

Departament de Cirurgia

**UAB**

**Estudi experimental de viabilitat  
de les sutures digestives baixes  
amb adhesiu sintètic  
(cianocrilat)**

- Treball de recerca de Natàlia Guàrdia Torner
- Dirigit pel Dr. Jaume Fernández Llamazares i el

Dr. Joan Francesc Julian

- Servei de Cirurgia General i Digestiva



- Convocatòria de setembre del 2011

# Estudi experimental de viabilitat de les sutures digestives baixes amb adhesiu sintètic (cianocrilat)

Departament de Cirurgia  
Universitat Autònoma de  
Barcelona

Treball de recerca  
Convocatòria de setembre del 2011

Autor: Natàlia Guàrdia Torner  
Directors del treball: Dr. Jaume Fernández Llamazares



# ÍNDEX

1. Introducció	1
2. Revisió bibliogràfica	3
2.1 Sutures intestinals	3
2.2 Adhesiu sintètic de cianocrilat	11
3. Hipòtesi	20
4. Objectiu del treball	21
4.1 Objectiu principal	
4.2 Objectius secundaris	
5. Material i mètodes	22
5.1 Material	
5.2 Mètodes	23
6. Pla de treball	28
7. Recollida de dades	31
7.1 Dades clíniques	
7.2 Dades histològiques	33
7.3 Dades analítiques	34
8. Pressupost i finançament	35
9. Resultats inicials: Prova pilot	38
9.1 Introducció	38
9.2 Material i mètodes	38
9.3 Resultats	39
10. Discussió	40
11. Conclusions	42

12. Bibliografia	43
13. Annex: Resolució favorable del Departament de Medi Ambient	49

# 1. INTRODUCCIÓ

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

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

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

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

quirúrgiques, avaluant-se i demostrant-se bons resultats en diferents intervencions i tipus de teixits.

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

## 2. REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

### 2.1 SUTURES INTESTINALS

La sutura intestinal és una de les tècniques imprescindibles de dominar per qualsevol especialista en Cirurgia General i Digestiva, en totes les intervencions quirúrgiques que s'accedeixi a la cavitat abdominal hi ha la possibilitat de realitzar-ne una o múltiples, ja sigui per patologia de base o per iatrogènia. L'objectiu d'una sutura o una anastomosis és aconseguir el tancament hermètic entre els segments intestinals o de l'intestí amb una altra víscera. La cicatrizació correcta de las sutures assumeix un pes més destacat en la cirurgia gastrointestinal, perquè les possibles complicacions s'acompanyen de morbimortalitat greu i significativa.<sup>11</sup>

Per aconseguir una adequada sutura intestinal, que cicatritzi correctament, s'han de complir certs principis bàsics que ja va començar a descriure Travers fa més de 100 anys.<sup>11</sup> Els principis han variat poc i els podem dividir en factors sistèmics, locals i tècnics, veure apartat 2.1.1. Els estudis, tant clínics com experimentals, estan enfocats a determinar aquests factors aïlladament, intentant trobar la relació amb les complicacions.<sup>1</sup> La dehiscència de sutura s'ha utilitzat com a indicador de qualitat de la cirurgia i és motiu de múltiples estudis. La incidència global varia entre el 3.4% i el 6%, valor que es pot elevar fins al 15% en el cas particular de l'anastomosi colorectal baixa per a reconstruir una resecció anterior baixa. Un dels motius d'aquesta diferència d'incidència podria ser que el contingut intestinal és molt infecciós i que en trams més distals augmenta aquest potencial infecciós, per tant hi ha major risc com més a prop de l'anus estiguem realitzant la intervenció<sup>1</sup>. La cicatrizació de les sutures colòniques tarda més i s'acompanya de més complicacions que les sutures de la resta del tram intestinal<sup>2</sup>, la pressió intraluminal elevada i la gran quantitat de microorganismes poden explicar-ne la causa<sup>28</sup>. També hi pot influir les dificultats tècniques al treballar a la pelvis en les neoplàsies de sigma i/o recte.

A causa que no hi ha una definició universal de dehiscència de sutura, la poca definició dels seus criteris, i les sèries heterogènies dels estudis, els resultats són molt



variats i fins i tot contradictoris.<sup>41</sup> Malgrat no haver-hi consens en classificar les diferents formes de dehiscència de sutura intestinal, es pot dividir en dos grups segons la repercussió clínica. La dehiscència major té una repercussió clínica significativa, des de col·lecció perianastomòtica, a fístula i fins la peritonitis. La menor en canvi és asimptomàtica, és diagnòstica per estudis radiològics.<sup>10, 39</sup>

La “Sección de Coloproctología de la Asociación Española de Cirujanos” ha posat en marxa aquest any un registre per a conèixer la incidència real de fugues anastomòtiques en la cirurgia del càncer colorectal, incidència estimada d'entre el 2% i el 3% en cirurgia electiva al 10-15% en cirurgia d'urgències.<sup>10, 38</sup> Donat que la dehiscència de sutura és una de les complicacions més greus, podent causar una mortalitat d'entre el 12% i el 18%, es té l'objectiu de determinar els factors de risc que la produeixen (Novetat fugues). En termes absoluts, el carcinoma colorrectal és el tipus de tumor més freqüent amb una xifra de 25600 casos estimats/any en el període 1997-2000 del total de 162.000 casos de càncer/any.<sup>18</sup> El càncer és la primera causa de mort a l'estat espanyol, un 25% de totes les morts, aproximadament 90.000. Els tipus de neoplàsies que provoquen més mortalitat en el homes són el de pulmó, el colorrectal i el de pròstata, superant cada un individualment les 5.000 morts per any. En dones, són els tumors de mama i el càncer colorrectal també en segon lloc.<sup>18</sup>

## **2.1.1 Factors implicats en les complicacions de les sutures**

### 2.1.1.1 Factors sistèmics

**a) Edat:** és un dels més importants, la incidència de dehiscència en les sutures de còlon en pacients amb més de 60 anys és del 22%, podria ser secundària a múltiples causes com trastorns circulatoris, arteriosclerosi, malnutrició, etc.<sup>1</sup>

**b) Estat hemodinàmic:** les pèrdues agudes de sang afecten la cicatrizació, encara que es restauri la volèmia, la sutura perd la resistència i s'eleva el perill de dehiscència. Aquets fet s'explica perquè a l'haver d'aplicar molts de líquids per mantenir les constants vitals del pacient, sobretot les transfusions de sang, es provoca hemodilució

reduïnt la viscositat de la sang, perdent-se també les tensions d'oxigen que en condicions normals arriben als marges intestinals. Per això l'anèmia normovolèmica no afecta la cicatrització, no s'altera la viscositat sanguínia.

**c) Oxigenació i ventilació:** la hipòxia retarda l'angiogènesi i epitelització, la producció d'aquests elements indispensables és proporcional al nivell de pO<sub>2</sub>.

**d) Desnutrició:** els primers en relacionar-la van ser Localio, Chassin i Hinton el 1948.(Foster).

**e) Transtorns metabòlics:** en els pacients diabètics mal controlats s'afecta la cicatrització, perquè la hiperglucèmia mantinguda causa la disminució de la perfusió microvascular dels marges.

#### 2.1.1.2 Factors locals

**a) Trauma:** sembla estar en relació amb la perfusió tisular de la zona, el còlon és molt sensible a canvis de volum sanguini. L'exèresi de tumors grans i fixats que requereixen moltes maniobres estan relacionats a dehiscències.<sup>1</sup>

**b) Infecció:** perquè provoca destrucció del colagen.

**c) Obstrucció:** les alteracions en la correcta cicatrització poden relacionar-se amb mala perfusió, femta abundant i canvis en la flora intestinal.

**f) Tractament neoadjuvant:** la quimio i radioteràpia provoquen fibrosi i alteracions vasculars per hialinització dels petits vasos, alterant també el balanç de colagen.<sup>11</sup>

### 2.1.1.3 Factors tècnics:

**a) Vascularització:** l'èxit d'una sutura hi està directament relacionat. La qualitat de la irrigació dels marges depèn de la vascularització intrínseca. Una excessiva manipulació o una elevada tensió pot causar una dehiscència.

**b) Hemostasia:** s'ha de delimitar una possible hemorràgia de la paret intestinal de forma ràpida i precisa, no s'ha de causar isquèmia als marges de sutura.

**c) Aposició:** encarar amb precisió les capes seroses.

**d) Aproximació:** els marges a unir han d'estar a prop durant la sutura per evitar estenosi cicatritzial.

**e) Tensió:** s'ha d'evitar realitzant una correcta aproximació i aposició dels segments. És dels factors més importants sobretot en les sutures colòniques, ja que requereix més treball d'alliberació del segment adjacent per a la correcta mobilització.<sup>11</sup>

**f) Inversió de la mucosa:** s'ha comprovat que és un dels factors que afavoreixen la dehiscència. La tècnica per aconseguir-la varia, actualment la més usada és amb un pla agafant totes les capes intestinals excepte la mucosa. D'aquesta manera afecta menys la irrigació dels marges i la sutura no s'estenosa tant com amb dos plans.<sup>1,11</sup>

**g) Especialització del cirurgià i experiència:** Donada la importància que tenen aquest tipus d'intervencions i en especial la sutura, tal i com s'ha anat remarcant, per les possibles complicacions greus, es necessita una curva llarga d'aprenentatge i continuada<sup>1,5</sup> Hi ha molts estudis sobre aquest tema a la literatura i amb resultats totalment contradictoris. Alguns afirmen que l'especialització i l'experiència és el factor més important per la bona evolució de la sutura<sup>1</sup>, fins a altres publicacions que no troben diferències entre especialistes en patologia colorrectal i els que no ho són.<sup>4,6</sup>

Múltiples estudis revisats demostren que els subespecialistes en patologia colorrectal presenten millors resultats en morbi-mortalitat, Callahan et al obtenen una diferència significativa en la mortalitat  $p < 0.0001$  en colectomies. També els anys d'experiència poden disminuir la mortalitat.<sup>5</sup>

En un treball de l'Hospital de Castelló publicat recentment es compara la supervivència a 5 anys de pacients amb neoplàsia de còlon operats per un grup de subespecialistes i un segon grup de cirurgians no subespecialitzats. Al primer anàlisi hi ha bons resultats per als subespecialistes 79.3% de supervivència davant el 64.3% però a l'ajustar els resultats amb l'índex de propensió, la diferència no era significativa.<sup>4</sup> L'índex de propensió va ser descrit al 1983 per Rosenbaum i Rubin per disminuir la influència dels factors de confusió en estudis no randomitzats; aquest determina uns valors als pacients segons les possibilitats que tenen de ser intervinguts per un grup o per l'altre. Un cop ajustats els resultats amb aquest índex, l'estudi podria interpretar-se com a quasi-randomitzat.<sup>4</sup>

En contra, un altre estudi demostra diferències significatives tant valorant la supervivència als 5 anys, diferència del 15% en subespecialistes i del 5% en no subespecialitzats; a més d'altres diferències estadísticament rellevants amb el número d'adenopaties analitzades i les complicacions postoperatòries.<sup>1</sup>

**c) Material d'unió:** següent apartat 2.1.2.

### **2.1.2. Material d'unió**

#### 2.1.2.1 Sutures manuals

Donats els problemes de resistència i reabsorció del catgut, ja deixat d'utilitzar, des dels anys 60 s'estan desenvolupant sutures sintètiques absorbibles en un temps adequat, el material no ha de produir toxicitat, que es pugui moldejar en una fibra forta, però que

permeti el seu nuament, i que sigui esterilitzable sense perdre les característiques de tensió i adaptabilitat. A la dècada dels 70 es van introduir les primeres i en l'actualitat les noves i millorades sutures han anat guanyant terreny, davant les sutures no absorbibles, per la seva resistència i la reactivitat tisular baixa, podent usar en tota la intervenció sutures sintètiques absorbibles de diferents tamanys.<sup>1</sup>

Les sutures absorbibles que penetrin la mucosa intestinal poden patir una ràpida desintegració, si no atravessen fins la llum intestinal, es queda a la submucosa, es queden incloses fins que comenci el seu procés d'absorció, diferent segons el tipus de material, quan es produirà una reacció inflamatòria persistent fins que és absorbida completament.

Al realitzar una sutura intestinal l'agulla ha de ser circular des del cos fins a la punta ja que crea un orifici també circular que queda tancat amb el material de sutura i a més no provoca danys en els altres punts col·locats anteriorment.

En sutures d'una sola capa es prefereix l'ús de materials absorbibles com el Poliglactin (Vicryl®), polidioxanona (PDS®) o l'àcid Poliglycolico (Dexon®) entre d'altres.

Els punts que realitzem aguanten la tensió de la sutura aproximadament 10 dies, a partir d'aquest temps, dependrà de la formació del nou colàgen.<sup>1</sup>

### **2.1.2.2 Sutures mecàniques**

El desenvolupament de l'instrumental per realitzar sutures mecàniques comença a principis del segle dinou. Lembert i Denan per separat creen una impressionant varietat de màquines, partint d'aquestes al 1893 es fabrica la primera que va tenir èxit, el botó anastomòtic de Murphy i d'ell s'han creat aplicadors millorats per a les sutures digestives.<sup>3</sup> Al finalitzar la segona guerra mundial es va disparar la investigació d'aquests aplicadors tant al "Sovietic Institute of experimental research" de Moscou com a la poderosa indústria mèdico-quirúrgica dels Estats Units.<sup>7</sup>

Múltiples dispositius s'han estandaritzat en les últimes 2 dècades, està demostrada la seva seguretat i la reducció del temps en confeccionar la sutura però pocs estudis han demostrat que millorin significativament les complicacions postoperatòries comparant-les amb les sutures manuals<sup>1</sup>. Un altre avantatge a destacar és la facilitat per realitzar sutures en llocs de difícil accés, on la mala visibilitat i la dificultat per poder seguir el gest de passar l'agulla i l'anuat correcte pot ser molt difícil i provocar una sutura no segura. Aquests dispositius de grapat moderns, com que permeten la realització de l'anastomosi realitzant menor incisió en els segments intestinals a unir, i realitzant la sutura amb molt menys temps, disminueixen la contaminació de la cavitat peritoneal disminuint el risc d'infecció. Altres característiques són la funcionalitat, les càrregues de grapes esterilitzables que es classifiquen segons el número de línies de grapes i la distància entre elles en colors, articulacions que permeten la rotació del capçal facilitant encara més la realització de la sutura en accessos difícils i a més incorporen una fulla tallant que en haver realitzat el grapat, permet la secció del material sobrant facilitant encara més la tècnica quirúrgica.<sup>1</sup>

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

La comparació macroscòpica i microscòpica de sutures manuals i mecàniques demostra menor hemorràgia, edema i necrosis en els primers 10 dies postoperatoris en les mecàniques.

Alguns estudis amb N petites mostres millors resultats, disminució de les complicacions postoperatòries amb les sutures manuals, però una metaanàlisi, McRae 1998, que incloïa anastomosis còliques i rectals no va demostrar diferències significatives en la taxa de fuga per dehiscència de sutura. La taxa general era del 9% en les manuals i les mecàniques, amb un odds ratio lleument afavoridor per les mecàniques (0,92; 0,69 a 1,12).<sup>10</sup>

### 2.1.2.3 Novetats

Se segueixen buscant solucions per assegurar la impermeabilitat de les sutures digestives baixes com els anells intraluminals que són perforats i biodegradables, però no s'han estandaritzat, ja que estan poc desenvolupats i hi ha poca bibliografia i altres que no han mostrat bons resultats, comparant-los amb les opcions habituals, la sutura manual i la mecànica.<sup>28</sup>

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

En canvi múltiples estudis, entre ells el de Tebala i Ceriati, la sèrie de Luciano Zardo de l'Hospital de Saluzzo i de Farello de l'Hospital de Schio demostren els bons resultats de l'aplicació de cianocrilat en sutures intestinals d'alt risc, destaca la disminució de temps de sellat i el suport a la correcta curació de la ferida.<sup>13, 31 i 37</sup>

## 2.2 ADHESIU SINTÈTIC DE CIANOCRILAT

### 2.2.1 Generalitats

L'ús de substàncies adhesives quirúrgiques ha estat sempre un tema que ha despertat gran interès, tant en cirurgia oberta com en la via laparoscòpica, estimulant la recerca clínica i experimental.<sup>14</sup>

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

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

El 1949 es va sintetitzar la primera cola a base de cianocrilat, deu anys després s'inicià el seu ús en cirurgia. Poc després, alguns estudis van demostrar que els cianocrilats de cadena curta com el metil-cianocrilat, malgrat presentar un gran poder adhesiu, eren tòxics pels teixits i això en va limitar molt l'ús. Posteriorment es varen sintetitzar derivats de cadena llarga com el butil-2-cianocrilat que, conservant les característiques adhesives, disminuïa l'efecte indesitjat de la toxicitat. Hi ha moltes substàncies adhesives al mercat, però la majoria no compleixen els requisits.<sup>24</sup>

El Glubran 2 és un adhesiu sintètic d'ús quirúrgic, format a partir d'una base de cianocrilat de cadena llarga (N-butil-2-cianocrilat) modificada per la unió d'un monòmer



sintetitzat pel fabricant (Metacril-oxisulfolane). Havent superat les múltiples anàlisis, tests i proves de toxicitat sol·licitades, el Glubran 2 va ser la primera cola en ser aprovada com a dispositiu mèdico-quirúrgic de classe III (Ús quirúrgic intern i extern) seguint els requisits de la Disposició Europea 93/42/CEE.<sup>12, 15</sup>

### **2.2.2 Característiques**

Les propietats més destacades del Glubran 2 són el seu poder adhesiu i la seva capacitat hemostàtica. A més ha demostrat una marcada acció antisèptica contra els agents infecciosos més habituals en les intervencions quirúrgiques.<sup>12</sup>

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

Té densitat líquida amb aspecte transparent, lleument groc. S'usa en monodosi en vials de 0.5ml i 1ml. Necessita ser conservat entre 0° i 4° de temperatura.<sup>12, 14</sup>

El producte està preparat pel seu ús, sense requerir mesclades de components o amb altres substàncies, a més no s'ha de descongelar o escalfar. Aquests són avantatges que presenta davant de productes amb les mateixes indicacions. El mecanisme que desencadena la solidificació i la capacitat adhesiva és el contacte amb el teixit viu i l'ambient humit; per tant, no es polimeritza al vial o a la xeringa. Amb el contacte amb els líquids i teixits s'activa, com dèiem, la seva polimerització, és ràpida creant una fina pel·lícula adhesiva. Aquesta pel·lícula és elàstica i presenta una elevada resistència a la tensió, aquestes propietats garantitzen una unió sòlida dels teixits. És permeable a l'oxigen i impermeable als líquids.<sup>14</sup>

El temps de polimerització del Glubran 2, a nivell macroscòpic és equivalent a la seva solidificació, varia segons els teixits a unir, la quantitat de substància que s'usa i dels tipus de líquids: sang, sèrum, contingut intestinal... presents en el moment de l'aplicació i de la quantitat d'aquest líquids. Si s'administra correctament inicia la solidificació després d'1 o 2 segons i la reacció es completa entre els 60 i 90 segons,

moment que el producte obté la seva màxima resistència mecànica. La reacció de polimerització produeix una temperatura de 45°. <sup>12, 14, 15, 24</sup> Al completar aquest procés la pel·lícula es pot tocar i posar en contacte amb la resta de teixits i material quirúrgic sense risc d'adherències, ja que al solidificar-se perd la capacitat adhesiva. També es pot atravesar amb un agulla ja que no origina agregats cristalins.

La pel·lícula adhesiva s'elimina habitualment a través d'una degradació hidrolítica, la duració d'aquesta varia depenent del tipus de teixit adherit i de la quantitat usada, entre 30-40 dies i 6 mesos després de l'aplicació. <sup>12,15</sup>

Tot el conjunt de característiques i propietats fa que l'aplicació de la cola no afecti el procés de curació o cicatrització dels teixits. <sup>15</sup>

### 2.2.3 Mode d'aplicació quirúrgic

Es pot usar directament del vial, envasat en condicions d'esterilitat, o prèvia aspiració del contingut en una agulla amb una xeringa. Donada la baixa viscositat de la substància, quasi com aigua, permet l'us laparoscòpic amb un catèter que pot arribar a ser de 5Fr i es va aplicant amb la xeringa. Sobre el teixit es pot depositar en gotes, es recomana una gota per centímetre quadrat de teixit<sup>12,14</sup>, amb un aplicador amb la punta d'esponja que permet l'aplicació uniforme al pressionar suaument l'envàs, o de forma nebulitzada.

Abans de l'ús del Glubran 2 cal netejar els teixits a unir i protegir els teixits adjacents, sobretot si s'aplica amb forma nebulitzada. <sup>15</sup>

La forma correcta és aconseguir una fina pel·lícula adhesiva uniforme amb una mínima quantitat de producte. Un cop polimeritzat completament se'n pot aplicar una segona capa a sobre, no abans. Un excés de productes pot provocar la separació de la pel·lícula adhesiva del teixit i/o formar petits fragments que tendeixen a desenganxar-se. Es recomana doncs retirar l'excés de producte amb un material sec tipus gassa durant el primers 5 o 6 segons després d'haver-lo aplicat. Així doncs major quantitat de cola no proporciona major adhesió sinó al contrari, allarga el temps de polimerització i pot provocar una falta d'adhesió. <sup>12</sup>

## **2.2.4 Indicacions <sup>12</sup>**

Com ja s'ha introduït al punt 3.2.2 el Glubran 2 destaca per les seves accions adhesiva i hemostàtica. En l'actualitat s'utilitza en totes les especialitats quirúrgiques tant en cirurgia oberta com laparoscòpica i també té indicacions en endoscòpia digestiva, radiologia intervencionista i neuroradiologia vascular.

Les aplicacions més habituals són:

### **■ Angiologia i Cirurgia Vascular**

- Hemostàsia i reforç d'anastomosis en general, sobretot si les parets vasculars són fràgils o han estat sotmeses a una endarterectomia prèvia.
- Hemostàsia i reforç d'anastomosis de by-pass protèsics-vasals i/o vaso-vasals.
- Com hemostàtic en punts de sagnat després d'una endarterectomia carotídia amb una angioplàstia amb un pegat.
- Hemostàsia i reforç en anastomosis per a reparar un aneurisma aòrtic.
- Hemostàsia i reforç sobre les anastomosis de fistules artèrio-venoses.
- Barrera antisèptica en un focus anastomòtic en general.
- Tractament de fistules protèsico-cutànies.
- Tractament de fistules osteocutànies en monyons d'amputació.

### **■ Cardiocirurgia:**

- Consolidació de sutures arterials i vasculars en general.
- Reparació de petites laceracions epicàrdiques sense punts de sutura.
- Hemostàsia i reforç d'anastomosis de by-pass coronaris i com a adhesiu per a millorar i fixar el procés dels by-pass coronaris.
- Recobriment del teixit parenquimatós en cirurgia dels aneurismes ventriculars.
- Reforç de la sutura i adhesió del pegat en la reducció del ventricle esquerra.
- Com hemostàtic en la prevenció de les hemorràgies de les anastomosis

proximals i distals de les diseccions aòrtiques agudes.

- Com adhesiu per a pegats per reforçar diseccions aòrtiques.
- Hemostàtic en cirurgia valvular aòrtica, sobretot en aortes calcificades o amb ateromes.
- Hemostàsia i reforç de la sutura després de la reparació dels aneurismes aòrtics.
- En reintervencions, com adhesiu i hemostàtic de laceracions del ventricle causades per la reesternotomia o per adherències.

#### ■ **Cardiociurgia Pediàtrica**

- Consolidació de sutures aòrtiques i vasculars en general.
- Hemostàtic en línies de sutura entre teixits biològics i/o sintètics durant la reconstrucció de parets cardíques i vasculars.
- En reintervencions, hemostàsia en sutures i/o petites hemorràgies de zones extenses.

#### ■ **Cirurgia General**

- Adhesiu en hernioplàsties inguinals obertes o per laparoscopia.
- Hemostàsia en lesions hepàtiques.
- Hemostàsia del llit hepàtic en colecistectomies per via tradicional i laparoscòpica.
- Adhesió, reparació i hemostàsia del teixit parenquimatós en laceracions o lesions hemorràgiques del fetge, melsa, pàncrees o ronyons.
- Sellant i reforç d'anastomosis gastro-intestinals.
- Hemostàsia en anastomosis porto-cava.
- Sellat del monyó apendicular.
- Sellant en la reconstrucció del septe retrovaginal.
- Sellat d'anastomosis de les vies biliars i del conducte de Wirsung.
- Tractament de linfoarrègies axilars i inguinals.

#### ■ **Cirurgia Pediàtrica**

- Hemostàsia en seccions hepàtiques.
- Adhesió, reparació i hemostàsi del teixit parenquimatós en laceracions o lesions hemorràgiques hepàtiques, renals, pancreàtiques i esplèniques.
- Hemostàtic en el llit d'una biòpsia hepàtica per via laparoscòpica.
- Hemostàsia del llit hepàtic en colecistectomies per via oberta o laparoscòpica.
- Sellat i reforç d'anastomosis digestives després de reseccions intestinals.
- Sellat d' anastomosis en la reconstrucció de vies biliars.
- Adhesiu en el tancament per via laparoscòpica del canal peritoneo-vaginal en hèrnies inguinals congènites.
- Sellat de sutures urològiques per evitar fugues d'orina.
- Aerostàsia del teixit parenquimatós pulmonar en biòpsies laparoscòpiques.

#### ■ **Cirurgia Toràcica**

- Tancament i reforç de la sutura manual i/o mecànica en reseccions pulmonars atípiques, lobectomies, pneumectomies, resecció de bulles, reducció de volum, reseccions traqueobronquials per aconseguir aerostàsia immediata i major resistència mecànica de la sutura.
- Sellat i reforç de sutures vasculars, fins i tot en trasplants pulmonars.
- Tancament i reforç de sutures traqueals.
- Hemostàsia de vasos pleurals obliterats per adherències, tumors i masses mediastíniques.
- Sellat de fistules bronquials i broncopleurals.

#### ■ **Endoscòpia Digestiva**

- Tractament endoscòpic de fistules esofàgiques i traqueoesofàgiques, gàstriques, gastrointestinals, duodenals i pancreàtiques.
- Tractament endoscòpic d'hemorràgies per úlceres gastro-duodenals.
- Tractament endoscòpic de varius esofàgiques, gàstriques i duodenals.

#### ■ **Neurocirurgia**

- Sellant en plàsties durals cranials i espinals per prevenció de fístules osteocutànies.
- Com sellant en plàsties durals en les cavitats amb residus d'extirpació de tumors.
- Sellant en laceracions durals en les hemilaminectomies.
- Sellant en licuorrees por fractura de la base del crani.
- Tancament de la sella turca per via esfenoidal.
- Sellant de fragments ossis i osteocartilaginosos.
- Sellant dels músculs intercostals i cervicals.

### ■ Otorrinolaringologia

- Sellant de fístules licuorals en intervencions naso-paranasals de la hipòfisi.
- Sellat de fístules faringo-cutànies.
- Sellant salival en tècniques endo-orals del conducte rinofaringi.
- Sellant d'otorrees postraumàtiques o postquirúrgiques.
- Tractament de seromes, linfòrràgies laterocervicals o supraclaviculars secundaris a buidament limfàtic.
- Hemostàsia en zones cruentes de la cavitat oral i faringe.
- Hemostàsia en teixit musculars seccionat.
- Hemostàsia en monyons d'osteotomia.
- Tancament de la ferida retroauricular en timpanoplàsties.
- Sellant de fragments osseo-cartilaginosos.
- Per afavorir el manteniment de les pròtesis fonatòries traqueo-esòfagiques

### ■ Ginecologia

- Adhesiu i hemostàtic en traumatismes de coll uterí.
- Com adhesiu i hemostàtic en plàstias vaginals i perineals.
- Hemostàsia vaginal després d'histerectomia.
- Sellant i hemostàtic per sagnats d'escàs volum però en zones de grans dimensions.
- Sellant i hemostàtic en cirurgia reconstructiva.

## ■ Radiologia Intervencionista i Neuroradiologia Vascular

- Embolitzacions arterials i venoses.

## ■ Urologia

- Sellat de sutures ureterals i uretrals per evitar fugues d'orina.
- Hemostàsia durante el trasplant renal i nefrolitotomies.
- Sellant i hemostàsic en laceracions i lesions hemorràgiques renals.
- Tractament de fístules urinàries.
- Sellat i hemostàsia de les vies excretors en nefrectomies parcials.

Donat que el treball tracta de patologia digestiva quirúrgica, s'ha centrat la recerca d'articles del Glubran 2 en aquesta especialitat.

Bertlef et al han publicat un projecte experimental amb rates per desenvolupar un mètode de fàcil aplicació per laparoscopia en ulcus perforats. Col·locant un pegat de material biodegradable que es fixa amb cola sintètica Glubran 2 a la cara externa gàstrica. En la seva valoració de resultats no es recullen fugues ni altres complicacions. Donat els bons resultats s'ha iniciat un estudi randomitzat.

Per fístules, de diversos orígens des de les pancreàtiques fins les perianals. Les fístules pancreàtiques poden estar causades per traumatismes, pancreatitis agudes greus, pancreatitis cròniques o cirurgia pancreàtica. Mutignani et al publiquen una petita sèrie de 4 pacients amb fístules pancreàtiques resistents als tractaments convencionals endoscòpics, van obtenir un 75% de desaparició de la fístula 24 hores després de l'aplicació per l'orifici intern a través d'una pancreatografia evitant així una complicada cirurgia. (16)

Barillari i Basso avaluen el Glubran 2 en tractament de fístula perianal, amb una o múltiples sessions, aplicant la cola en el trajecte fistulós han aconseguit uns resultats de curació en la primera sessió del 71.4% en fístules simples com complexes, la resta de les simples van necessitar entre 2 i 3 sessions per aconseguir la desaparició de la fístula. En

les complexes la meitat van curar amb 3 sessions, 90.2% d'èxits i la resta van necessitar altres mètodes. Per tant conclouen que la cola de cianocrilat és un tractament ideal per aquest tipus de patologia ja que és segur, econòmic, repetible a més de presentar una baixa taxa de recidives i no complicacions.

Intentant reduir el temps quirúrgic, l'estada hospitalària i el dolor postoperatori Farouk va realitzar un estudi preliminar, posteriorment Helbling i Nowobilsky han realitzat estudis prospectius randomitzats comparant l'hernioplàstia sense tensió de Lichstenstein clàssica amb un grup que fixa la malla amb Gubran. Helbling obté resultats excelents en quan a la fixació de la malla, no recidives als primers 3 mesos de seguiment. Nowobilsky i el seu equip tot i presentar bons resultats, només el dolor postoperatori menor en les primeres 24 hores del grup Gubran és estadísticament significatiu. La resta de variables, la duració de la intervenció, l'estada hospitalària i la tornada a la feina demostren una tendència a obtenir millors resultats amb la cola però sense suport estadístic, el grup segueix amb l'estudi i amb el seguiment dels primers pacients durant 3 anys.<sup>24, 20</sup>

Farello amb el seu equip realitzen la reparació quirúrgica de les hèrnies per via laparoscòpica des del 1991, al 1996 al sortir al mercat la cola sintètica Gubran 2 realitzen una comparació amb el seu mètode de fixació habitual amb grapes espirals. Des de llavors han canviat la tècnica, ja que la cola no presenta complicacions com l'osteïtis o les parestèsies, a més de poder-se aplicar al conegut "triangle del dolor" límitat pels vasos del cordó i lateralment pel marge inferior del lligament inguinal.<sup>36</sup>

Com s'ha comentat a l'apartat 1.2.1.3 diferents treballs com el de Tebala i Ceriati, i sèries de Luciano Zardo de l'Hospital de Saluzzo i de Farello de l'Hospital de Schio demostren els bons resultats de l'aplicació de cianocrilat en sutures intestinals d'alt risc, destaca la disminució de temps de sellat i el suport a la correcta cicatrització de la sutura de la ferida.<sup>13, 31 i 37</sup>

### 3. HIPÒTESI



Si els adhesius sintètics poden aconseguir una unió permanent i una correcta estanqueïtat en diferents teixits, com es reflecteix en la literatura recent, la seva utilització en les sutures intestinals baixes permetrà la integritat postoperatòria del tub digestiu i la seva estanqueïtat de manera immediata.

## 4. OBJECTIU DEL TREBALL

### 4.1 OBJECTIU PRINCIPAL

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

### 4.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

- Determinar la correcta evolució dels paràmetres clínics de les sutures intestinals efectuades amb l'adhesiu sintètic de cianocrilat.
- Demostra la integritat histològica i la cicatrització progressiva de les anastomosis.
- Valorar la resposta inflamatòria postoperatòria analitzant els leucòcits i la proteïna C activada.
- Comprovar la no toxicitat de l'adhesiu histològicament.

## 5. MATERIAL I MÈTODES

### 5.1 MATERIAL

#### 5.1.1 Lloc i personal

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

#### 5.1.2 Animals d'experimentació

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

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

Donat el possible risc de complicacions postoperatòries greus que poden ocasionar patiment als animals, abans de començar el projecte definitiu es realitza una prova pilot

només amb 4 rates. Si els resultats són satisfactoris es du a terme el projecte complet amb 24 rates.

Les 28 rates són Wistar mascle amb pes inicial entre 250 i 350gr, provinents dels laboratoris Harlan. Aquestes es mantenen a l'estabulari abans citat en condicions estàndard de temperatura, ventilació i humitat controlades, amb cicles de llum de 12 hores i en gàbies conjuntes. Segons les recomanacions en experimentació animal, les rates a l'arribar a l'estabulari es mantenen un mínim de 5 dies en quarantena, sense que l'equip tingui contacte amb elles, per aclimatar-se al nou espai i als cuidadors evitant estrés a l'animal.

### **5.1.3 Quiròfan**

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

## **5.2 MÈTODES**

### **5.2.1 Grups**

Les 24 rates es divideixen aleatòriament en 2 grups segon el tipus de material de sutura. En un grup es realitza la unió únicament amb una substància adhesiva de cianocrilat, Glubran 2, que en múltiples estudis ha demostrat la seva eficàcia com a adhesiu però sobretot com a reforç. Fins ara no s'ha provat com a únic element d'unió en seccions intestinals baixes. El segon grup, el control, es realitza una sutura amb punts solts equidistants amb una sola capa que és un dels tipus de sutura no mecànica més utilitzats en l'actualitat en cirurgia colorectal.

- ◆ Grup A: Adhesiu sintètic de cianocrilat Glubran 2, envàs monodosi de 0.5ml  
Rates de la 1 a la 12
- ◆ Grup B: Punts solts de seda del 6.0 amb agulla circular.  
Rates de la 13 a la 24.

Aquests 2 grups es subdivideixen en 6 subgrups de 4 rates cada un, segons el dia de reintervenció. Es realitzen subdivisions en temps d'evolució per a poder observar l'evolució histològica de la sutura, ja que la reconstrucció o cicatrització del teixit seccionat requereix de la formació de noves cèl·lules que componguin el teixit epitelial i connectiu amb que es reparen els segments intestinals després de la fase inflamatòria i de granulació. El dia de la reintervenció, s'avalua macroscòpicament la sutura, es procedeix a la resecció del segment que la conté i es realitza l'eutanàsia de l'animal segons el protocol.

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

### **5.2.2 Mostra plasmàtica basal**

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

El volum de sang que s'extreu, tant de la mostra basal com de les extraccions durant el seguiment postoperatori, és d'1ml com a màxim per cada animal, per dia. Es necessita aquest volum perquè s'ha de repartir la mostra de sang en dos pels diferents Serveis d'Anàlisi Clíniques i a més una part d'aquestes s'ha de centrifugar perdent-ne part en el procés. Seguint la "Guidelines for Survival Bleeding of Mice and Rats" s'ha calculat

que animals d'aquest pes recuperen en 7 dies un 7.5% del seu volum de sang circulant, i en un animal de 300-350gr, 1ml de sang equival al 4- 5% del seu volum total.

Per tant la mostra inicial de sang es reparteix en un tub amb EDTA per a la realització de l'hemograma complet, precisant un mínim de 0.3-0.4ml, aquest tub s'ha de mantenir en fred i l'anàlisi s'ha de realitzar abans de les 24h per evitar la coagulació i alteració dels resultats. La resta de sang s'aboca a un tub d'Eppendorf i es centrifuga durant 10 minuts a 300 revolucions. El següent pas és aspirar el plasma sobrenedant i passar-lo a un altre tub d'Eppendorf. Les mostres es congelen i l'anàlisi es realitza amb totes les mostres alhora perquè s'utilitzen Kits específic per a cada determinació per múltiples mostres.

### **5.2.3 Intervenció quirúrgica**

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

Amb l'animal en decúbit supí i en condicions de correcta higiene de l'espai, material i del personal es realitza una laparotomia mitja de 4cm de longitud des del xifoides. Obertura per plans. Extracció de sang de la vena cava i hemostàsia amb compressió. A continuació es localitza el segment del còlon a 3cm de la vàlvula ileo-cecal, on es realitza una colotomia longitudinal d'1 cm de longitud en direcció distal. Es neteja el possible contingut intestinal i després de secar i encarar acuradament les dues cares de la colotomia s'aplica una capa superficial de Glubran 2 en el grup A; al grup B es realitzen punts solts de seda de 6.0 equidistants amb agulla circular. En el grup, A segons les instruccions de l'aplicació de l'adhesiu, s'ha de mantenir la cola sense contactar amb altres vísceres i/o material durant un mínim de 90 segons que és el temps que tarda en polimeritzar i per tant ja no s'adhereix per contacte. Per finalitzar la intervenció es realitza el tancament de la laparotomia amb una sutura contínua de seda de 3.0.

#### **5.2.4 Seguiment postoperatori**

Just després de la intervenció, l'animal es canvia i manté en una gàbia individual per diversos motius: risc de lesions en la laparotomia per altres animals, dieta hídrica el primer dia postoperatori i la seva identificació segura.

Durant tota l'evolució postoperatòria els animals es mantenen a l'estabulari, sota les mateixes condicions ambientals i d'alimentació descrites anteriorment en aquest apartat.

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

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

El procés és realitzat per un dels investigadors amb el qual els animals estan familiaritzats. Es realitza una incisió a nivell inguinal perpendicular a l'extremitat inferior, obertura per plans fins a localitzar el vas, un cop extreta la sang amb pocs segons es retira l'agulla per evitar hematomes i es manté la zona amb pressió contínua durant seixanta segons. Un cop revisada la correcta hemostàsia es tanca la incisió amb una sutura continua de seda de 3.0.

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

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

El dia de la reintervenció, variable segons els subgrups, s'inicia el procés quirúrgic amb una laparotomia iterativa, inspecció de la cavitat abdominal per a detecció de

possibles complicacions macroscòpiques i/o adherències. Extracció de l'última mostra de la vena cava i hemostàsia amb compressió. Es localitza la sutura i es resseca la peça que també inclou 1.5cm de còlon a nivell proximal i distal de la sutura, en total una resecció de 4cm. Posteriorment es realitza biòpsia hepàtica i renal per estudi de toxicitat. Per a finalitzar s'aplica l'eutanàsia mitjançant una sobredosi de pentobarbital sòdic, 200mg/Kg intraperitoneal diluïda a un màxim de 60mg/ml, per evitar la irritació que pot provocar a major concentració i usant un volum màxim de 10ml/Kg per a cada animal.



## 6. PLA DE TREBALL

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

Diàriament es controlarà l'estat clínic de les rates avaluant diferents ítems seguint el protocol de supervisió estandaritzat, veure secció 8.1 Dades clíniques. També s'observa l'inici de la realització de deposicions i alteracions en el ritme deposicional durant el postoperatori per descartar clínica oclusiva. Si en algun moment la inspecció objectiva patiment de l'animal s'aplica l'eutanàsia aquell mateix dia.

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

Al subgrup I, compost per dues rates del grup Glubran i dues de Control amb sutura amb seda (rates 1, 2, 13 i 14) se li realitza la laparotomia, extracció de sang de la vena cava, colotomia i sutura, la mateixa intervenció continua amb la resecció del segment suturat i l'eutanàsia dels animals.

El subgrup II (rates 2, 4, 15 i 16) el dia 0 es realitzen els mateixos passos fins a la sutura i posteriorment es tanca la laparotomia i es desperta la rata. Set dies després, si no hi ha complicacions, es realitza la laparotomia iterativa amb les rates sota l'efecte de l'anestèsia, s'extreu la mostra de sang central i després d'inspeccionar la cavitat abdominal i la sutura es procedeix a la resecció del segment i es realitza l'eutanàsia.

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

Taula 1. Taula esquemàtica del pla de treball

Grup	Subgrup	Rata	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 56
A	I	1	IQ+PL+RE						
		2	IQ+PL+RE						
	II	3	IQ+PL	PL+RE					
		4	IQ+PL	PL+RE					
	III	5	IQ+PL	PL	PL+RE				
		6	IQ+PL	PL	PL+RE				
	IV	7	IQ+PL		PL		PL+RE		
		8	IQ+PL		PL		PL+RE		
	V	9	IQ+PL			PL		PL+RE	
		10	IQ+PL			PL		PL+RE	
	VI	11	IQ+PL		PL		PL		PL+RE
		12	IQ+PL		PL		PL		PL+RE
B	I	13	IQ+PL+RE						
		14	IQ+PL+RE						
	II	15	IQ+PL	PL+RE					
		16	IQ+PL	PL+RE					
	III	17	IQ+PL	PL	PL+RE				
		18	IQ+PL	PL	PL+RE				
	IV	19	IQ+PL		PL		PL+RE		
		20	IQ+PL		PL		PL+RE		
	V	21	IQ+PL			PL		PL+RE	
		22	IQ+PL			PL		PL+RE	
	VI	23	IQ+PL		PL		PL		PL+RE
		24	IQ+PL		PL		PL		PL+RE

Llegenda:

- A: Grup de rates amb sutura de Glubran 2
- B: Grup de rates amb sutura amb punts solts de seda de 6.0 amb agulla espatulada
  
- I: 1 dia
- II: 7 dies
- III: 14 dies
- IV: 28 dies
- V: 42 dies
- VI: 56 dies
  
- IQ: Intervenció quirúrgica
- PL: Obtenció de plasma
- RE: Reintervenció i eutanàsia

## 7. RECOLLIDA DE DADES

### 7.1 DADES CLÍNIQUES

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

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

En els casos que el dolor/patiment sigui de severitat intermitja (valors de 5 a 7) s'aplica un segon analgèsic a l'animal, Buprenorfina a 0.05-0.1mg/Kg per via subcutània cada 12 hores fins a la millora de l'estat de l'animal i per tant dels valors. Combinant els 2 mètodes analgèsics es potencien els efectes i s'eviten dosis de l'analgèsic aplicat per via intramuscular, ja que si només s'utilitzés la Buprenorfina la posologia recomanada és cada 8h.

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

Taula 2. Protocol de supervisió

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

## 7.2 DADES HISTOLÒGIQUES

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

El segment a analitzar histològicament contindrà el centímetre de còlon ascendent amb la sutura i 1.5cm a nivell proximal i distal. En el moment de la seva extracció les peces són col·locades sobre una superfície plana i fixades a cada extrem amb una agulla per evitar retraccions a l'introduir-les amb formol al 10%. El processament i l'estudi de les mostres es du a terme per tècnics i especialistes en Anatomia Patològica de l'Hospital Germans Trias i Pujol respectivament.

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

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

Per l'estudi de la reacció inflamatòria dels teixits suturats, la correcta cicatrització amb fibrosis, neovascularització i la infiltració del greix se segueix l'Annex E de la normativa ISO 10993\_6:2007 que basada en la bibliografia dóna exemples de taules per classificar la reacció biològica local dels teixits. Les dades es recullen en forma de variables quantitatives discretes segons la quantitat de cèl·lules per camp; per exemple, el grau d'inflamació aguda s'avalua segons la quantitat de polimorfonuclears, la inflamació crònica segons el número de limfòcits. També es remarca la presència o no de denudació que és la desaparició de les glàndules de la mucosa.

## **7.3 DADES ANALÍTIQUES**

### **7.3.1 Hemograma**

La mostra basal de cada animal ens dóna els seus valors abans de cap tipus de manipulació. Igual que a les persones que s'intervenien i es realitzen sutures intestinals, es valoren durant el seguiment amb hemogrames de control periòdics i amb més freqüència si el pacient presenta algun signe o símptoma. Aquesta determinació amb múltiples paràmetres ens dóna informació de possibles hemorràgies i infeccions amb els diferents reactants de fase aguda com són els glòbuls blancs que, en l'actualitat encara són el més habitual indicador d'inflamació aguda que en posa alerta. Per aquest motiu es realitzarà una comparació entre la determinació de leucòcits progressiva de cada rata, es compararà amb l'estudi histològic per buscar coincidències entre determinacions patològiques de leucòcits i sutures amb fugues o major grau d'inflamació i es compararà els valors entre els dos grups.

### **7.3.2 Anàlisi bioquímica**

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

## 8. PRESSUPOST I FINANÇAMENT

Per a la realització del projecte experimental s'ha comptat amb la col·laboració econòmica de l'empresa GEM s.r.l a més de proporcionar l'adhesiu sintètic Glubran-2 utilitzat durant l'estudi.

El material i serveis necessaris per a dur-lo a terme són:

- ◆ 28 rates Wistar mascle
- ◆ 4 sacs de pinso Teklad de 12.5Kg
- ◆ 3 sacs d'encenall HBK sac 15Kg
- ◆ Transport
- ◆ Instrumental quirúrgic
  - 1 Tisores de Mayo
  - 1 Pinces
  - 1 Pinces
  - 4 Mosquits
  - 1 Portaagulles
- ◆ Material fungible
  - Sutures de seda
  - Sutures de vicryl
  - Xeringues
  - Agulles
  - Tubs EDTA
  - Tubs Eppendorf
  - Formol
  - Recipients per les mostres histològiques
  - Gasses
  - Sèrum
  - Guants



- Empapadors
  
- ◆ Tractament de les 24 mostres anatomo-patològiques
- ◆ Tinció amb hematoxilina- eosina de les 24 mostres
- ◆ Tinció amb tricròmic de Masson de les 24 mostres
- ◆ Tècnic del servei d'Hematologia
- ◆ Processament dels hemogrames
- ◆ Tècnic del servei de Bioquímica
- ◆ KIT RPCR-DIMENSION Siemens
- ◆ KIT per a la determinació de proteïnes totals Siemens
- ◆ KIT per a la determinació dels ions plasmàtics Siemens
- ◆ Gestions de la Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol.
- ◆ Metacam

A la taula 3 es detalla el cost de tots els materials i els serveis descrits.

Taula 3. Pressupost

	<b>Concepte</b>	<b>Unitats</b>	<b>Preu/U €</b>	<b>Subtotal</b>	<b>20% IGTP</b>	<b>Total</b>
<b>Animals</b>	Rates Wistar mascle	28	18,6	520,8		
	Caixa transport	7	18	126		
	Transport	1	91,91	91,91		
	Subtotal			794,51		
	18,00%			132,96		
				<b>870,96</b>	<b>174,2</b>	<b>1046</b>
<b>Aliment i ferratge</b>	Pinso Teklad sac 12.5Kg	4	22,13	88,52		
	Encenall HBK sac 15Kg	3	9,15	27,45		
	Transport	3	32,64	97,92		
	8% Pinso i encenall			9,27		
	18% Transport			17,62		
				<b>240,78</b>	<b>48,16</b>	<b>289</b>
<b>Fungibles</b>			<b>910</b>	<b>910</b>	<b>182</b>	<b>1092</b>
<b>Material quirúrgic</b>	Tisores	1	26,24	26,24		
	Pinces	1	7	7		
	Pinces	1	7,52	7,52		
	Mosquit	2	21,7	43,4		
	Mosquit	2	31,81	63,62		
	Portaagulles	1	119,72	119,72		
				<b>267,5</b>	<b>53,5</b>	<b>321</b>
<b>Estudi histològic</b>	Tractament mostres	24	3,5	84		
	Tinció H-E	24	4,5	108		
	Tinció de Masson	24	6	144		
				<b>336</b>	<b>67,2</b>	<b>403</b>
<b>Estudi hematològic</b>	Hemograma	80	6	480		
	Tècnic (hores)	40	20	800		
				<b>1280</b>	<b>256</b>	<b>1536</b>
<b>Estudi bioquímic</b>	Kit PCR	2	234	468		
	KIT proteïne totals	1	18.65	18.65		
	Tècnic		400	400		
				<b>886.65</b>	<b>177,33</b>	<b>1064</b>
<b>Analgèsia</b>	Metacam 1 ampolla 20ml	1	90,32	90,32	18,06	109

**5860**

## 9. RESULTATS INICIALS: PROVA PILOT

### 9.1 INTRODUCCIÓ

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

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

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

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

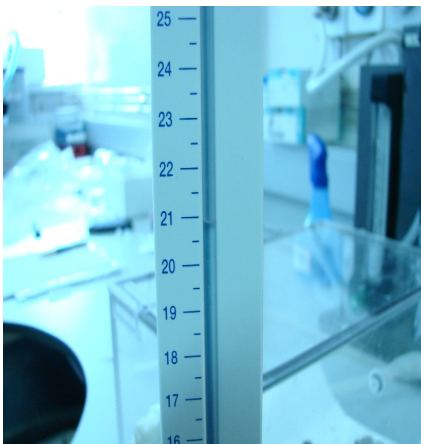
### 9.2 MATERIAL I MÈTODES

S'han usat 4 rates: A, B, C i D. Les dues primeres s'ha realitzat la sutura amb Glubran i les dues últimes amb seda de 6.0 amb la mateixa tècnica que s'ha exposat a l'apartat 6.2 3. Per augmentar el valor de la prova i donat el fet que és la primera vegada que s'usa la substància adhesiva com a material d'unió tot sol, s'ha afegit un estudi de pressions comparatiu entre els dos grups de rates. Al finalitzar la sutura s'ha provocat una oclusió distal i proximal, col·locant mosquits a ambdós extrems de la sutura. Posteriorment s'introdueix un catèter en el segment ocluí, evitant la sutura. El catèter està connectat a un equip de sèrum amb 2 connexions amb una clau de 3 passos i a un sèrum fisiològic de 500cc. Al peu d'un pal de sèrum es col·loca un manòmetre graduat en centímetres d'aigua. El punt 0 es fa coincidir a nivell abdominal de l'animal. Es gira la clau de 3 passos

fent que el sèrum ompli la columna del manòmetre fins al 0. Després es gira la clau de forma que s'obri la connexió entre el manòmetre i el catèter i es pot calcular la pressió del còlon sense contingut intestinal. Per l'altra connexió s'aplica sèrum amb una xeringa, 2cc cada vegada, i es valora l'augment de la pressió que està suportant la sutura colònica fins que s'observa una fuga.

### 9.3 RESULTATS

- La pressió inicial del còlon en les 4 rates oscil·la entre els 2 i els 3cm d'aigua.
- Les rates C i D del grup control han arribat a pressions entre 12 i 14cm d'aigua abans d'observar-se macroscòpicament fuga del sèrum entre els punts de sutura.
- Les rates A i B del grup Glubran han obtingut millors resultats, suportant pressions de 20 i 21cm d'aigua respectivament, moment en què s'observa un porus en un extrem de la zona on s'ha aplicat el Glubran, amb sortida del sèrum.



*Imatge 4. Pressió suportada per la sutura de la rata B abans de presentar fuga*

## 10. DISCUSSIÓ

Des dels inicis de la cirurgia digestiva, les complicacions de les sutures intestinals són el problema més greu amb què es troben els cirurgians, la sanitat i els pacients. Els factors de risc es coneixen i per aquesta raó continuament s'estan duent a terme investigacions experimentals i clíniques per, d'una banda buscar les causes a nivell molecular i així conèixer-les amb més detall; per l'altra banda es fa recerca de solucions per a disminuir la incidència d'aquestes complicacions: la dehiscència de sutura, fuga de contingut intestinal i fístules.

Cebala, Teriati, Tardo i Farello han usat la cola sintètica amb base de cianocrilat Glubran 2 per a reforçar anastomosis colòniques de risc obtenint bons resultats. Aquesta mateixa substància està sent usada des de fa més de 10 anys en totes les especialitats quirúrgiques i en múltiples indicacions com a adhesiu i també com a hemostàtic.

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

Al ser la primera vegada que s'usa aquesta substància amb aquesta indicació i no tenir resultats que donin seguretat previs, s'ha decidit realitzar una prova pilot amb pocs animals. La prova ha consistit en un estudi de pressions basant-nos en treballs com el de Farías-LLamas i el de Ferreira Baeza. Els resultats obtinguts permeten la realització de l'experiment complet i donen esperança d'uns bons resultats finals.

Si l'estudi demostra la viabilitat de la cola Glubran com a únic material d'unió en sutures digestives baixes, amb els resultats s'elaborarà un projecte de tesi doctoral i s'enviarà a una revista d'experimentació per donar a conèixer l'estudi i els seus resultats.

Donat que per a la realització d'aquest projecte s'ha creat un protocol d'investigació experimental, en un futur s'intentarà promoure nous estudis seguint aquesta línia de recerca i intentar l'ús d'animals més grans i afins a l'ésser humà.

## 11. CONCLUSIONS

- La dehiscència de sutura intestinal baixa és una complicació encara freqüent malgrat tots els coneixements dels quals disposem i les millores en els materials i les tècniques quirúrgiques.

- Té una gran importància, donada l'elevada freqüència de sutures intestinals requerides tant per patologia benigna com per maligna. El càncer colorectal és la neoplàsia més freqüent en números absoluts en el nostre país i el segon amb major mortalitat en ambdós sexes.

- Les possibles greus conseqüències d'una fuga de la sutura, com són la peritonitis fecaloidea o la mort del pacient, incrementen la necessitat d'investigar formes de reduir-ne la incidència.

- L'adhesiu sintètic Glubran 2 ha demostrat la seva eficàcia i seguretat com a material d'unió, en múltiples aplicacions de totes les especialitats quirúrgiques.

- En la prova pilot s'han obtingut bons resultats amb sutures intestinals baixes amb Glubran 2, fet que permet iniciar la realització del projecte exposat.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Parodi F, Idrovo M. Anastomosis y suturas gastrointestinales. En: Sánchez J, director editor. Libro Texto de Cirugía. Seclap; 2002.
2. Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis. Eur J Surg Suppl. 1991; (566):1-51.
3. Eyskens E. Viscerosynthesis: the realization of an old dream. A look at the 150-year development of surgical suture techniques. Verh K Acad Geneesk Belg. 1990;52(5):387-410; discussion 411-2.
4. Martínez-Ramos J, Escrig J, Miralles JM, Rivadulla I, Daroca JM, Salvador Sanchís JL. Influence of surgeon specialization upon the results of colon cancer surgery. Usefulness of propensity scores. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2008; 100(7): 387-392.
5. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. Surgery 2002 ;132(4):663-70; discussion 670-2
6. Bilimoria KY, Phillips JD, Rock CE, Hayman A, Prystowsky JB, Bentrem DJ. Effect of surgeon training, specialization, and experience on outcomes for cancer surgery: a systematic review of the literature. Ann Surg Oncol. 2009;16(7):1799-808.
7. Picardi N. History of mechanical sutures in digestive system surgery. Ann Ital Chir. 2002; 73(1):1-10.



8. Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Arnone E, Romeo M, Modica G. Mechanical versus manual anastomoses in colorectal surgery. Personal experience. G Chir. 2008 Nov-Dec;29(11-12):505-10.
9. Hyman N, Manchester T L, Osler T, Burns B, Cataldo P A. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis. Annals of Surgery 2007; 245(2): 254-258.
10. Choy P, Bissett I, Docherty JG, Parry BR, Merrie A. Métodos con grapas versus métodos de sutura manual para las anastomosis ileocólicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford.
11. NasirKhan M U, Abir F, Longo W, Lozol R. Anastomotic disruption alter large b bowel resection. World Journal of Gatsroenterology 2006; 12(16): 1497-1504.
12. Ficha técnica GLUBRAN 2 CE 0373. Cola quirúrgica-REF. G-NB-2
13. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippini F, Barsanti LA. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanocrylate glues for surgical use. Biomaterials 2001; 22: 59-66.
14. Esposito C. L'utilisation d'une nouvelle colle chirurgicale en chirurgie laparoscopique: quels avantages?. Le journal de Ceho-Chirurgie 1997; 23: 66-68.
15. Esposito C , Damiano R, Settimim A, De Marco M, Maglio P, Centonze A. Experience with the use of tissue adhesives in peditaric endoscopy surgery. Surgical Endoscopy 2004; 18: 290-292.


16. Mutignani M, Tringali A, Khodadadian E, Petruzzello L, Spada C, Spera G, Familiari P, Costamagna G. External pancreatic fistulas resistant to conventional endoscopic therapy: endoscopic closure with N-butyl-2-cyanocrylate (Glubran 2). *Endoscopy* 2004; 36: 738-742.
17. Bataglia G, Morbin T, Patarnello E, Carta A, Coppa F, Ancona A. Diagnostic et traitement endoscopique des varices gastriques. *Acta Endoscopica* 1999; 29 (2): 97-107
18. Estrategía en Cancer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. 2006.
19. Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension still a therapeutic challenge. *Endoscopy* 2001; 33(2): 126-139.
20. Nowobilski W, Dobosz M, Wojciechowicz T, Lucjanna Mionskowska. Lichtenstein inguinal hernioplasty using Butyl-2-cyanocrylate versus sutures. *European Surgical Research* 2004; 36: 367-370.
21. Barillari P, Basso L, Larcinese A, Gozzo P, Indinnimeo M. Cyanocrylate in the treatment of ano-rectal fistulas. *International Journal Colorectal Disease* 2006.
22. Bertleff MJOE, Liem RSB, Bartels HL, Robinson PH, Van der Weff JFA, Bonjer HJ, Lange JF. The "stamp method": a new treatment for perforated peptic ulcer? *Surgical Endoscopy* 2006; 20: 791-793.
23. Helbling C, Schlumpf R. Sturless Lichtenstein: First results of a prospective randomised clinical trial. *Hernia* 2003; 7: 80-84.

24. Rotondano G, Viola M, Orsini L, Cipolletta F, Bianco MA, Garofano ML, Cipolletta L. Uncommon cause of early postoperative colonic fistula successfully treated with endoscopic acrylate glue injection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67 (1) 183-186.
25. Stumpf M, Junge K, Rosch R, Krones C, Klinge U, Schumpelick V. Suture-free small bowel anastomosis using collagen fleece covers with fibrin glue in pigs. *Journal of Investigative Surgery* 2009; 22: 138-147.
26. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, Betsis D. Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study. *Tech Coloproctol* 2002; 6: 143-146.
27. Sweeney T, Rayan S, Warren H, Rattner D. Intestinal anastomoses detected with a photopolymerized hydrogel. *Surgery* 2002; 131(2): 185-189.
28. Farías OA, Orozco A, Portilla E, Leal CA, Ruiz IE, González A. Presión de estallamiento en anastomosis de colon normal e isquémico en ratas, con adhesivos tisulares biológicos y sintéticos. *Cirugía y Cirujanos* 2005; 73(1): 31-42.
29. Martens WC, Hendriks TH. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991; 32: 1482-1487.
30. Tebala GD, Ceriati F, Ceriati E, Vecchioli A, Nori S. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in high-risk intestinal anastomoses. *Surgery Today* 1995; 25(12): 1069-1072.

31. Elemen L, Sarimurat N, Ayik B, Aydin S, Uzun H. Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative?. *J Invest Surg* 2001; 14(1): 9-13.
32. Weiss M, Haj M. Gastrointestinal anastomosis with histoacryl glue in rats. *Dis Coloi Rectum* 1976; (3): 245-9.
33. Gennaro AR, Moreira CA. Nosuture colonic anastomosis. *Tech Coloproctol* 2002; 6(3): 143-6.
34. Tebala GD, Ceriati F, Miani N, Nori S, Piantelli M, Ceriati E, Cotroneo A. Polymeric glues in intestinal surgery.
36. Farello GA, Cerofolini A, Bergamaschi G, Rebonato A, Chiappetta A, Ferrai C, Baldassarre G. Reparation of inguinal hernia trough laparoscopy with a sole preperitoneal patch.
37. Farello FA. Use of the biological glue GLUBRAN in Surgery. *UISSN* 4.
38. Huseyin AK, Omer FE, Namik O, Nurper OF. Effect of N-butyl-2-cyanoacrylate on hih-risk colonic anastomoses.
39. Veen EJ, Steenbruggen J, Roukema JA. Classifying Surgical Complications. *Archives Surgery* 2005; 140: 1078-1084.
40. Callahan M, Christos P, Gold H, Mushlin A, Daly J. Influence of Surgical Subspecialty Training on In-Hospital Mortality for Gastrectomy and Colectomy Patients.

41. Bannura G, Cumsille M, Barrera A. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: análisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. Revista Chilnea de Cirugía. 2006: 58; 341-346.

## 13. ANNEX: Resolució favorable del Departament de Medi Ambient

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

 Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Medi Ambient i Habitatge  
Registre de sortida 0152S

015412 30.09.2010 09:33

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


Assumpte: notificació resolucions experimentació animal.

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

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


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

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

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

Jordi Ruiz Olmo

Barcelona, 23 de setembre de 2010

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

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

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

**Núm. ordre DMAH: 5335**

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

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

Barcelona, 22 de setembre de 2010

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

Jordi Ruiz Olmo

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





