo.

Gramos	ET1		ET6		CP1		CP6	
	I	II	I	II	I	II	I	II
251-300	1				4		2	
301-350	7*	2	12		5	5	5	
351-400	5	5	1		2	2	3	2
401-450		5		3		4	2	4
451-500		1		8				3
501-550				2				3
Total	13	13	13	13	11	11	12	12

(p=0.000)

El reporte del estudio del peso corporal inicial, indicó que el mismo, en el subgrupo ET1 estuvo en un rango que osciló entre 256 y 396 gramos, con una media de 338.21 ± 36.75 . En el subgrupo CP1 este se comportó en valores entre 256 y 391 con una media de $321,69 \pm 43.44$. La segunda medición para ambos subgrupos constató valores en el ET1 entre 315 y 460 con una media de 390.79 ± 41.82 , en el CP1 los animales pesaron entre 306 y 436 con una media de 371.85 ± 47.02 . No hubo diferencia significativa entre estos subgrupos, tanto en la primera ($p=0.062$) como en la segunda medición del peso corporal ($P=0.155$).

Para los grupos de estudio de 6 meses, el peso corporal inicial en el ET6 estuvo entre 301 y 364 gramos, con una media de 326.07 ± 19.56 . El estudio en el CP6 mostró cifras entre 290 y 432 con una media de 353.64 ± 46.74 . El peso final de estos subgrupos en el caso del ET6 estuvo entre 412 y 543 con una media de 489.79 ± 34.59 ; en el CP6 estos indicaron cifras entre 355 y 514 con una media de 447.43 ± 50.31 . No hubo diferencia significativa entre los mismos al inicio ($p=0.023$) ni al final ($p=0.301$).

Cuando se analizaron los valores de ganancia de peso corporal (variación), se encontró que el subgrupo ET1 tuvo un incremento de peso entre 0 y 80 gramos, con una media de 52.57 ± 19.33 . El subgrupo CP1 aumentó su peso corporal entre 0 y 87 con una media de 53.77 ± 30.85 . Sin diferencia significativa entre los mismos ($p=0.335$).

En el caso de los subgrupos que permanecieron en el estudio durante 6 meses, se observó que el ET6 tuvo ganancia de peso entre 86 y 216 gramos con una media de 142.71 ± 34.66 . En el CP6 los animales elevaron su peso corporal entre 0 y 169 con una media de 93.79 ± 46.49 . En este caso si existió diferencia significativa ($p=0.005$).

Como se puede apreciar, la aplicación del adhesivo no produjo interferencia en el metabolismo de los animales que formaron parte de esta investigación, incluso hubo mayor incremento del peso corporal entre los que formaron parte de la muestra sometida a éste, por lo cual, se coincide con otros autores que plantean que el bienestar de las ratas Wistar en la experimentación, se expresa en su comportamiento general, así como en su nutrición satisfactoria, la cual se ve afectada cuando hay factores que los agreden, sobre todo cuando existen complicaciones postoperatorias, las que se manifiestan por pérdida de peso, reducción de la ingestión y disminución de la actividad motora ¹³⁶.

En la tabla 11 se reporta el estudio histológico del pulmón de los animales. En el subgrupo ET1 se observó mayor incidencia del edema pulmonar de permeabilidad leve (EPPL) en ocho casos (61.54%). En los subgrupos ET6 y CP1 fue más frecuente el edema pulmonar de permeabilidad moderada (EPPM), el que estuvo presente en seis casos de cada uno de los mismos (46.15% y 54.55%). En el CP6 se observaron con más frecuencia el EPPL (41.66%) y el EPPM (41.66%). No hubo diferencia significativa, entre los subgrupos ($p=0.737$), ni entre los grupos principales ($p=0.070$).

Tabla 11. Reporte de estudio histológico pulmonar en los grupos de trabajo.

Estado	ET1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
Normal	1	2	3	0	2	2
EPPL	8	5	13	5	5	10
EPPM	4	6	10	6	5	11
Total	13	13	23	11	12	23

(Entre subgrupos $p=0.737$, entre grupos $p=0.070$)

Nota explicativa de la tabla 11: EPPL: edema pulmonar de permeabilidad ligera, EPPM: edema pulmonar de permeabilidad moderada

En la tabla 12 se recoge el informe del estudio histológico del hígado. Se observó en todos los animales del subgrupo ET1 (100%) hepatitis reactiva leve (HRL). En el ET6 la presencia de tumefacción celular moderada con hepatitis reactiva (TCMHR) en siete ejemplares, fue el fenómeno más observado (53.85%). En los subgrupos CP1 y CP6 se reportaron como fenómenos más frecuentes: siete y seis casos respectivamente de tumefacción celular ligera con hepatitis reactiva (TCLHR) (63.64 % y 50%).

La incidencia de HRL fue más significativa en el subgrupo ET1 ($p=0.000$). Sin embargo, la correlación de los demás fenómenos histológicos entre ET y CP no fue significativa ($p=0.066$).

Tabla 12. Reporte del estudio histológico hepático en los grupos de trabajo.

Estado	ET1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
Normal	0	1	1	0	1	1
HRL	13	0	13	4	1	5
TCLHR	0	5	5	7	6	13
TCMHR	0	7	7	0	4	4
Total	13	13	26	11	12	23

(Entre subgrupos $p=0.000$, entre grupos $p=0.066$)

Nota explicativa de la tabla 12: HRL: hepatitis reactiva leve, TCLHR: tumefacción celular leve con hepatitis reactiva, TCMHR: tumefacción celular moderada con hepatitis reactiva

La tabla 13 refleja los resultados del estudio histológico renal en los grupos de trabajo. En el grupo ET indicaron que en el subgrupo ET1 se presentó con más frecuencia la tumefacción celular leve (TCL) (53.85%). En el ET6 se presentaron con igual incidencia seis casos con TCL (46.15%) y seis con tumefacción celular moderada (46.15%). En el grupo CP la observación indicó mayor incidencia de la TCL en ambos subgrupos de trabajo. En el CP1 la misma se presentó en seis casos (54.55%), en el CP6 se observó en nueve ocasiones (75%). No hubo significación estadística de los fenómenos observados entre los subgrupos ($p=0.724$) ni entre grupos ($p=0.295$).

Tabla 13. Informe del estudio histológico renal en los grupos de trabajo.

Estado	ET 1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
Normal	1	1	2	0	0	0
TCL	7	6	13	6	9	15
TCM	5	6	11	5	3	8
Total	13	13	26	11	12	23

(Entre subgrupos $p=0.724$, entre grupos $p=0.295$.)

Nota explicativa de la tabla 13: TCL: tumefacción celular leve TCM: tumefacción celular moderada.

La tabla 14 muestra el comportamiento de los fenómenos histológicos encefálicos. En el estudio del grupo ET se reportó como fenómeno más frecuente para el subgrupo ET1 siete casos de anoxia ligera con edema cerebral ligero (ALECL)(53.85%). En el subgrupo ET6 fue más frecuente la anoxia moderada con edema cerebral ligero (AMECL), que se presentó en siete casos (53.85%). El comportamiento histológico en el grupo CP, indicó como fenómeno más frecuente la ALECL, la que estuvo presente en siete casos del subgrupo CP1 (63,64%) y seis del CP6 (50%). El análisis estadístico de los hallazgos demostró que no hubo diferencia significativa entre los subgrupos ($p=0.153$) así como entre los grupos ET y CP ($p=0.249$).

Tabla 14. Informe del estudio histológico encefálico en los grupos de trabajo.

Estado	ET 1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
Normal	1	0	1	0	0	0
ECL	2	3	5	2	1	2
ECM	0	0	0	0	2	3
ALECL	7	3	10	7	6	13
AMECL	3	7	10	2	3	5
Total	13	13	26	11	12	23

(Entre subgrupos $p=0.153$, entre grupos $p=0.249$.)

Nota explicativa de la tabla 14: ECL: edema cerebral leve, ECM: edema cerebral moderado, ALECL: anoxia ligera con edema cerebral ligero, AMECL: anoxia moderada con edema cerebral ligero.

Los resultados de ésta investigación coinciden con los de otros autores, los que plantean que la presencia del n-butil 2-cianoacrilato en otros órganos produce edema e inflamación aguda moderada y comienza a reabsorberse entre 2 semanas y 2 meses, igual que las suturas absorbibles convencionales y la reacción inflamatoria es menor en los de cadena larga ⁷⁵⁻¹³⁷.

Los cianoacrilatos si se emplean con cuidado, no

tienen contraindicaciones en su uso, inducen a pocas complicaciones y en este sentido no existe evidencia de toxicidad ¹³⁸.

Sin embargo, existe un reporte de la acción del polibutilcianoacrilato sobre tumores hepáticos, con posible hepatotoxicidad al asociarlo como tratamiento junto a la doxorubicina, debido a la activación de citotoxicidad mediada por macrófagos o sea, estimulación fagocítica ¹³⁹.

No hay toxicidad cerebral a bajas dosis de cianoacrilato ¹⁴⁰, aunque existe un reporte de meningitis alérgica después de reparación de aneurisma intracraneal ¹⁴¹. La exposición a los cianoacrilatos puede producir aparición de rinitis y asma en los ambientes industrial y doméstico, así como eosinofilia en el esputo ⁸⁸.

Los fenómenos reportados por anatomía patológica, fueron interpretados como repercusión del método de eutanasia. Los mismos fueron: edema pulmonar de permeabilidad leve (EPPL) y moderado (EPPM); hepatitis reactiva leve (HRL), tumefacción celular hepática leve (TCL) y moderada (TCM); tumefacción renal leve y moderada: anoxia cerebral leve (ACL) y edema cerebral leve (ECL) y moderado (ECM). Este hecho indica que este tipo de adhesivo para uso interno es biocompatible y reabsorbible ^{124,142}.

En la tabla 15 se refleja el comportamiento de los leucocitos en los subgrupos de trabajo, en el ET1 los valores estuvieron entre 4.00 y 10.00 con una media de

7.04±1.85, en el ET6 el valor mínimo fue de 3.00 y el máximo de 14.20 con una media de 6.32±2.76, sin diferencia significativa entre los mismos (p=0.445).

En el subgrupo CP1 los leucocitos se manifestaron entre 3.00 y 10.60 con una media de 6.32±5.58; en el CP6 el comportamiento de estos estuvieron entre 3.00 y 13.80 con una media de 8.39±2.68. No se observó diferencia significativa entre éstos (p=0.073).

En todo el grupo ET los leucocitos estuvieron entre 3.00 y 14.20 con una media 6.68±2.33, en el CP los mismos se manifestaron entre 3.00 y 13.80 con una media de 7.40±2.78. Sin diferencia significativa de los mismos (p=0.093).

Cuando se realizó el análisis de la varianza y sus respectivos estadígrafos en el primer mes del estudio (ET1 y CP1), este no aportó diferencia significativa (p=0.375); lo que si ocurrió en los subgrupos que evolucionaron en el término de 6 meses (ET6 y CP6) (p=0.037).

Tabla 15. Comportamiento del conteo global de los leucocitos en los grupos de trabajo.

n x 10 ⁹ / litro	ET 1	ET 6	ET	CP 1	CP 6	CP	CS
5	2	5	7	3	1	4	2
6-10	11	7*	18	7	10	17	8
>10	0	1	1	1	1	2	0
Total	13	13	26	11	12	23	10

(al mes p=0.375, a los 6 meses p=0.037)

En la tabla 16 se compara el comportamiento de los niveles de polimorfonucleares entre los subgrupos de trabajo. En el ET1 el conteo informó que estas células estuvieron entre 12.00 y 87.00 con una media de 38.85 ± 18.49 ; en el ET6 se observó valores entre 8.00 y 51.00 con una media de 25.00 ± 12.19 . Existió diferencia significativa entre estos ($p=0.034$).

En el estudio en el subgrupo CP1, se apreció que los polimorfonucleares estuvieron entre 8.00 y 87.00 con una media de 49.64 ± 22.93 . En el CP6 los valores respectivos fueron de 26.00, 66.00 y 46.33 ± 10.51 . Sin diferencia significativa entre ambos ($p=0.657$).

Cuando se compararon los grupos principales (ET y CP), los niveles del primero oscilaron entre 8.00 y 87.00 con una media de 31.92 ± 16.89 , los del otro fueron 8.00, 87.000 y 47.91 ± 17.23 respectivamente. En este caso se evidenció alta significación estadística ($p=0.002$).

En el primer mes de evolución no se observó diferencia significativa ($p=0.070$), la cual tuvo alta significación a los seis meses del implante del adhesivo ($p=0.000$).

Tabla 16. Comportamiento del porcentaje del conteo global de los polimorfonucleares en los grupos de trabajo.

%	ET 1	ET 6	ET	CP 1	CP 6	CP	CS
25	3	8	11	1	0	1	5
26-50	8	4	12	6	9*	15	4
>50	2	1	3	4	3	7	1
Total	13	13	26	11	12	23	10

(al mes $p=0.070$, a los 6 meses $p=0.000$)

En la tabla 17 se puede apreciar como se manifestaron los valores de los linfocitos, tanto en los ejemplares a los que se aplicó el adhesivo, como aquellos que fueron los controles positivos.

En el subgrupo ET 1 estas células se contaron entre 13.00 y 84.00 con una media de 54.38 ± 21.55 . En el ET 6 los valores estuvieron entre 54.00 y 88.00 con una media de 73.77 ± 10.76 . Hubo diferencia significativa entre ambos ($p=0.008$).

En el subgrupo CP 1 los linfocitos estuvieron entre 21.00 y 90.00 con una media de 55.36 ± 26.84 . En el CP 6 los valores respectivos fueron de 21.00, 87.00 y 52.67 ± 17.39 . Sin diferencia significativa entre los mismos ($p=0.776$).

El análisis entre grupos (ET y CP) no mostró diferencia significativa entre ellos ($p=0.077$), así como en el primer mes de evolución ($p=0.921$). Si existió diferencia significativa en el sexto mes ($p=0.015$).

Tabla 17. Comportamiento del conteo global de los linfocitos en los grupos de trabajo.

%	ET 1	ET 6	ET	CP 1	CP 6	CP	CS
25	3	0	3	1	1	2	2
26-50	1	0	1	5	5	10	1
>50	9*	13	22	5	6	11	7
Total	13	13	26	11	12	23	10

(al mes $p=0.921$, a los 6 meses $p=0.015$)

En la tabla 18 se observa como fue el comportamiento de los eosinófilos, los que en los subgrupos de estudio mostraron valores mínimos de 2.00. En el ET1 el máximo

fue de 4.00 con una media de 2.85 ± 0.90 . En el ET 6 el máximo fue de 6.00 con una media de 2.92 ± 1.19 . No existió diferencia significativa entre los mismos ($p=0.854$).

En los controles positivos los valores mínimos fueron en ambos de 1.00. En el CP1 el valor máximo fue de 6.00 con una media de 2.82 ± 1.25 ; en el CP6 estos fueron de 10.00 y 2.83 ± 2.33 respectivamente. No hubo diferencia significativa entre ambos ($p=0.985$).

Los valores totales del grupo ET fueron de 2.00 y 6.00 con una media de 2.88 ± 1.03 . Los del CP oscilaron entre 1.00 y 10.00, con una media de 2.83 ± 1.85 . No hubo diferencia significativa entre estos ($p=0.997$), tampoco en el análisis del primer ($p=0.938$) y sexto meses ($p=0.947$), así como respecto a los controles sanos ($p=0.541$).

Tabla 18. Comportamiento del conteo global de los eosinófilos en los grupos de trabajo.

%	ET 1	ET 6	ET	CP 1	CP 6	CP	CS
2	6	6	12	6	8	14	5
3-9	7	7	14	5	3	8	5
10	0	0	0	0	1	1	0
Total	13	13	26	11	12	23	10

(al mes $p=0.938$, a los 6 meses $p=0.947$)

Tanto en los órganos, como en el torrente sanguíneo, el incremento de los niveles de leucocitos, así como sus fracciones, son signos de actividad inflamatoria, que puede deberse en primer término, a la infección y además como fenómeno de la reparación histica ante las agresiones.

La interpretación de la diferencia significativa del reporte, tanto entre los subgrupos como entre los grupos, en lo que se refiere a la comparación entre controles y estudio en el grupo de 6 meses, sobre todo a predominio del ET6 para leucocitos, polimorfonucleares y linfocitos, indica que los cambios que se observaron en la sangre fueron la repercusión relacionada con la presencia del adhesivo en la línea de sutura, así como la reacción local de rechazo al mismo, que se observó primero por el aumento de los leucocitos y sus polimorfonucleares en su fase aguda; y los linfocitos para la fase tardía de respuesta inflamatoria de reacción a cuerpo extraño y sus formas granulomatosas. Todo lo cual coincide en parte con los hallazgos y reportes de otros autores ^{131,139} pues éstos no consideran que a largo plazo el adhesivo al ser fagocitado y degradado, desaparece y deja de ser un cuerpo extraño ^{124,142} y en este período la toxicidad sanguínea desaparece casi totalmente ^{101,105,124,134}. En este trabajo no se observó eosinofilia en sangre como reacción al biomaterial, lo que diverge de la opinión de Quirce y sus colaboradores ⁸⁸, quienes reportan incremento significativo de estas células en el esputo, cuando se aprecia toxicidad aguda.

En la tabla 19 se aprecia el conteo de las plaquetas en los diferentes subgrupos de trabajo. Como se observa, en casi todos los casos del grupo ET (92,31%) y del CP (86,96%) la cifra estuvo en límites normales y no se expresó diferencia significativa entre los subgrupos ($p=0.668$) y grupos ($p=0.885$).

Tabla 19. Comportamiento de las plaquetas agregadas en los grupos de trabajo

Cantidad	ET 1	ET6	ET	CP1	CP6	CP	CS
Normal	13	11	24	10	10	20	10
Alta	0	2	2	1	2	3	0
Total	13	13	26	11	12	23	10

(Entre grupos $p=0.885$, entre subgrupos $p=0.668$)

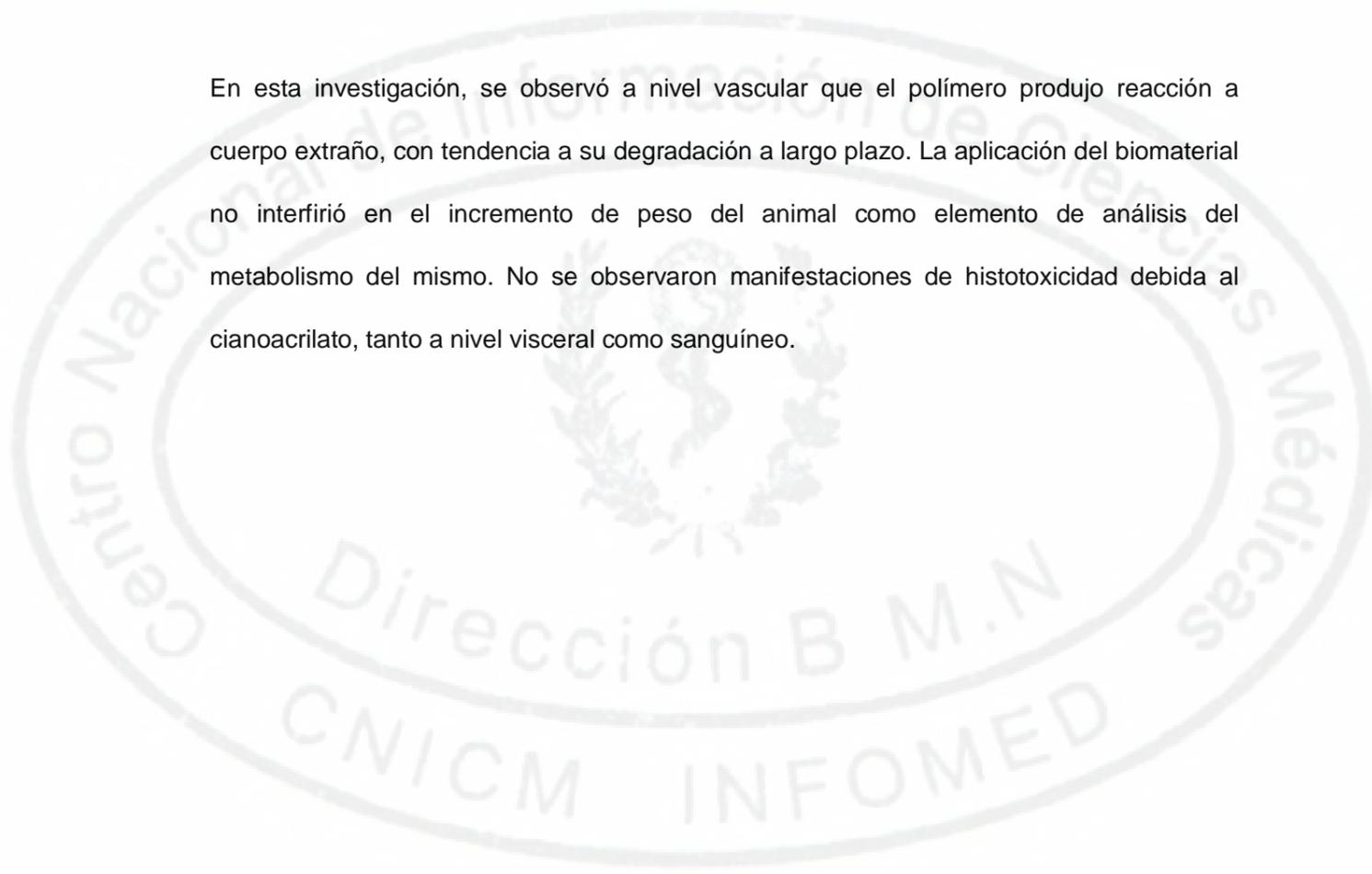
En los traumas y cirugía vasculares, además de observarse el fenómeno de cicatrización, se involucra la coagulación de la sangre; como mecanismo fisiológico para impedir o disminuir su pérdida, en este caso se activa la vía extrínseca, la cual responde al daño de la pared vascular y donde desempeñan un papel importante las plaquetas ^{143,144}.

McKenna reporta estudios realizados con microscopio óptico y electrónico del tapón hemostático formado poco después de la lesión vascular, donde se evidencia la presencia de una masa de plaquetas con un grado variable de degranulación ¹⁴⁵.

Dosis bajas de Aspirina, pueden afectar significativamente la función del sistema intrínseco de la coagulación y prevenir la agregación plaquetaria, pero no tiene efecto sobre la función del sistema extrínseco de la coagulación. Por otra parte, esto también puede aumentar el depósito de plaquetas en la línea anastomótica término- terminal, especialmente en etapas tempranas cuando se inyecta por vía endovenosa, lo que puede provocar trombosis en este lugar¹⁴⁶.

Todavía existe controversia acerca de la correlación entre trombocitosis y trombosis, en este sentido, Kuo y cols, plantean que cuando la anastomosis vascular se realiza sin daño del endotelio, ésta no provoca activación plaquetaria y se previene la trombosis^{39,40}. En este trabajo no se pudo constatar esta teoría, pues como se observa en sus reportes, no hubo diferencia significativa en cuanto a los ejemplares con trombocitosis.

En esta investigación, se observó a nivel vascular que el polímero produjo reacción a cuerpo extraño, con tendencia a su degradación a largo plazo. La aplicación del biomaterial no interfirió en el incremento de peso del animal como elemento de análisis del metabolismo del mismo. No se observaron manifestaciones de histotoxicidad debida al cianoacrilato, tanto a nivel visceral como sanguíneo.



**FIGURAS DEL CAPÍTULO 4.
DISCUSIÓN**

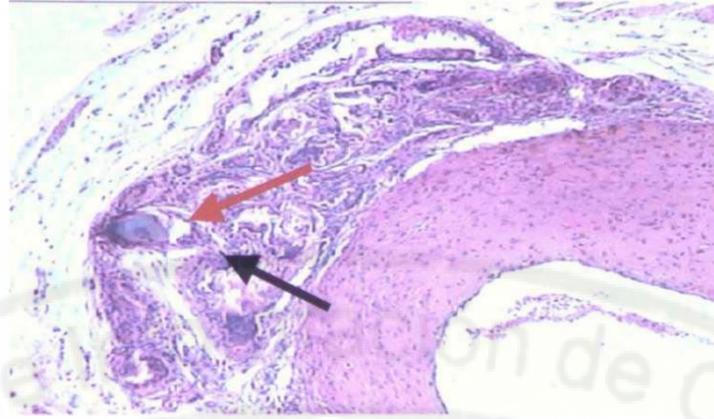


Figura 16. Fotomicrografía de lámina histológica arterial del subgrupo ET 1: proliferación de la pared muscular. Intensa reacción granulomatosa con células gigantes a cuerpo extraño con presencia del mismo (flecha negra) y fagocitosis del punto (flecha naranja). H/E x400.

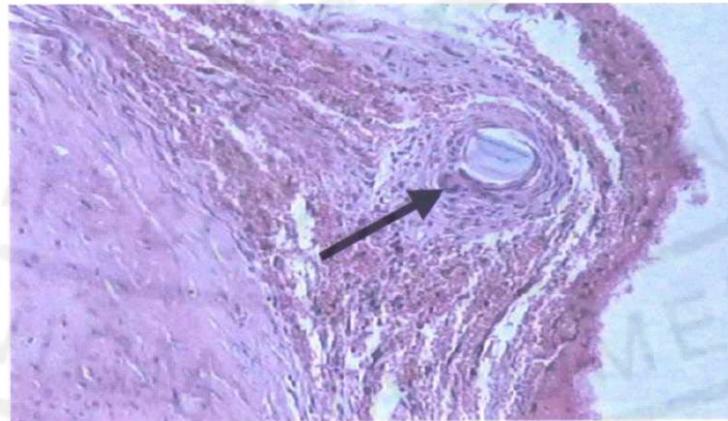


Figura 17. Fotomicrografía de lámina histológica arterial del subgrupo CP 1: pared arterial con sutura de polipropileno 8/0. Reacción granulomatosa moderada a cuerpo extraño (flecha). Buena remodelación de la pared arterial. H/E x1000.

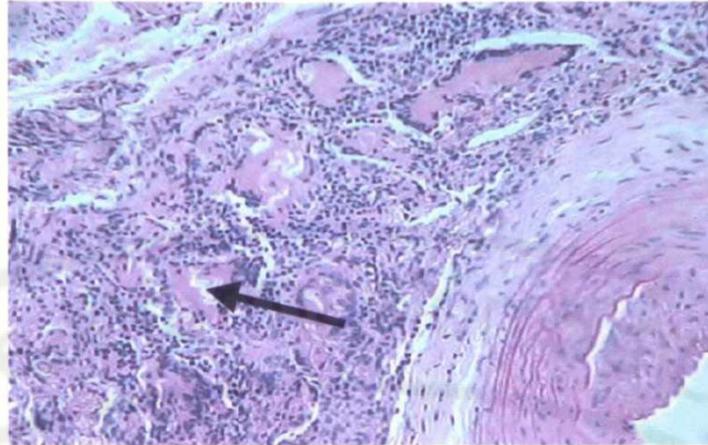


Figura 18. Fotomicrografía de lámina histológica arterial del subgrupo ET 6: remodelación de la pared arterial. Se mantiene la reacción granulomatosa con células gigantes a cuerpo extraño con degradación del mismo (flecha). H/E x 1000.

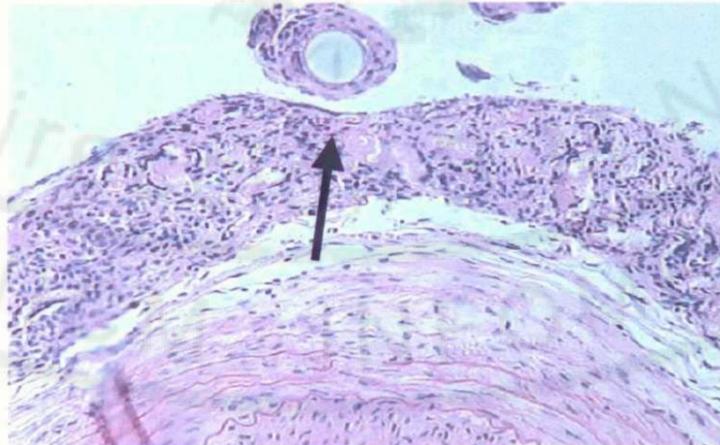


Figura 19. Fotomicrografía de lámina histológica arterial del subgrupo CP 6: pared arterial con sutura de polipropileno 8/0. Reacción granulomatosa moderada y mantenida a cuerpo extraño (flecha). Buena remodelación de la pared arterial. H/E x400.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

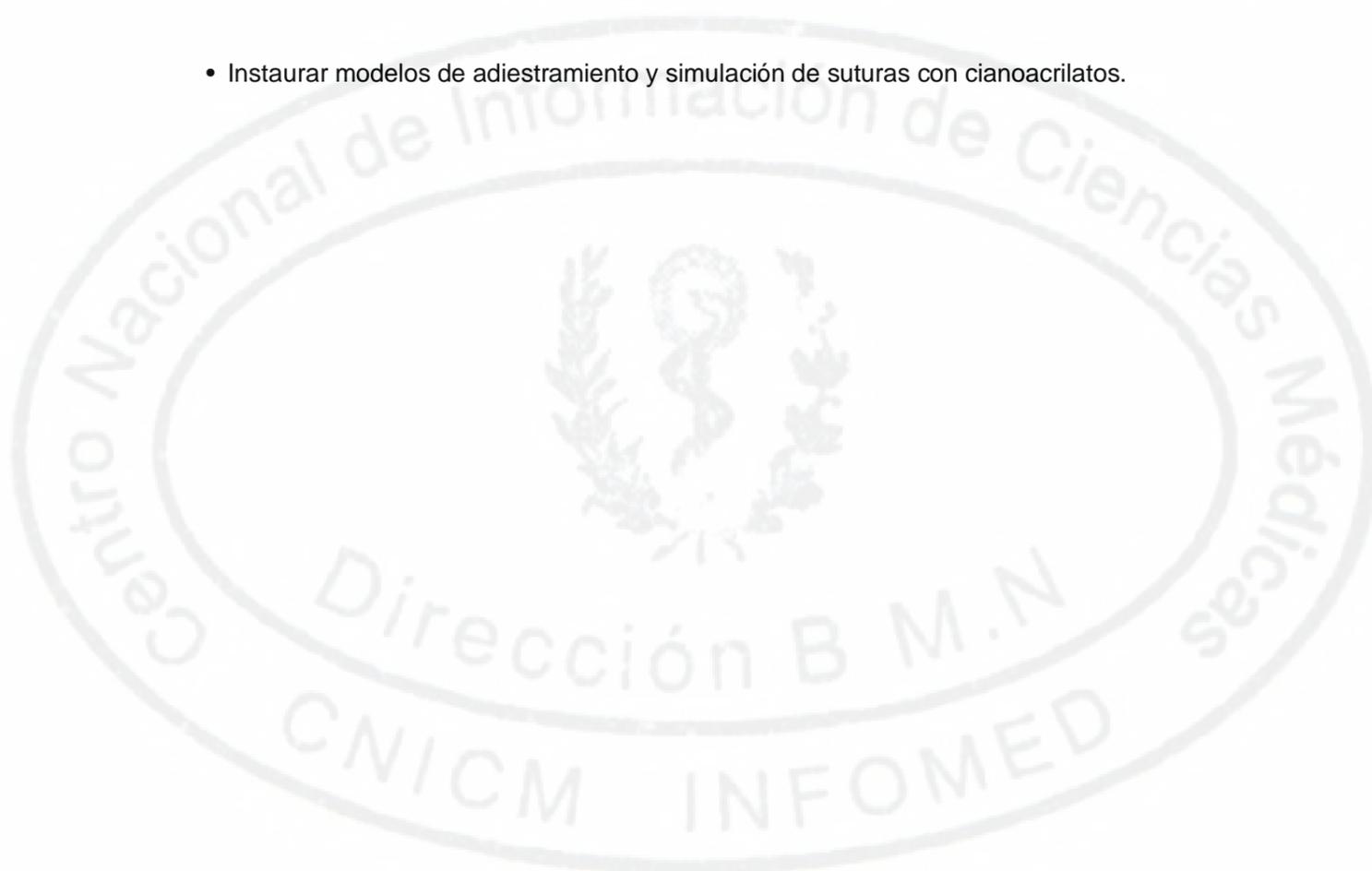
- La aplicación del n-butil-2-cianoacrilato consumió menos tiempo quirúrgico que la sutura con polipropileno. Los ejemplares sometidos a tratamiento con este polímero presentaron igual evolución que los del grupo de control.
- Las arterias de los animales del grupo de estudio, soportaron más presión en la línea de sutura que los del grupo de control y no hubo modificación del calibre vascular en ambos grupos.
- La presencia del polímero no produjo efectos tóxicos en los ejemplares del grupo de estudio, lo cual se comprobó en los estudios "in vivo", así como en el análisis de los órganos y tejidos. En el estudio histológico arterial, la reacción de rechazo a cuerpo extraño fue más frecuente en el grupo de estudio, con tendencia a la reabsorción y degradación del mismo a largo plazo.
- La aplicación el n-butil-2-cianoacrilato constituye un método eficaz, alternativo y coadyuvante a la sutura vascular clásica.



RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES.

- Incoar protocolos de trabajo para aplicar el polímero en cirugía vascular con vasos de mayor calibre.
- Valorar inclusión de la reparación de heridas vasculares en campaña con este biomaterial.
- Instaurar modelos de adiestramiento y simulación de suturas con cianoacrilatos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Referencias bibliográficas.

- 1- Brunet Pedroso P. Introducción. En: Traumatismo vascular. Ed. Científico-Técnica Cuba 1998: 9.
- 2- Heberer G, Becker HM, Ditioner H. Vascular injuries in Polytrauma. World J Surg 1983(7):60.
- 3- Brunet Pedroso P. Peligrosidad, frecuencia y distribución de las lesiones vasculares. En: Traumatismo vascular. Ed. Científico-Técnica Cuba 1998: 21-24.
- 4- Feltis JM Jr. Surgical Experience in a Combat Zone. Am J Surg 1970; 119:275.
- 5- Ota K, Mizuno K, Ueno A, Inou T. Clinical experience with ethyl 2-cyanoacrylate adhesive in vascular surgery. En: International symposium of cyanoacrylates. Abstract book. Viena. 1986: 185-9.
- 6- Cañizares Graupera ME, Carral Novo JM. Empleo de adhesivos cianoacrílicos en cirugía vascular. Rev Cubana Med Milit 2001 ;30(2):113-9.
- 7- Piatek S, Burger T, Halloul Z, Westphal T, Holmenschlager F, Winckler S. Arterial vascular injuries in fractures and dislocations. Zentralbl Chir 2001 ;126(5):379-84.
- 8- Malyon AD, Gillespie N, Taggart L. Use of tissue glue in field situation. J R Army Med Corps 1999; 145(7): 78-9.

9- Dubick MA, Holcomb JB. A review on intraosseus vascular access: current status and military application. *Military Medicine* 2000; 165(7): 52-9.

10- Bellamy RF. The causes of death in conventional land warfare: implications for combat casualty care research. *Milit Med* 1984; 149: 55-62.

11- Navein JF, Dunn RLR. The combat support course: resource-constrained first responder trauma care for special torces medies. *Milit Med* 2002; 167(7) :566-72.

12- Ockert S, Winkler M, Richter A, Palma P, Post S. Vascular injuries after extremity trauma. *Zentralbl Chir* 2002;127(8):689-93.

13- Rozin R, Klausner JM. New concept of forward combat surgery. *Injury* 1988; 19: 193-7.

14- Trouwburst A, Weber BK, Dufour D. Medical statistics of battlefield casualties. *Injury* 1987; 18: 96-9.

15- Holcomb JB, McClain JM, Pusateri AE, Beall D, Macaitis JM, harris RA, McPhee MJ, Hess JR. Fibrin seleant foam sprayed directly on liver injuries decreases blodd loss in resuscited rats. *J Trauma* 2000; 49(2): 246-50.

16- FanPY, Schwab SJ. Vascular access: concepts for the 1990s (editorial).*J Am Soc Nephrol* 1992; 3(1): 1-11.

17- Zibari GB, Rohr MS, Landreneau MD, Bridges RM, De Vault GA, Petty FH, Costley KJ, Brown ST, McDonald JC. Complications from permanent hemodialysis vascular access. *Surgery* 1988; 104(4):681 -6.

18- Zhang F, Oliva A, Kao SD, Newlin L, Buncke HJ. Microvascular vein-graft patency in the rat model. *J Reconstr Microsurg* 1994; 10: 223-2.

19- Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck* 2000;22(7):700-13.

20- Carral Novo JM, Parellada Blanco J. Organización del rescate de órganos para trasplante. *Rev Cubana Cir* 2001; 40(1):78-80.

21- Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International* 1996; 50(1): 235-42.

22- Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW, Barnes CC, Ludwin D, Shimizu A, et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. *Clin Invest Med* 1987; 10: 14-20.

23- Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation: a prospective study. *Transplantation* 1992; 54: 656-60.

24- Madrigal G. Cost estimates of kidney transplant in Costa Rica: comparison to chronic dialysis. *Transplant Proc* 1994; 26:121.

25- Annas GJ. Report on the Massachusetts task force on organ transplantation in regulating heart and liver transplants in Massachusetts: an overview of the report of the task force on organ transplantation. *Law Med Health Care* 1985; 13(1): 8-39.

26- Wing AJ, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Ehrich JHH, Fassbinder W et al. Demography of dialysis and transplantation in Europe in 1985 and 1986: trends over the previous decade. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:714-27.

27- Rodríguez JA, López J, Cleries M, Vela E. Vascular access for haemodialysis an epidemiological study of the Catalan Renal registry. *Nephrol Dial transplant* 1999; 14(7): 1651-7.

28- Brunet Pedroso PA, Beauballet Fernández P, Torres Fernández O. Heridas vasculares. *Rev Cubana Med Milit* 1967 ; 6(2) : 1-85.

29- Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902 ;98 :859.

30- Carrel A. The surgery of blood vessels. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 1906 ; 18 :190.

31- Carrel A. Surgery of the blood vessels and its application to changes in circulation and transplantation of organs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1906 ;17 :236.

32- Chafin B, Belmont MJ, Quraishi H, Clovis N, Wax MK. Effect of clamp versus anastomotic-induced ischemia on critical ischemic time and survival of rat epigastric fasciocutaneous flap. *Head & Neck* 1999,21 (3):198-203.

33- Cohen A, Balwin JN, Grant RN. Problems in the management of battlefield vascular injuries. *Am J Surg* 1969; 118: 526-30.

34- Fujikawa T, Yukioka T, Kanai M, Muraoka A, Sasaki H, Homma H, Kawaguchi S, Koike S, Ishimaru S. Endovascular stent grafting for the treatment of blunt aortic injury. *J Trauma* 2000; 49(2): 383.

35- Srivssadaporn S, Pak-art R. Temporary intravascular shunt in complex extremity vascular injuries. *J Trauma* 2002; 52(6): 1129-33.

36- Johansen K, Bandyk D, Thiele B, Hansen ST Jr. Temporary intraluminal shunts: resolution of a management dilemma in complex vascular injuries. *J Trauma* 1982; 22:395-402.

37- Granchi T, Schmittling Z, Vásquez J, Scheider M, Wall M. Prolonged use of intraluminal arterial shunts without systemic anticoagulation. *Am J Surg* 2000; 180:493-7.

38- Matsumura N, Hamada H, Yamatani K, Hayashi N, Hirashima Y, Endo S. Side-to-side arterial anastomosis model in the rat internal and external carotid arteries. *J Reconstr Microsurg* 2000;17(4): 263-6.

39- Ang ES, Tan KC, Tan LH, Ng RT, Song IC. 2-octylcyanoacrylates-assisted microvascular anastomosis: comparison with a conventional suture technique in rat femoral arteries. *J Reconstr Microsurg* 2001; 17(3): 193-201.

40- Hall WW, Wrye SW, Banducci DR, Ehrlich P. Microvascular anastomosis using 2-octylcyanoacrylate in the rat femoral artery. *Ann Plast Surg* 2000; 44(5): 508-11.

41- Zeebregts CJ, Heijmen RH, van den Dungen JJ, van Schilfgaarde R. Non-suture methods of vascular anastomosis. *British Journal of Surgery* 2003; 90(3):261-71.

42- Zhang F, Oliva A, Kao SD, Newlin L, Buncke HJ. Microvascular vein-graft patency in the rat model. *J Reconstr Microsurg* 1994;10: 223-2.

43- Kuo YR, Yang KD, Huang MN, Wei FC, Jeng SF. Reactive thrombocytosis without endothelial damage does not affect the microvascular anastomotic patency. *Ann Plast Surg* 2003; 50(1):57-63.

44- Kuo YR, Yang KD, Yang MY, Huang MN, Lin CW, Lin FC, Wei FC, Jeng SF. Reactive thrombocytosis alone does not affect the patency of microvascular anastomosis in the splenectomy rat. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(3):812-7.

45- Bartnick A, Friedrich RE, Roser K, Schmelzle R. Experimental and histomorphologic studies of healing processes of anastomoses of the carotid artery in the Wistar rat model with immunohistochemical imaging of collagen IV. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002;6(1):19-26.

46- Zeebregts C, van den Dungen J, Buikema H, Tiebosch A, van der Want J, van Schilfgaarde R. Preservation of endothelial integrity and function in experimental vascular anastomosis with non-penetrating clips. *British journal of Surgery* 2001 ;88(9):1201-8.

47- Greenwald SE, Berry CL. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. *The Journal of Pathology* 2000;190(3):292-9.

48- Yu HL. Manageable microsurgical technique for creating an opening in small vessels for end-to-side anastomosis. *J Reconstr Microsurg* 2002; 18(3): 169-72.

49- Chen YX, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Comparison of continuous and interrupted suture techniques in microvascular anastomosis. *J Hand Am Surg* 2001 ;26(3):530-9.

50- Erel E, Aiyenibe B, Butler PEM. Microsurgery simulators in virtual reality. *Microsurgery* 2003; 23(2):147-52.

- 51- Brown J, Sorkin S, Latombe JC, Montgomery K, Stephanides M. Algorithmic tools for real-time microsurgery simulation. *Med Image Anal* 2002;6(3):289-300.
- 52- Siemionow M, Ozer K, Siemionow W, Lister G. Robotic assistance in microsurgery. *J Reconstr Microsurgery* 2000; 16(8):643-9.
- 53- Li RA, Jensen J, Bowersox JC. Microvascular anastomoses performed in rats using a microsurgical telemanipulator. *Comput Aided Surg* 2000;5(5):326-32.
- 54- El-Shazly M, El-Sonbaty M, Kamel A, Zaki M, Frick A, Baumeister R. Endoscopic- assisted microsurgery: microsurgery in the new millennium? A comparative experimental study. *Br J Plast Surg* 2003; 56(1):37-40.
- 55- Jain AK, Sasaki S, Engels B, Oldenbeuving B, Poindexter BD, Vascónez LO. Microvascular surgery utilizing the endoscope as the solé source of visual assistance. *Microsurgery* 1998;18(2):86-9.
- 56- Mitsuishi M. Tele-micro-surgery system. *Rinsho Byori* 2000;suppl (114): 111-25.
- 57- Conrad MH, Adams WP Jr. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg* 2001 ;108(7):2088-97.
- 58- Dickson CS, Gregory RT, Gayle RG, Párente FN, de Masi RJ. Vascular trauma. En: *Vascular Surgery Combat Manual*. Chap.13. Quality Medical Publishingjnc. St. Louis, Missouri USA. 1996:64-70.

59- McGilvery R. Especialized biochemical mechanism. En: Biochemistry a functional approach. Chap 26 Editorial. WB, Saunder Co. Toronto. 1970: 647.

60- Giordino R, Fini M, Giavarei G, Martini L, Morrone E. Wound healing and fibrin glue an experimental comparative study. Update and future trends in fibrin sealing in surgical and non-surgical fields. Abstract book. 1992: 14.30-18.30.

61- Giovannacci L, Eugster T, Stierli P, Hess P, Gurke L. Does fibrin glue reduce complications after femoral artery surgery? A randomized trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002; 24(3): 196-201.

62- Czerny M, Verrel F, Weber H, Muller N, Kircheis L, Lang W, Steckmeier B, Trubei W. Collagen patch coated with fibrin glue components. Treatment of suture hole bleedings in vascular reconstruction. J Cardiovasc Surg 2000; 41(4): 553-7.

63- Giovannacci L, Renggli JC, Eugster T, Stierli P, Hess P, Gurke L. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue : preliminary results of a randomized study. Ann Vasc Surg 2001; 15(2): 182-5.

64- Jackson MR, Gillespie DL, Longenecker EG, Goff JM, Fiala LA, O'Donnell SD, Gomperts ED, Navalta LA, Hestlow T, Alving BM. Hemostatic efficacy of fibrin sealant (human) on expanded poly-tetrafluoroethylene carotid patch angioplasty: a randomized clinical trial. J Vasc Surg 1999; 30(3): 461-6.

65- Benichaux R, Marchal Chv, Thibaut G. Spleno-hepatoplasty using crosslinked gelatin adhesive. En: International symposium of cyanoacrylates. Abstract book Viena. 1986: 97-9.

- 66- Lemperie von G, Kohnlein HE, Lindenmaier L. Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuer Gelatine-Resorzin-Formaldehyd-Klebstoff. En: International Symposium of Cyanoacrylates. Abstract Book. Viena. 1986: 21-7.
- 67- Cooper CW, Grode GA, Falb RD. Surgical adhesives. En: International symposium of Cyanoacrylates. Abstract Book. Viena. 1986: 15.
- 68- Ritoo D, Sintler M, Burnley S, Millns P, Smith S, Vohra R. Gelatine-resorcine- formol glue as a sealant of a PTFE patch suture lines. Int Angiol 2001; 20(3): 214-7.
- 69- Hata M, Shiono M, Orime Y, Yagi S, Yamamoto T, Okumura H, Kimura S, Kashiwazaki S, Choh S, Negishi N, Sezai Y. The efficacy and mid-term results with use of gelatin resorcin formalin (GRF) glue for aortic surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999; 5(5): 321-5.
- 70- Cover HN, Joyner FB, Sheere NH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. J Soc Plast Surg Eng 1959;15:5-6.
- 71- Cañizares Graupera ME, Carral Novo JM, de la Torre Rufo JE. Recomendaciones para el uso del adhesivo histórico Tisuacryl. Rev Cubana Med Milit 2000; 29(1): 57-60.
- 72- Leonard F. Physicalchemical aspect of cyanoacrylates. En: International Symposium of Cyanoacrylates. Abstract Book. Viena. 1986: 11-4.
- 73- Pani KC. Method of localization of the implanted homologues series of alpha cyanoacrylates in tissue sections. En: International Symposium of Cyanoacrylates. Abstract Book. Viena. 1986: 29-32.
- 74- Lee HL, Neville K. Handbook of biomedical plastics. Pasadena technology Press USA 1971.

- 75- Tseng YC, Hyon SH, Ikada Y, Shimizu Y, Tamura K, Hitomi S. In vivo evaluation of 2-cyanoacrylates as surgical adhesives. *J Appl Biomater* 1990 Summer;1(2):111-9.
- 76- Kotsev D, Kabaivanov VS. Improvement and diversification of cyanoacrylate adhesive. *Adhesión* 12. En: Elsevier Applied Science. 1987: 102.
- 77- Couvreur P. Polyalkylcyanoacrylates as colloidal drug carriers. Clinical review in therapeutic. *Drug carriers Systems*. 1988; 5(1): 1-20.
- 78- Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg* 2001; 182(2 Suppl):40s-4s.
- 79- Ota K, Mizuno K, Ueno A, Inou T. Clinical experience with ethyl 2- cyanoacrylate adhesive in vascular surgery. En: *International symposium of Cyanoacrylates. Abstract Book*. Viena. 1986: 185-9.
- 80- Casanova R, Herrera G.A, Vascónez B, Velázquez C, Grotting J.C. Microarterial sutureless sleeve anastomosis a polymeric adhesive: an experimental study. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 1987; 3(3): 201-7.
- 81- Celik H, Caner H, Tahta K, Ozcan OE, Erbergi A, Bono L. Nonsuture closure of arterial defect by vein graft using isobutyl-2-cyanoacrylate as a tissue adhesive. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 1991; 35 (2): 83-7.
- 82- Troupp H. A comparison of methyl 2-cyanoacrylate monomer in experimental vascular surgery. En: *International Symposium of Cyanoacrylates. Abstract Book*. Viena. 1986: 68-163.
- 83- Takenaka H, Esato K, Ottara M, Tempo N. Sutureless anastomosis of blood vessels using cyanoacrylate adhesives. *Japanese Journal of Surgery*. 1992; 22: 46-54.

- 84- Kanerva L, Estlander T. Allergic onycholysis and paronychia caused by cyanoacrylate nail glue, but not by photobonded methacrylate nails. *Eur J Dermatol* 2000;10(3):223-5.
- 85- Shelley ED, Shelley WB. Nail dystrophy and periungueal dermatitis due to cyanoacrylate glue sensitivity (letter). *Journal Am Acad Dermatol*. 1989; 19(30): 574- 5.
- 86- Bruze M, Bjorker B, Lepaittovin JP. Occupational allergic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 156-9.
- 87- Nakazawa T. Occupational asthma due to alkyl cyanoacrylate. *Journal of Occupational medicine Surg*. 1990; 132(8): 709-10.
- 88- Quirce S, Baeza ML, Tornero P, Blasco A, Barranco R, Sastre J. Occupational asthma caused by exposure to cyanoacrylate. *Allergy* 2001 ;56(5):446-9.
- 89- Hanft R, Kashuk K B, Torey M E, McDonald T D. Peripheral Neuropathy as a result of cyanoacrylate toxicity. *J. of American Podiatric Medical Association*. 1991; 81(12): 653-5.
- 90- Hernández Mesa N. La experimentación animal en neurobiología y en neurociencias. En: *Bioética desde una perspectiva cubana. Segunda Parte: Ética de la investigación científica en seres humanos*. Ed. Centro Félix Varela. La Habana. 1997; 73-8.
- 91- Gerrard C, Moore S, Ryan B. Biological tissue adhesive for multiple use in the accident department. *J Accid Emerg Med* 2000;17(5):341-3.
- 92- Cubero Menéndez O, Espinel Blanco J. Métodos no paramétricos. Estudio de tres o más muestras. *Rev Cubana Med Milit* 1983; 2(3): 63-78.

- 93- Cubero Menéndez O, Espinel Blanco J. Métodos no paramétricos. Estudio de dos muestras. Rev Cubana Med Milit 1983; 2(4):25-38.
- 94- Guyton AC, Haqll JE. Presión sanguínea. En: tratado de Fisiología Médica. Capítulo 14. Tomo I. Unidad IV. Ed. Interamericana de España. 1996: 177-86.
- 95- Gow BS. Circulation correlates: vascular impedance, resistance and capacity. In: Bohr DF et al. Eds. Handbook of Physiology. Sec. Vol II. Baltimore. Williams & Wilkins 1980:353.
- 96- Lassen NA et al. Indicador methods for measurement of organ and tissue blood flow. In: Shepherd JT, Abboud FM. Eds. Handbook of Physiology. Sec. Vol III Bethesda Md. American Physiology Society 1983:21.
- 97- Dukes HH. Demostraciones en fisiología. Apéndice A-6. Eutanasia. En: Fisiología de los animales domésticos. Edición Revolucionaria La Habana.1968:910.
- 98- Dardik A, Ballermann BJ, Williams GM. Accurate placement of microvascular guide sutures Am Surg 2000; 66(7):703-5.
- 99- Andresen DM, Barker JH, Hjortdal VE. Local heparin is superior to systemic heparin in preventing arterial thrombosis. Microsurgery 2002; 22(6):265-72.
- 100- Orozco-Razón LF, Millán-Guerrero RO, Vera-Rodríguez SE. Cyanoacrylate compared with traditional surgery in tension-free incisión closure. Gac Med Mex 2002;138(6):505-9.
- 101- Lemaire D, Mongeau J, Dorion D. Microvascular anastomosis using histoacryl glue end an intravascular soluble stent. J Otolaryngol 2000;29(4): 199-205.

- 102- Salas P, Pérez Ruiz L, Marco Estarredo L, Guidolin D, Guallart M del C. Venous microanastomoses by fibrin glue versus standard technique. *Minerva Chir* 2002;57(4):489-94.
- 103- Rivers JK. N-2-butylcyanoacrylate (GluStitch). *Skin Therapy Lett* 1999;4(5):3-4.
- 104- Yaron M, Erin MH, Huffer W, Cairns C. efficacy of tissue glue for laceration repair in an animal model. *Acad Emerg Med* 1995;2(4):259-63.
- 105- Bastiaanse J, Borst C, van den Helm YJ, Loo KH, Grundeman PF. Arteriotomy closure by glued patch in the porcine carotid artery. *Ann Thoracic Surg* 2000;70(4):1384-8.
- 106- Petratos PB, Rucker GB, Soslow RA, Felsen D, Poppas DP. Evaluation of octylcyanoacrylate for wound repair of clinical circumcision and human skin incisional healing in a nude rat model. *J Urol* 2002;16(2 Pt 1): 677-9.
- 107- Shapiro AJ, Dinsmore RC, North JH Jr. Tensile strength of wound closure with cyanoacrylate glue. *Am Surg* 2001 ;67(11):1113-5.
- 108- Ichikawa M, Muneshige H, Ikuta Y. Comparison of tensile strength and thrombus formation between mechanical microvascular anastomoses using a biodegradable ring device and sutured anastomoses. *J Reconstr Microsurg* 2002 ; 18(2): 131-9.
- 109- Marcovich R, Williams AL, Rubin MA, Wolf JS Jr. Comparison of 2-octylcyanoacrylate adhesive, fibrin glue, and suturing for wound closure in the porcine urinary tract. *Urology* 2001 ;57(4):806-10.
- 110- Grummet JP, Costello AJ, Swanson DA, Stephens LC, Cromeens DM. Vesicourethral anastomosis with 2-octyl cyanoacrylate adhesive in an in vivo canine model. *Urology* 2002; 60(5):935-8.

- 111- Dukes HH. Presión sanguínea. En: Fisiología de los animales domésticos. Capítulo VI. Circulación de la sangre por los vasos sanguíneos. Edición Revolucionaria. La Habana. 1968: 159-69.
- 112- May P, Gerbault O, Arrouvel C, Revol M, Servant JM, Vicaut E. Nonlinear analysis of arterial oscillated flow in experimental stenosis and microsurgical anastomosis. J Surg Res 2001; 99(1):53-60.
- 113- Sauer CM, Tomlin DH, Mozaffari Naeini H, Gerovichev O, Thakor NV. Real-time measurement of blood vessel occlusion during microsurgery. Comput Aided Surg 2002;7(6):364-70.
- 114- Arai N, Saitoh S, Seki H, Takaoka K. Long-term result of arterial grafts interposed for arterial defects using the telescoping anastomosis technique: Histological and angiographic study. Microsurgery 1999; 19(4): 189-95.
- 115- Malm K, Dahlback B, Arnljots B. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. Plast Reconstr Surg 2003; 15; 111 (5): 1659-66.
- 116- Meyer VE, Smahel J, Valka J. Spherical dilators to resolve arterial spasm. Acta Chir Plast 1999; 41(4):117-9.
- 117- Parmaksizoglu F, Beyzadeoglu T. A modified method of microvascular autogenous interposition vein grafting for vascular reconstruction. J Reconstr Microsurg 2002; 18(3): 191 -4.
- 118- Wolf Y, Levi Y, Balter-Seri J, Giller S, Hauden DJ. Nitric oxide levels in peripheral blood as an indicator of microvascular anastomotic patency. J Reconstr Microsurg 2002;18(7):609-14.

- 119- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Óxido Nítrico. En: Patología estructural y funcional. Capítulo 3: Inflamación aguda y crónica. P:53-63. Ed. McGraw-Hill Interamericana. España. 6ta. Edición. 1999:89-90.
- 120- Furchgott RF, Zawadzki JU. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1988;288:373.
- 121- Nakamura T, Fukui A, Maeda M, Kugai M, Inada Y, Teramoto N, Ishida A, Tamai S. Microvascular anastomoses using an Nd-YAG LASER. *J Reconstr Microsurg* 2000; 167(7): 577-84.
- 122- Rojas WE, Di Martino E, Harandi B, Westhofen M. Long-term results of suture-free cutaneous wound closure in head and neck incisions with octylcyanoacrylate topical skin adhesive. *Laryngorhinootologie* 2002; 81(9):644-8.
- 123- King ME, Kinney AY. Tissue adhesive: a new method of wound repair. *Nurse Pract* 1999;24(10):69-70.73-4.
- 124- Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippini F, Barsanti LA. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials* 2001 ;22(1):59-66.
- 125- Salgado CJ, Smith A, Kim S, Higgins J, Benham A, Herrera HR, Serleti JM. Effects of late loss of arterial inflow on free flap survival. *J Reconstr Microsurg* 2002;18(7):579-84.
- 126- Hui KC, Zhang F, Shaw WW, Taylor A, Komorowska-Timek E, Lineaweaver WC. Assessment of the patency of microvascular venous anastomosis. *J Reconstr Microsurg* 2002; 18(2):111-4.

- 127- Topalan M, Arinci A, Olgac V, Kaygusuz A, Erer M. Effect of distant septic foci on the patency of microvascular anastomoses. *J Reconstr Microsurg* 2000 ;16(4):297-301.
- 128- Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: A review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Medicinal Research Reviews* 2001;21(4):274-301.
- 129- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Engrosamiento de la íntima: una respuesta a las lesiones vasculares. En: *Patología estructural y funcional. Capítulo 12: Vasos sanguíneos.* P:519-69. Ed. McGraw-Hill Interamericana. España. 6ta. Edición. 1999:523.
- 130- Juan GM, Kawamura S, Yasui N, Yoshida Y. Histological changes in the rat common carotid artery following simultaneous topical application of cotton sheet and cyanoacrylate glue. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39(13):908-12.
- 131- Canter HI, Vargel I, Mavill ME, Gokoz A, Erk Y. Tissue response to n-butyl-2-cyanoacrylate after percutaneous injection into cutaneous vascular lesions. *Ann Plast Surg* 2002;49(5):520-6.
- 132- Sanders JE, Stiles CE, Hayes CL. Tissue response to single-polymer fibers of varying diameters: Evaluation of fibrous encapsulation and macrophage density. *Journal of Biomedical Materials Research* 2000;52(1):231-7.
- 133- Simeonova M, Antcheva M, Chorbadijev K. Study on the effect of polybutyl-2-cyanocrylate nanoparticles and their metabolites on the phagocytic activity of peritoneal exudate cells of mice. *Biomaterials* 2003; 24(2):313-20.
- 134- Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, Murphy K, Cabrol P, Moulin G, Bartoli JM, Raybaud C. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus

anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). J Nucl Med 2003;30(2):95-102.

135- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Sustituciones vasculares. En: Patología estructural y funcional. Capítulo 12: Vasos sanguíneos. P:519-69. Ed. McGraw-Hill Interamericana. España. 6ta. Edición. 1999:566.

136- Lee AD, Gama-Rodrigues J, Galvao FH, Waitzberg DL. Study of morbidity in orthotopic small intestine transplantation with Wistar rats. Experimental study. Arq Gastroenterol 2002;39(1):239-47.

137- Pelissier P, Casoli V, Le Bail B, Martín D, Baudet J. Internal use of n-butyl 2-cyanoacrylate (Indermil) for wound closure: an experimental study. Plast Reconstr Surg 2001; 108(6): 1661-6.

138- Hallock GG. Expanded applications for octyl-2-cyanoacrylate as a tissue adhesive. Ann Plast Surg 2001 Feb;46(2):185-9. Comment in: Ann Plast Surg 2001 ;47(5):576.

139- Soma CE, Dubernet C, Barratt G, Benita S, Couvreur P. Investigation of the role of macrophages on the cytotoxicity of doxorubicin and doxorubicin-loaded nanoparticles on M5076 cells in vitro. J Control Release 2000;68(2):283-9.

140- Gelperina SE, Khalansky AS, Skidan IN, Smirnova ZS, Bodruskin AI, Severin SE, Turowski B, Zanella FE, Kreuter J. Toxicological studies of doxorubicin bound to polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles in healthy rats and rats with intracranial glioblastoma. Toxicol Lett 2002;126(2):131-41.

141- Kitoh A, Arima Y, Nishigori C, Kikuta K, Miyachi Y. Tissue adhesive and postoperative allergic meningitis. Lancet 2002; 359(9318):1668-70.

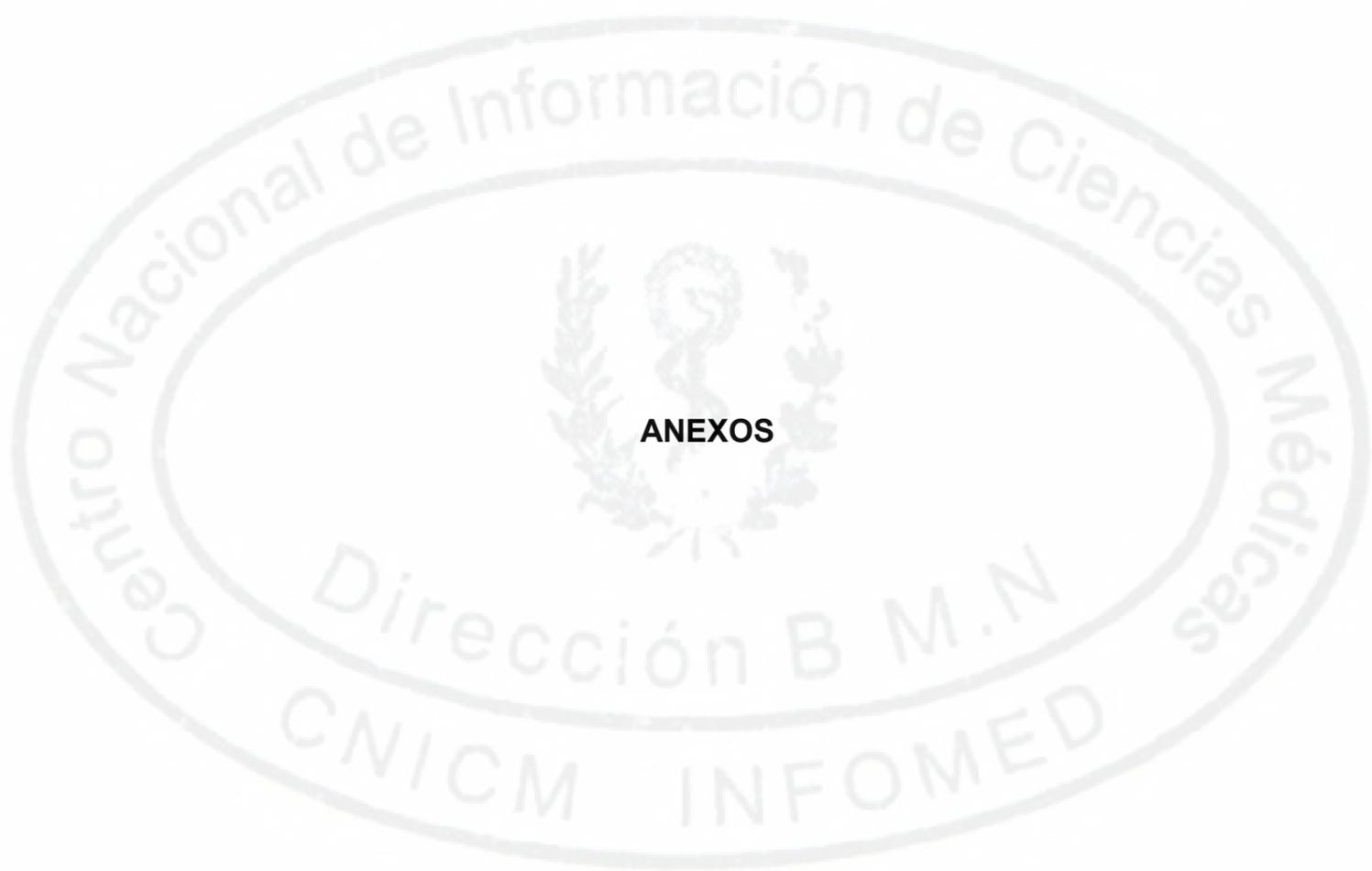
142- Cuschieri A. Tissue adhesives in endosurgery. Semin Laparosc Surg 2001;8(1):63-8.

143- IntrozziP, de Nicola P. Esquema de la coagulación en condiciones fisiológicas. En: Terapéutica de los defectos de la coagulación. Capítulo 1. Ed. Científico-Médica. Barcelona-Madrid-Lisboa; 1956:1-3.

144- Silver D. Transfusiones de sangre y hemorragias anormales en cirugía. En: Tratado de Patología Quirúrgica. Sabiston DCJr. Tomo 2, Capítulo 6. Edición Revolucionaria; 1980:123-37.

145- McKenna R, Colé ER, Bachmann F. Alteraciones de la coagulación relacionadas con la cirugía: causas, diagnóstico y tratamiento. En: Cuidados Intensivos en el Paciente Quirúrgico. Goldin MD. Capítulo 8 Ed. Científico Técnica 1984:147-69.

146- An XQ, Gu YD, Zhong GR. Experimental evaluation of low-dose Aspirin used in microvascular surgery. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2000 ;14(3):145-8.



ANEXOS

ANEXOS.

ANEXO 1. PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PRIMARIOS INDIVIDUALES.

Ejemplar: _____
Exclusión (causa): _____ Salida (causa): _____
Fecha I intervención: _____ Fecha II intervención: _____
Vivo: _____ Fallecido (fecha): _____ Causa de muerte: _____
Peso corporal I: _____ Peso corporal II: _____ Diferencia: _____
Diámetro aórtico I: _____ Diámetro aórtico II: _____ Diferencia: _____
Presión intrarterial permitida: _____ Tiempo de sutura vascular: _____
Evolución (complicaciones): _____
Resultado del estudio hematológico: _____
Resultado del estudio histológico arterial: _____

Resultado del estudio histológico visceral: _____
Resultado del estudio histológico de necropsia: _____

ANEXO 2. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.

Numeración aleatoria de los animales.

Número	ET 1	ET 6	CP 1	CP 6
1	5	25	54	34
2	19	23	49	20
3	31	37	41	35
4	32	33	58	39
5	16	28	48	26
6	27	3	52	9
7	21	24	53	22
8	10	2	56	17
9	12	4	57	8
10	14	40	44	30
11	7	6	59	43
12	36	38	60	50
13	29	18	51	46
14	1	11	55	45
15	13	15	47	42

Controles sanos.

NO.	Peso	Diámetro	Presión.
1	312	1,5	300
2	295	1,5	300
3	380	1,75	300
4	306	1,5	300
5	280	1,5	300
6	355	1,5	300
7	290	1,5	300
8	410	1,5	300
9	356	1,5	300
10	344	1,5	300

Estadística descriptiva de los controles sanos

Estadígrafo	Peso	Diámetro	Presión	Leucocitos	Polimorfos	Linfocitos	Eosinófilos
n	10	10	10	10	10	10	10
Media	332.8	1.52	300	5.92	29.5	58.4	2.7
Desv. estándar	42.47	0.08	0	0.87	15.12	23.83	0.82
Error estándar	13.56	0.03	0	0.28	4.78	7.54	0.26
Mediana	328	1.5	300	6.15	27	64	2.5
Mínimo	280	1.5	300	4	10	17	2
Máximo	410	1.75	300	6.8	55	85	4

Estadística descriptiva del Peso corporal CP.

Estadígrafo	CP 1-I	CP1-II	Dif.	CP6-I	CP6-II	Dif.	CP1-I + CP6-I	CP1-II + CP6-II	Dif.
n	11	11	11	12	12	12	23	23	23
Media	321.69	371.85	53.77	353.64	447.43	93.79	338.26	411.04	74.52
Desv. estándar	43.44	47.02	30.85	46.74	50.31	46.49	47.20	61.37	43.99
Error estándar	12.05	13.04	8.56	12.49	13.45	12.43	9.08	11.81	8.47
Mediana	321.00	385.00	50.00	344.50	437.00	98.50	342.00	418.00	80.00
Mínimo	256.00	306.00	0.00	290.00	355.00	0.00	256.00	306.00	0.00
Máximo	391.00	436.00	87.00	432.00	514.00	169.00	432.00	514.00	169.00

Estadística descriptiva del peso corporal ET.

Estadígrafo	ET1-I	ET 1 -II	Dif.	ET6-I	ET6-II	Dif.	ET1-I + ET6-I	ET 1 -II + ET6-II	Dif.
n	13	13	13	13	13	13	26	26	26
Media	338.21	390.79	52.57	326.07	489.79	142.71	332.14	429.79	97.64
Desv. estándar	36.75	41.82	19.33	19.56	34.59	34.66	29.54	54.73	53.53
Error estándar	9.82	11.18	5.17	5.23	9.25	9.26	5.58	10.34	10.12
Mediana	345.00	385.00	59.00	324.50	470.50	150.00	326.50	435.00	83.00
Mínimo	256.00	315.00	0.00	301.00	412.00	86.00	256.00	315.00	0.00
Máximo	396.00	460.00	80.00	364.00	543.00	216.00	396.00	543.00	216.00

Estadística descriptiva de la presión permitida en los subgrupos de trabajo.

Estadígrafo	ET 1	ET 6	ET	CP 1	CP 6	CP
n	13	13	26	11	12	23
Media	297.69	296.15	296.92	259.09	246.67	252.61
Desv. estándar	5.99	7.68	6.79	53.00	65.27	58.71
Error estándar	1.66	2.13	1.33	15.98	18.84	12.24
Mediana	300.00	300.00	300.00	290.00	270.00	290.00
Mínimo	280.00	280.00	280.00	150.00	130.00	130.00
Máximo	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00

Estadística descriptiva del diámetro aórtico ET.

Estadígrafo	ET1-I	ET6-I	ET I	ET1-II	ET6-II	ET II
n	14	14	28	13	13	26
Media	1.52	1.51	1.51	1.56	1.98	1.77
Desv. estándar	0.14	0.08	0.12	0.11	0.94	0.69
Error estándar	0.04	0.02	0.02	0.03	0.26	0.14
Mediana	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Mínimo	1.33	1.33	1.33	1.50	1.50	1.50
Máximo	2.00	1.75	2.00	1.75	4.50	4.50

Estadística descriptiva del diámetro aórtico CP.

Estadígrafo	CP1-I	CP6-I	CP I	CP1-II	CP6-II	CP II
n	13	14	27	11	12	23
Media	1.56	1.59	1.57	1.95	2.79	2.39
Desv. estándar	0.15	0.19	0.17	1.51	2.24	1.93
Error estándar	0.04	0.05	0.03	0.45	0.65	0.40
Mediana	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Mínimo	1.50	1.50	1.50	0.50	1.50	0.50
Máximo	2.00	2.00	2.00	6.00	8.00	8.00

Estadística descriptiva de la diferencia de diámetro en los subgrupos de trabajo.

Estadígrafo	ET1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
n	13	13	26	11	12	23
Media	0.03	0.46	0.25	0.39	1.19	0.80
Desv. estándar	0.13	0.95	0.70	1.36	2.21	1.86
Error estándar	0.04	0.26	0.14	0.41	0.64	0.39
Mediana	0	0	0	0	0	0
Mínimo	-0,25	0	-0.25	1.00	0	1.00
Máximo	0.25	3.00	3.00	4.00	6.50	6.50

Regresión y correlación lineal. Diámetro aórtico -presión permitida.

Estadígrafo	ET1	ET6	CP1	CP6	ET	CP
n	13	13	11	12	26	23
Slope	12.00	-3.41	-19.82	-20.25	-3.24	-19.76
Intercept	279	302.90	297.83	303.20	302.66	299.42
SE slope	16.08	2.24	9.68	6.62	1.90	5.01
SE int	25.10	4.88	23.48	23.32	3.60	15.26
SE est	6.11	7.29	46.14	49.22	6.55	45.35
r	0.220	-0.416	-0.564	-0.695	-0.329	-0.652
t	0.746	-1.517	-2.048	-3.058	-1.705	-3.944
DF	11	-11	9	10	24	21
P	0.471	-0.157	0.071	0.012	0.012	0.000

Estadística descriptiva del tiempo de sutura vascular.

Estadígrafo	ET	CP
n	28	27
Media	836.29	2634.07
Desv. estándar	77.18	97.30
Error estándar	14.58	18.73
Mediana	814.50	2634.00
Mínimo	722.00	2396.00
Máximo	965.00	2760.00

Estadística descriptiva leucocitos.

Estadígrafo	ET1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
n	13	13	26	11	12	23
Media	7.04	6.32	6.68	6.32	8.39	7.40
Desv. estándar	1.85	2.76	2.33	5.58	2.68	2.78
Error estándar	0.51	0.76	0.46	0.78	0.77	0.58
Mediana	6.90	5.40	6.60	5.70	8.80	8.20
Mínimo	4.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Máximo	10.00	14.20	14.20	10.60	13.80	13.80

Estadística descriptiva polimorfonucleares.

Estadígrafo	ET 1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
n	13	13	26	11	12	23
Media	38.85	25.00	31.92	49.64	46.33	47.91
Desv. estándar	18.49	12.19	16.89	22.93	10.51	17.23
Error estándar	5.13	3.38	3.31	6.91	3.03	3.59
Mediana	38.00	24.00	32.50	42.00	48.00	48.00
Mínimo	12.00	8.00	8.00	8.00	26.00	8.00
Máximo	87.00	51.00	87.00	87.00	66.00	87.00

Estadística descriptiva linfocitos.

Estadígrafo	ET 1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
n	13	13	26	11	12	23
Media	54.38	73.77	64.08	55.36	52.67	53.96
Desv. estándar	21.55	10.76	19.39	26.84	17.39	21.92
Error estándar	5.98	2.98	3.80	8.09	5.02	4.57
Mediana	60.00	77.00	66.00	50.00	50.50	50.00
Mínimo	13.00	54.00	13.00	21.00	21.00	21.00
Máximo	84.00	88.00	88.00	90.00	87.00	90.00

Estadística descriptiva eosinófilos.

Estadígrafo	ET 1	ET6	ET	CP1	CP6	CP
n	13	13	26	11	12	23
Media	2.85	2.92	2.88	2.82	2.83	2.83
Desv. estándar	0.90	1.19	1.03	1.25	2.33	1.85
Error estándar	0.25	0.33	0.20	0.38	0.67	0.39
Mediana	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00
Mínimo	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00
Máximo	4.00	6.00	6.00	6.00	10.00	10.00