

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Basados en

El Reglamento de Graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Capítulo VI, Art. 46

**“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la
Universidad para fines de divulgación”**

Publicado bajo la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



Se permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra siempre que se especifique el autor y el nombre de la publicación y sin objetivos comerciales, y también se permite crear obras derivadas, siempre que sean distribuidas bajo esta misma licencia

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD “DR. JOSE MATIAS DELGADO”
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ
ESCUELA DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**“USO DE CIANOACRILATO PARA EL MANEJO DE
LESIÓN HEPÁTICA TRAUMÁTICA EN UN
MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS”**

ALUMNOS:

Br. RODRIGO JAVIER LARREYNAGA GONZALEZ
Br. CARLOS RODRIGO MOLINA MENDOZA

ASESOR:

Dr. FRANCISCO SANSIVIRINI VALLE MD. PhD.

ENERO 2010

Tabla de contenido

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	3
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS.....	9
HIPÓTESIS.....	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	11
MARCO TEÓRICO	12
ANATOMÍA:	12
HISTOLOGÍA.....	15
REGENERACIÓN HEPÁTICA	19
TRAUMA HEPÁTICO.....	20
CIANOACRILATO	31
SOBRE EL MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS	35
METODOLOGIA.....	38
MÉTODOS Y TÉCNICA	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
CRONOGRAMA.....	50
MATERIALES Y PRESUPUESTO	51
RESULTADOS	53
FOTOGRAFÍAS.....	58
GRÁFICOS	66
DISCUSIÓN.....	75
CONCLUSIONES:	80
RECOMENDACIONES:.....	83
BIBLIOGRAFÍA.....	84

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El hígado es uno de los órganos más frecuentemente lesionados en el trauma cerrado del abdomen, además de encontrarse igualmente en riesgo de trauma secundario a heridas penetrantes de abdomen con armas de fuego e instrumentos cortantes¹. En Estados Unidos se estima que hasta un 5% de los pacientes que consultan a los servicios de traumatología presentan algún grado de lesión hepática². Estos datos reflejan una temática importante al momento de planificar el abordaje del paciente con trauma abdominal atendido en las unidades de emergencia de los diferentes servicios de cirugía.

El trauma hepático reviste particular importancia al analizar su morbi-mortalidad asociada. Se estima que tiene una tasa de mortalidad que varía entre el 50 y 100% en el caso de las lesiones complejas o de alto grado³. Muchos estudios han sido capaces de establecer que hasta un 54 % de las muertes son producto de exsanguinación secundaria a hemorragia no controlable^{3,4}. Es por este motivo que se vuelve crítico el manejo y control de la hemorragia dentro del manejo integral del trauma hepático.

En la actualidad, se considera el empaquetamiento hepático con compresas el método más ampliamente usado para el control de la hemorragia post traumática; sin embargo, en algunos casos esto puede no ser suficiente y requerir maniobras invasivas, incluida la resección segmentaria¹. El manejo conservador y el empaquetamiento hepático constituyen el manejo de elección en las lesiones leves, teniendo que recurrir al control hemostático y sutura del tejido en lesiones moderadas con hemorragia intra parenquimatosa, y a la resección del tejido desvitalizado en lesiones severas⁴. En todo

caso, el control de la hemorragia continua siendo un reto importante en el manejo de estos pacientes, y el uso de técnicas operatorias invasivas ha probado ser muy útil, pero trayendo consigo una alta tasa de morbi-mortalidad asociada^{4,5}.

Partiendo de este punto, diferentes investigadores han tratado de buscar formas alternativas de controlar la hemorragia en el trauma hepático. Conociendo el principio que el hígado es un órgano parenquimatoso, se sabe que el control hemostático con suturas se hace sumamente complicado^{6,7}. Es por este motivo que se ha buscado cumplir dicho objetivo a través de técnicas que incluyen la electrocoagulación, el uso de mallas de material absorbible, y los agentes hemostáticos tópicos tales como los sellantes a base de fibrina obteniendo los resultados más prometedores en modelos animales con estos últimos⁷.

Teniendo un costo relativamente bajo, y una variedad importante de aplicaciones en cirugía, el cianoacrilato se ha venido utilizando desde hace más de 30 años, obteniendo buenos resultados en función de hemostasia y cierre de heridas⁸. Así pues, sus resultados se han comparado al de aquellos de los pegamentos biológicos a base de fibrina. En la literatura se encuentran únicamente dos estudios en la historia reciente donde sus autores han empleado el cianoacrilato como herramienta para el manejo de la lesión hepática. En el primero, sus autores concluyen un efecto hemostático similar entre el cianoacrilato y los pegamentos de fibrina³⁸, y en el segundo promueven el uso de una mezcla de pegamento biológico a base fibrina, combinado con cianoacrilato para el manejo del trauma hepático, obteniendo resultado de hemostasia bastante prometedores⁹. Tomando en cuenta los conocimientos teóricos relacionados al tema y el futuro previsible en este campo para los agentes hemostáticos locales, se elabora la siguiente pregunta científica:

¿Es posible utilizar cianoacrilato en el manejo del trauma hepático para obtener un mejor grado de hemostasia y cicatrización del tejido en comparación al obtenido con sutura y reparo primario en un modelo experimental en conejos?

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

En esta investigación se utilizó como base teórica el conocimiento que se tiene acerca del cianoacrilato como agente hemostático local, apoyándonos además en lo descrito por Fontes *et. al*⁸⁸ y Tang *et.al*⁹ durante su uso en el manejo de lesión hepática en modelos experimentales en animales. En el presente trabajo se utilizó cianoacrilato en el manejo de la lesión hepática en un modelo experimental en conejos, comparando ventajas y desventajas en relación al manejo de la misma con sutura catgut crómico 3/0 (hepatorrafia).

Se llevó a cabo en conejos adultos, bajo procedimientos quirúrgicos y de anestesia ya estandarizados, siguiendo los lineamientos éticos respectivos relacionados al trabajo con animales de experimentación. Con el objeto de comparar los resultados obtenidos en ambos grupos se utilizarán una serie de criterios clínicos, anatómicos e histológicos. Para esto se utilizaron parámetros previamente establecidos por el grupo investigador y que se detallan más adelante. Dichas variables fueron evaluadas en un total de 30 sujetos de experimentación, distribuidos en dos grupos de 15, cada uno de los cuales fue sometido a una de las dos técnicas antes mencionadas para el manejo de la lesión hepática. Esta evaluación se llevó a cabo ocho semanas después de la primera intervención quirúrgica. En el diseño metodológico del estudio se consideraron las limitaciones tecnológicas en nuestro medio.

El objetivo final de este estudio es proveer evidencia con base experimental de las ventajas que podría tener el uso de cianoacrilato en el manejo de la lesión hepática, promoviendo así estudios más exhaustivos en aras de implementar su uso clínico en humanos más adelante.

JUSTIFICACIÓN

Partiendo de la alta frecuencia de la lesión hepática en materia de trauma abdominal, la búsqueda de un algoritmo de manejo se vuelve indispensable para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas. En materia de mortalidad, es ampliamente conocido que estará determinada por un adecuado control de la hemorragia secundaria al trauma, haciendo de la hemostasia uno de los puntos críticos de este manejo^{3,4}. De aquí surge el dilema sobre cuál debe ser el manejo adecuado para conseguir hemostasia en este tipo de traumas.

En los últimos años se han realizado muchos ensayos en animales de experimentación empleando adhesivos biológicos a base de fibrina con propósitos de hemostasia al momento del trauma^{7,10,11}. Los resultados obtenidos por esos estudios demuestran que los adhesivos podrían ser considerados más adelante como una herramienta para conseguir una adecuada hemostasia, y abren la puerta no solo a seguir investigando sus efectos, sino también a la realización de ensayos con adhesivos sintéticos en busca del mismo propósito.

El cianoacrilato es el adhesivo sintético que ha sido usado más ampliamente y con muy buenos resultados en cirugía general y diferentes subespecialidades^{12,13}, como se detalla más adelante en el Cuadro 3 del Marco Teórico. Esto le convierte en una alternativa ideal a ser considerada a través de ensayos experimentales para el manejo de la lesión hepática. A pesar de esto, una extensa revisión bibliográfica permitió encontrar únicamente dos estudios que emplean el cianoacrilato con estos propósitos, el primero de ellos como mono terapia, y el segundo en combinación con un pegamento biológico a base de fibrina, presentando resultados muy prometedores en materia de control hemostático^{9, 38}.

Considerando todo lo anteriormente mencionado, este estudio pretende demostrar el efecto final que tendría el cianoacrilato tanto en materia de hemostasia, como para el manejo integral de la lesión hepática, logrando de esta forma proporcionar una alternativa innovadora de tratamiento, que podría servir como fundamento de investigaciones futuras para el manejo de una condición que no solamente es común en las salas de emergencia de los servicios de cirugía, sino que también es responsable de un número considerable de muertes.

OBJETIVOS

General:

Comparar los resultados anatómicos e histológicos del uso de cianoacrilato en el manejo de la lesión hepática versus los resultados obtenidos con sutura y reparo primario en un modelo experimental con conejos

Específicos:

1. Medir el tiempo de hemostasia del tejido hepático previamente lesionado inmediatamente posterior a la administración de cianoacrilato.
2. Identificar la respuesta celular y de cicatrización del tejido hepático ocho semanas posteriores a la administración de cianoacrilato a través de estudios histopatológicos del tejido.
3. Determinar si existen ventajas al utilizar cianoacrilato en el manejo de lesión hepática en comparación con la técnica de sutura y reparo primario.

HIPÓTESIS

El cianoacrilato tiene mejor resultado que la sutura con material absorbible en cuanto al tiempo de hemostasia, proceso de cicatrización y apareamiento de complicaciones postoperatorias de la lesión hepática en un modelo experimental en conejos.

Hipótesis Estadísticas:

Ho: No existe diferencia entre el manejo con cianoacrilato y la sutura con material absorbible en el tiempo de hemostasia, proceso de cicatrización y apareamiento de complicaciones postoperatorias de la lesión hepática en un modelo experimental en conejos.

Hi: Existe diferencia entre el manejo con cianoacrilato y la sutura con material absorbible en el tiempo de hemostasia, proceso de cicatrización y apareamiento de complicaciones postoperatorias de la lesión hepática en un modelo experimental en conejos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los conejos adultos sujetos a experimentación fueron tratados según las normas éticas establecidas por el Animal Welfare Act^{14,15}, por lo tanto se les evitó cualquier dolor o sufrimiento innecesario, utilizando los anestésicos y analgésicos necesarios¹⁴⁻¹⁷.

Además, se les administró dosis profiláctica de antibiótico intramuscular para evitar infecciones en el sitio operatorio que alterasen el resultado de la investigación y que expusieran a complicaciones al animal.

Todos los sujetos de experimentación tuvieron disponible condiciones estables (alimentación y cobijo) antes y durante el estudio, en jaulas acondicionadas para dicho propósito. Por efectos de la metodología de este trabajo, los animales de experimentación no fueron sacrificados al finalizar esta investigación.

MARCO TEÓRICO

ANATOMÍA:

El hígado es el órgano sólido más grande del cuerpo humano, de forma ovoide, pesa alrededor de 1500g, el cual aumenta 400g por la sangre contenida en él. Su eje transversal es el mayor y mide aproximadamente 28cm, su eje antero posterior mide 20cm y su eje vertical, aproximadamente 8cm (**figura 1**). Su coloración es rojo pardo y su consistencia friable y blanda, por lo que se lesiona fácilmente con cualquier traumatismo y lo hace difícil de reparar. Básicamente, consiste en una masa continua de células, dividida en forma incompleta por separaciones de tejido conectivo¹⁹. Dentro de esta masa continua, las subdivisiones de los conductos biliares y de los vasos hepáticos tienen numerosas conexiones. El hígado está situado en el cuadrante superior derecho del abdomen, debajo del diafragma. Su posición es mantenida por las siguientes estructuras: Vena cava inferior, ligamento redondo del hígado y repliegues peritoneales¹⁹.

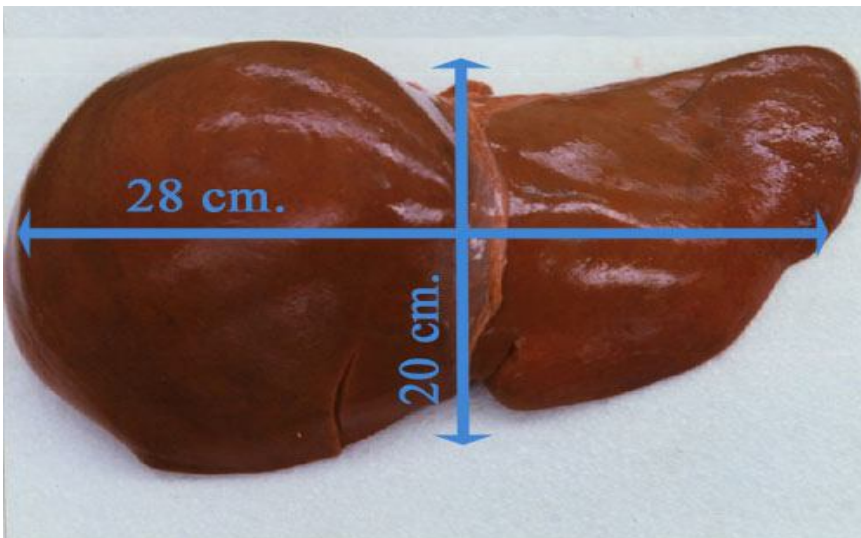


Figura 1. Muestra el color, consistencia y dimensiones de un hígado post mortem.

A pesar de la estructura monolítica del hígado, arbitrariamente se le considera compuesto por lóbulos. De esta forma, consta de dos lóbulos principales, el derecho y el izquierdo que están divididos por el Ligamento Falsiforme, comprendiendo el lóbulo derecho cinco sextos y el lóbulo izquierdo un sexto de la masa hepática total^{19,20} **(figura 2)**. Por sus dimensiones, el lóbulo derecho se convierte además en la porción más accesible al momento de la cirugía abdominal por vía de laparotomía y para la toma de biopsias hepáticas en sus diferentes modalidades^{20,21}. Se puede comprender el hecho de que por representar la mayor parte de la masa hepática total, el lóbulo derecho sea el principal afectado en todo tipo de traumatismo hepático³⁴.



Figura 2. Demuestra la subdivisión anatómica del hígado en lóbulos, observándose claramente como la superficie del lóbulo derecho es mayor a la del izquierdo.

El hígado es uno de los dos órganos, junto con los pulmones, que recibe aporte sanguíneo por dos vías. Recibe la mayor parte (85%) por la vena porta, que drena casi toda la sangre del intestino. Esto asegura que todos los nutrientes absorbidos vayan directamente al hígado, donde pueden ser almacenados para su utilización cuando sea necesario²¹. Recibe el 15% restante de las arterias hepáticas. Este segundo suministro de

sangre también es importante porque la sangre arterial está muy oxigenada, a diferencia de la sangre venosa que llega a través de la vena porta²¹.

Tomando como referencia sus principales afluentes vasculares, y buscando una descripción topográfica de mayor utilidad quirúrgica, el hígado puede ser dividido en segmentos (**figura 3**), los cuales se definen como las regiones servidas por una subdivisión de la vena porta, la arteria hepática y el conducto hepático común, que viajan juntos a través de toda la masa hepática. En el hígado izquierdo se encuentran los segmentos hepáticos I, II, III y IV; en el hígado derecho los segmentos hepáticos V, VI, VII y VIII. La rama derecha de la vena porta irriga el hígado derecho; presenta dos ramas, la anterior para los segmentos hepáticos V y VIII, y la posterior para los segmentos hepáticos VI y VII. La vena porta izquierda irriga el hígado izquierdo^{19,22}.

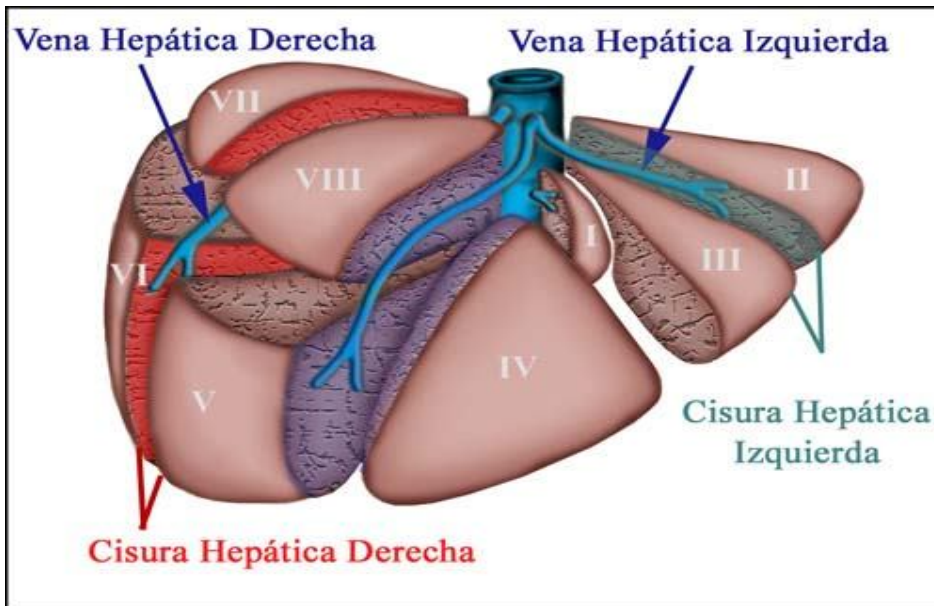


Figura 3. Muestra la subdivisión de los lóbulos hepáticos en segmentos.

HISTOLOGÍA

El tejido hepático es un tejido estable. Presenta una gran capacidad de regeneración en respuesta a estímulos externos, como lesiones o tumores. Sin embargo, las lesiones crónicas como el alcoholismo y las infecciones hepáticas implican una pérdida constante y prolongada del parénquima, sin la proliferación compensatoria necesaria²³. El parénquima hepático está formado por las siguientes estructuras:

- Los hepatocitos: constituyen alrededor del 80 por ciento de la población celular del tejido hepático. Son células poliédricas con hasta cuatro núcleos esféricos poliploides y un nucléolo prominente. Presentan el citoplasma acidófilo con cuerpos basófilos, y son muy ricos en organelos. Además, en su citoplasma contienen inclusiones de glucógeno y grasa. La membrana plasmática de los hepatocitos presenta un dominio sinusoidal con microvellosidades que mira hacia el espacio de Disse y un dominio lateral que mira hacia el hepatocito vecino. Las membranas plasmáticas de dos hepatocitos contiguos delimitan un canalículo donde será secretada la bilis. Dentro de las principales funciones del hepatocito podemos mencionar: la síntesis de proteínas, el metabolismo de los carbohidratos, la formación de bilis, el catabolismo de fármacos y tóxicos y el metabolismo de lípidos y purinas, además de la gluconeogénesis.^{23,24} **(figura 4)**

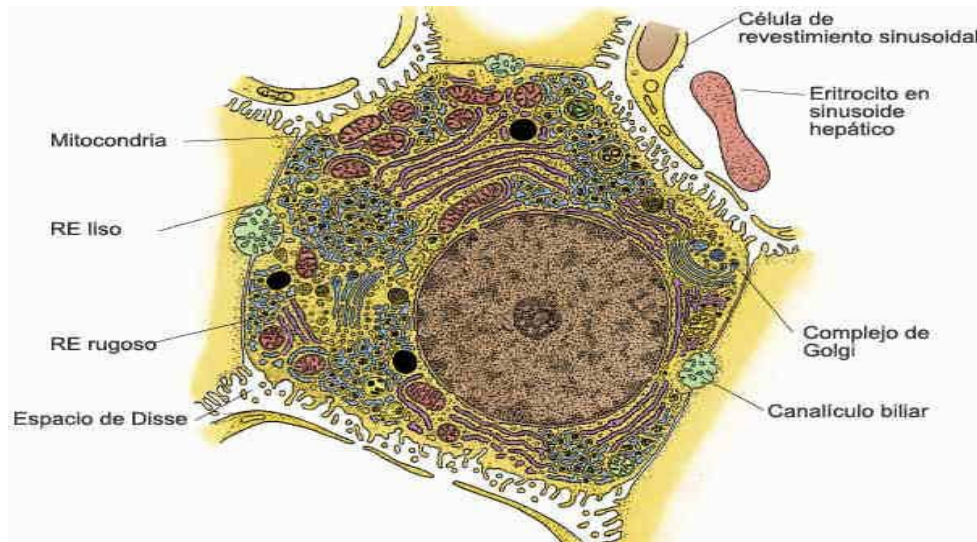


Figura 4. Estructura microscópica del hepatocito con sus principales organelos.

El hepatocito consta de dos tipos de enzimas denominadas transaminasas, importantes para su funcionamiento y como marcadores de daño celular. Las transaminasas son enzimas que catalizan la transferencia reversible de un grupo amino entre un aminoácido y un cetoácido. Esta función es esencial para la producción de los aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas en el hígado. La *aspartato aminotransferasa* (AST) se localiza sobre todo en la mitocondria del hepatocito y está presente en otros órganos además del hígado. Por el contrario, la *alanina aminotransferasa* (ALT) se localiza fundamentalmente a nivel citosólico en el hepatocito, lo que explica su mayor especificidad.

Ambas están presentes en suero en concentraciones inferiores a 30-40 UI/l. La elevación plasmática de las transaminasas es un indicador sensible de daño hepatocelular, aunque no específico.²⁶

- Lobulillos hepáticos: son subunidades irregularmente hexagonales formadas por láminas fenestradas de hepatocitos que se disponen en forma radiada en torno a

una vena central o vena centrolobulillar, ubicada en el centro del lobulillo^{23,24}.

(figura 5)

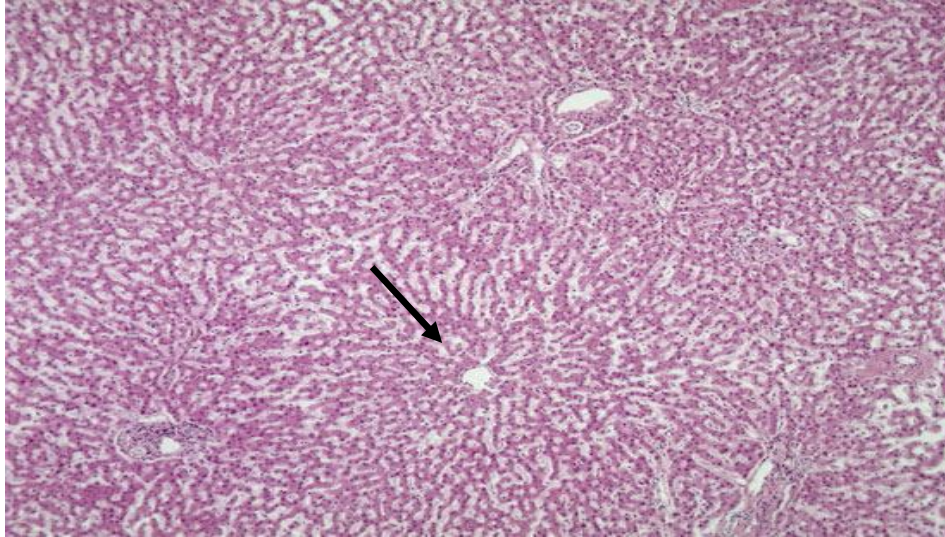


Figura 5. La imagen muestra múltiples láminas de hepatocitos dispuestos alrededor de una vena central como la que se ha señalado con la flecha.

- Espacios porta o tríadas: son áreas triangulares situadas en los ángulos de los lobulillos hepáticos, constituidas por un estroma conjuntivo laxo; contienen en su interior una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, un capilar linfático y un conducto biliar; la bilis producida por los hepatocitos se vierte en una red de canalículos dentro de las láminas de hepatocitos y fluye, en forma centrípeta al lobulillo, hacia los conductos biliares de los espacios porta^{23,24}. **(figura 6)**

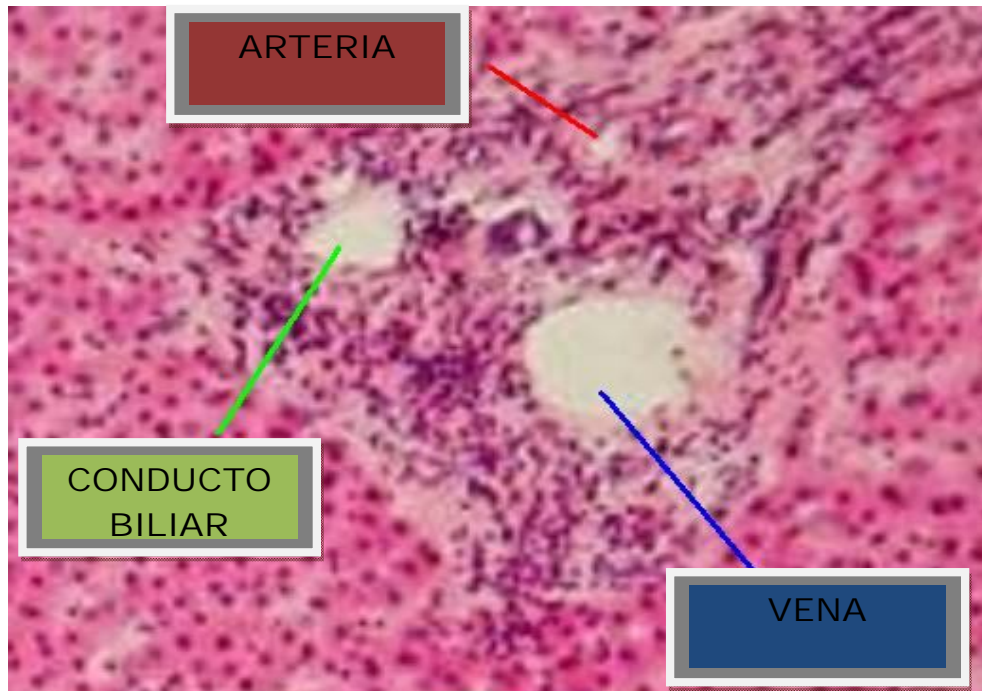


Figura 6. Se observa el espacio porta con sus tres estructuras principales señaladas.

- Sinusoides hepáticos: son capilares que se disponen entre las láminas de hepatocitos y donde confluyen, desde la periferia de los lobulillos, las ramas de la arteria hepática y de la vena porta; la sangre fluye desde las tríadas hasta la vena central, circulando en forma centrípeta; la pared de los sinusoides está formada por una capa discontinua de células endoteliales fenestradas, que carecen de membrana basal. En los sinusoides confluyen la circulación hepática y porta. Éstos drenan su contenido a la vena hepática central, de ésta a las venas hepáticas derecha e izquierda, y finalmente a la vena cava inferior.^{23,24}
- Espacio de Dissé: es un estrecho espacio perisinusoidal que se encuentra entre la pared de los sinusoides y las láminas de hepatocitos, ocupado por una red de fibras reticulares y plasma sanguíneo que baña libremente la superficie de los hepatocitos. En el espacio de Dissé se produce el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma donde se forma la abundante linfa hepática. En este

espacio también se encuentran células almacenadoras de grasa y las células de Ito, de forma estrellada y con una función aún poco conocida.^{23,24}

- Células de Kupffer: son macrófagos fijos pertenecientes al sistema fagocítico mononuclear, que se encuentran adheridos al endotelio y que emiten sus prolongaciones hacia el espacio de Disse. Su función es fagocitar eritrocitos envejecidos y otros antígenos. Además actúan como células presentadoras de antígeno.^{23,24}
- Células Estrelladas o de Ito: Son perisinusoidales y constituyen un tercio de células no parenquimatosas del hígado. Almacenan la Vitamina A y no son proliferativas en el hígado normal. Bajo el efecto de estímulos, como el TGF- β que es secretado por la célula de Kupffer activada o de radicales del oxígeno producidos por los hepatocitos dañados, son mediadores importantes del proceso de fibrosis y cicatrización hepática.^{23,24}

REGENERACIÓN HEPÁTICA

Las resecciones hepáticas grandes, de hasta un 75% pueden ser realizadas, basándose en el principio de que el tejido remanente no está funcionalmente comprometido²⁵. A pesar de eso, sin importar la extensión de la lesión; la regeneración hepática siempre será una respuesta normal ante cualquier grado de injuria. El mecanismo exacto no es conocido; sin embargo, se considera que el factor de crecimiento de los hepatocitos es el máximo potenciador de mitosis que estimula la regeneración hepática. Sin embargo, otras citoquinas y factores de crecimiento han sido asociadas al proceso de regeneración²⁵. En el caso de un trauma, cuando hay una lesión en la membrana adyacente o células de Kupffer, las células estrelladas o de Ito son activadas y empiezan a proliferar en respuesta al daño. Se desprenden de su vitamina A y básicamente se reconstituyen y empiezan a

producir material fibroso o tejido cicatricial. Este tejido suele tener una menor o nula capacidad funcional en relación al tejido hepático normal.^{24,25}

Estos fundamentos sirven para comprender el proceso de regeneración secundario a un trauma y para respaldar medidas tan radicales como la hepatectomía parcial dentro de los algoritmos de manejo del trauma hepático grave.

FISIOLOGÍA HEPÁTICA

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo y una víscera fundamental que interviene en gran variedad de procesos llevando a cabo las siguientes funciones²⁶:

- Funciones vasculares: incluyendo la formación de linfa, almacenamiento y filtración de la sangre.
- Funciones metabólicas y de almacenamiento de carbohidratos, lípidos, proteínas y bilirrubina.
- Funciones secretoras y excretoras, en especial la producción de bilis.
- Otras como el catabolismo de sustancias hormonales, el almacenamiento de vitaminas y metales y funciones inmunológicas.

TRAUMA HEPÁTICO

El hígado es la víscera sólida intraabdominal más comúnmente lesionada en el trauma después del bazo². Por su tamaño, este órgano ocupa la mayor parte del cuadrante superior derecho del abdomen; y únicamente se encuentra protegido por la parte baja de la caja torácica^{3,4}. Las lesiones del hígado son principalmente debidas a desaceleración, trauma contuso y trauma penetrante. Los proyectiles de alta velocidad y los accidentes de tráfico causan fragmentación del parénquima hepático con laceración de los vasos y

hemorragia intraperitoneal masiva. Las heridas penetrantes tales como las heridas por instrumento corto punzante y proyectil de arma de fuego de baja velocidad causan sangrado sin desvitalización importante del parénquima hepático.^{27,28}

En general el trauma hepático puede clasificarse en dos grandes categorías, trauma cerrado y abierto^{2,3}. El trauma cerrado puede producir hematoma intrahepático o fracturas del órgano, mientras el trauma penetrante comúnmente produce laceraciones; en ambas situaciones puede haber desgarró, laceraciones o avulsiones vasculares. Es con base en estos cuatro tipos de lesiones que se establece la gradación y clasificación del trauma del hígado.³⁵

A continuación se presenta la clasificación propuesta y aceptada para el trauma hepático en 2002 por la American Association for Surgery of Trauma³⁵:

Cuadro 1.

GRADOS	DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN
I. HEMATOMA O LACERACIÓN	Subcapsular <10 % área de superficie. Ó Desgarro capsular, no hemorrágico, <1cm de profundidad parenquimatosa.
II. HEMATOMA O LACERACIÓN	Subcapsular, no en expansión, 10-50% del área de superficie: intraparenquimatoso, no en expansión, <10 cm diámetro. Ó Desgarro capsular, hemorragia activa; 1-3 cm profundidad parenquimatosa, <10 cm de extensión.
III. HEMATOMA O LACERACIÓN	Subcapsular, > 50% de área o en expansión; hematoma subcapsular roto con hemorragia activa; hematoma intraparenquimatoso >10 cm o en expansión.>3 cm de profundidad parenquimatosa.
IV. HEMATOMA O LACERACIÓN	Hematoma intraparenquimatoso roto con hemorragia activa. Rotura parenquimatosa que compromete 25-75% de lóbulo hepático o 1 a 3 segmentos en un solo lobulo.

V. LACERACIÓN VASCULAR	Disrupción del parenquima comprometiendo 75% del lóbulo hepático o más de 3 segmentos en lóbulo simple. Lesiones venosas yuxtahepáticas.
VI. LESIÓN VASCULAR	Avulsión hepática.

La gravedad de las lesiones oscila entre las mínimas (Grados I y II), que representan la gran mayoría, y las muy complejas (Grados III-VI).³⁵

El primer objetivo del manejo de las lesiones abdominales severas es el de preservar la vida del paciente. En el caso del trauma hepático solo un 10 a 30% representan lesiones complejas o severas. De estos datos, se considera que hasta un 54% de las muertes son producto de una exsanguinación secundaria a una hemorragia no controlable^{3,4}. Es por este motivo que se vuelve crítico el manejo y control de la hemorragia, dentro del manejo integral del trauma hepático.

En su monografía J. Hogarth Pringle, en 1908 ya intentaba buscar una solución para este problema, y demostró la posibilidad de detener la hemorragia de hígado presionando el hilio hepático entre el pulgar y el índice del cirujano; desafortunadamente, ninguno de los pacientes de Pringle sobrevivió, aunque más adelante se reproduciría este antiguo principio para fundamentar una maniobra terapéutica muy importante actualmente en el abordaje del trauma hepático²⁷. En 1977, Flint establece que las características estructurales y la consistencia del tejido hepático hacen poco probable obtener una hemostasia adecuada después de sufrir una disrupción del parénquima²⁷. Este principio ayuda a comprender el porqué la dificultad del uso de suturas como primera elección para el control hemostático.

El trauma hepático constituye un gran espectro de lesiones, la reparación depende de la localización anatómica y el mecanismo de lesión. La reanimación inicial debe enfocarse a mantener permeable la vía aérea, resucitación con líquidos, soporte ventilatorio y circulatorio además de control del sangrado. El principal problema es decidir si el paciente con lesión hepática amerita manejo quirúrgico; se ha referido que pacientes hemodinámicamente inestables, con alteraciones neurológicas o a los cuales se les ha transfundido 3 litros de líquidos intravenosos sin que se haya podido revertir el estado de choque, ameritan manejo quirúrgico.^{28,29}

El empaquetamiento o taponamiento hepático constituye uno de los mayores avances en el manejo del trauma masivo hepático. La técnica básica de control de daños es el empaquetamiento hepático, excepto en sangrado arterial mayor. En lesiones complejas, donde existe una hemorragia importante, este procedimiento puede salvar la vida antes de la reparación definitiva, que se efectuará una vez que se mejoraron las condiciones del paciente.³⁰ Si el cirujano, al abrir el abdomen encuentra un sangrado masivo, está indicado el empaquetamiento temporal seguido de un tiempo de resucitación. Este procedimiento le permite aun al cirujano que no dispone de los medios necesarios y que se enfrenta a un paciente inestable, poder cerrar al paciente y referirlo a otro centro en donde se le realizará el tratamiento definitivo. El material utilizado está constituido por gasas de gran tamaño, o de campos abdominales. El taponamiento se coloca sobre la cara inferior del hígado derecho, lo suficiente para movilizar el hígado hacia adelante, y luego sobre la cara inferior del lóbulo hepático izquierdo. No se debe colocar el taponamiento muy cercano de la vena cava, ya que ésta no debe de estar comprimida (**figura 7**). Posteriormente se procede a revisar el resto de la cavidad abdominal, y luego se procede a verificar si el sangrado hepático ha disminuido o se ha controlado. Se cierra

la pared abdominal sin dejar drenajes intracavitarios. De no ser posible cerrar la cavidad por el volumen del taponamiento o el edema intestinal, se puede cerrar solamente la piel. En 24 a 48 horas, el paciente debe ser nuevamente intervenido para remover las compresas ya que, un tiempo mayor de permanencia, se asocia con sepsis.^{28,30,35}

Cabe mencionar que para evitar una segunda intervención, ya se han realizado estudios que promueven el uso de materiales absorbibles como el Vycril para la elaboración de mallas hemostáticas que pueden utilizarse para efectos de taponamiento hepático. Dichos estudios han dado paso para la utilización de las mismas como una alternativa adicional más que como un protocolo establecido en el manejo del trauma hepático³⁷.

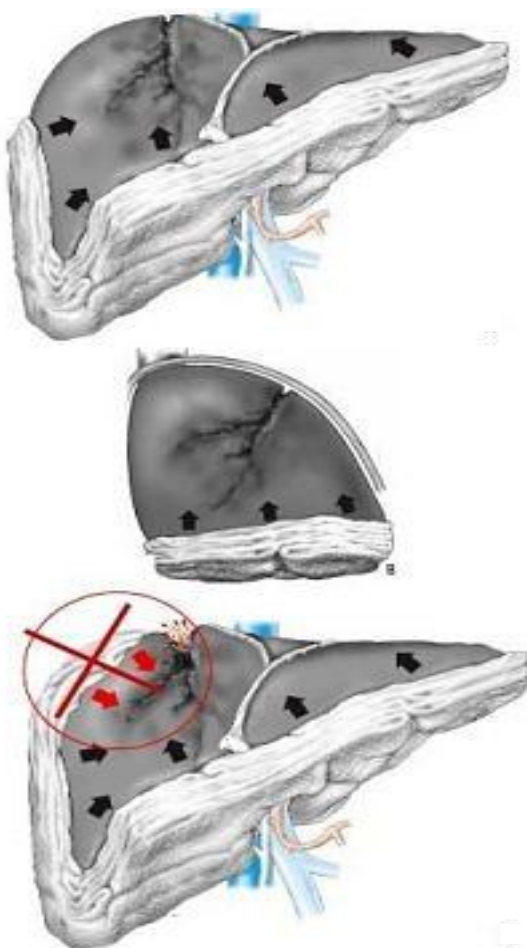


Figura 7. Muestra en las primeras dos ilustraciones la forma adecuada de colocar el taponamiento hepático, y una última imagen que demuestra como una presión demasiado intensa en el polo superior aumenta la lesión del tejido y promueve hemorragia.

El empaquetamiento hepático debe de utilizarse cuando los otros procedimientos para poder detener la hemorragia no son aplicables o no han sido efectivos en un paciente hemodinámicamente inestable; entre ellos se pueden mencionar los siguientes⁴:

1. Maniobra de Pringle.
2. Compresión bimanual de la aorta y del tronco celiaco.
3. Hepatorrafia
4. Hepatectomía con ligadura.
5. Resección anatómica.
6. Ligadura selectiva de la arteria hepática.
7. Taponamiento intrahepático con drenajes tipo Penrose.
8. Digitofractura.
9. Empaquetamiento con epiplón.
10. Cortocircuitos atrioacavales.
11. Exclusión vascular total.

En el paciente hemodinámicamente inestable vale la pena hacer una breve reseña sobre algunas de las técnicas mencionadas en el listado anterior, con su respectiva aplicación, dependiendo de la naturaleza de la lesión.

LACERACIONES HEPÁTICAS DE 1 A 3 CM: Una laceración de 1-3 cm no tiene porque ser cerrada en ausencia de coagulopatía. En caso contrario, se realiza sutura con puntos de colchonero horizontales con sutura absorbible.²⁸

LACERACIONES HEPÁTICAS MAYORES:

- **Maniobra de Pringle:** Se refiere al pinzamiento completo y en bloque del hilio hepático (arteria hepática, vena porta y vía biliar). Si existe sangrado arterial desde el lóbulo izquierdo tras la maniobra debe sospecharse la existencia de una arteria hepática aberrante originada en arteria coronaria estomáquica. Una hemorragia venosa tras la maniobra de Pringle sugiere lesión venosa hepática. ²⁸

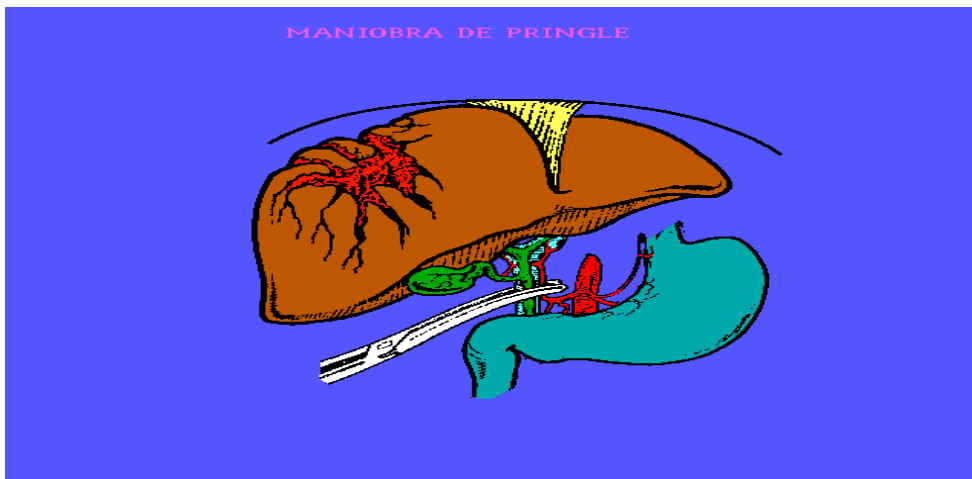


Figura 8. Ilustra la Maniobra de Pringle y la compresión intrínseca que se aplica al hilio hepático cuando se desarrolla.

- **Hepatorrafia:** Se refiere a la sutura del área lesionada con catgut crómico u otro material absorbible³¹. En general se considera que está indicada cuando el cirujano decide hacer cirugía de control de daños, como una medida desesperada para salvar la vida del paciente; la razón fundamental por la cual ha caído en desuso es que no controla el sangrado profundo proveniente de las ramas intralobares de la vena porta, de la arteria hepática y de las venas hepáticas. Se reporta un 30% de morbilidad asociada a las suturas hepáticas profundas en trauma hepático grave, como formación de abscesos, hemorragias, necrosis del tejido y filtración de bilis.^{31,36}

- En nuestro país no existe un protocolo estandarizado para la realización de hepatorrafia; pero nuestras investigaciones en distintos hospitales de El Salvador nos confirman que los materiales de sutura mayormente utilizados para este procedimiento son los hilos absorbibles Catgut Crómico y el Vycril de calibre 1 ó 0 (Hospital Nacional San Rafael, Hospital Nacional Rosales, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom).

En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social utilizan ocasionalmente un material de sutura especial a base de colágeno y distribuido bajo el nombre comercial de PARENQUIMA-SET por B. Braun Medical.

- **Hepatotomía:** Disección roma del tejido hepático y ligadura del vaso causante del sangrado; se realiza en el trayecto de una herida punzante. El sitio de la hepatotomía debe ser dejado abierto y colocar un taponamiento con epiplon.⁴
- **Resección Hepática:** Es una técnica que consiste en la extirpación completa del hígado, la cuál ha caído en desuso en el tratamiento del traumatismo hepático debido a su elevada mortalidad (entre un 20 y 40%). Solo indicada si existe total rotura de un segmento o lóbulo y en caso sea la única técnica que pueda cesar el sangrado.⁴

Debemos tener en cuenta que hay nuevos métodos para detener el sangrado de las lesiones hepáticas tales como el uso de una colágena combinada con plasma autólogo en forma de esponja la cual tiene buen resultado en ensayos experimentales, pero que aun no ha podido ser llevada a la practica en humanos ³². Otros autores han promovido el uso de rayos de Argón (Argon Beam Coagulator ABC), la radiofrecuencia lineal y la electrocoagulación como alternativas, obteniendo resultados aceptables para el manejo

de lesiones superficiales pero con limitaciones importantes para la coagulación de vasos sanguíneos de mediano o gran calibre, y teniendo las fugas biliares como complicaciones principales de este procedimiento³³. Técnicas como la angiografía con embolización, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica CEPRE también han sido utilizadas en los últimos años como alternativas sin lograr afirmarse como solución absoluta para el control hemostático en la lesión hepática⁴.

En los últimos veinte años se han realizado numerosos estudios que promueven el sellado de las heridas en trauma hepático con pegamentos biológicos a base de fibrina, obteniendo como principal conclusión una hemostasia eficaz en tiempo relativamente corto (un promedio de 6 segundos posterior a su aplicación)^{7,10,11}. Existen 2 tipos de sellantes a base de Fibrina en el mercado norteamericano: 1) Pegamentos a base de trombina purificada, que promueve la conversión de fibrinógeno a fibrina propia del paciente; y 2) Una mezcla altamente purificada de fibrinógeno humano o bovino más factor XIII de coagulación y solución de trombina humana o bovina. En Estados Unidos existen 2 marcas comerciales de pegamentos de fibrina, cuyo producto es de origen bovino: Tissel y Hemaseel. Sus usos en medicina son tan variados que incluyen la cirugía general, la cirugía cardiovascular, torácica y función hemostática para la toma de biopsias entre otras. Dentro de sus desventajas sin embargo, cabe mencionar su costo elevado y la asociación a efectos adversos como reacciones alérgicas, reacciones inflamatorias locales y riesgo de transmisión de enfermedades.^{7,11}

En 1998 Tovar *Et.al.*⁷ demostraron en un estudio comparativo en 3 grupos de sesenta roedores con lesión hepática provocada que el pegamento biológico a base de fibrina era la mejor alternativa en cuanto a tiempo de hemostasia y velocidad de regeneración **(figura 9)** en comparación a la hepatorrafia y el uso de electrocoagulador. Sin embargo

concluyeron que aun y cuando menos efectiva, la alternativa de electrocoagulación puede considerarse como segura, útil y mucho menos costosa en lo que al aspecto económico se refiere.

La mayoría de estudios realizados con pegamentos a base de fibrina en el manejo de la lesión hepática concluyen que sus ventajas radican en un tiempo de hemostasia casi inmediato y una mejor y más rápida regeneración del tejido, y aunque no los evitan por completo, se asocian a una menor incidencia de abscesos intralesionales y adherencias post operatorias. No se han encontrado diferencias significativas en las pruebas hepáticas serológicas entre el uso de pegamentos de fibrina en relación a otros métodos como la heparrafia, sin embargo la mayoría de estudios únicamente cuantifican transaminasas y no otros marcadores. En cuanto a las desventajas, todos coinciden en su alto precio, y adicionalmente se puede verificar en el análisis de resultados evidencia que una mínima proporción de los sujetos tratados puede llegar a presentar dehiscencia.^{7,10,11}

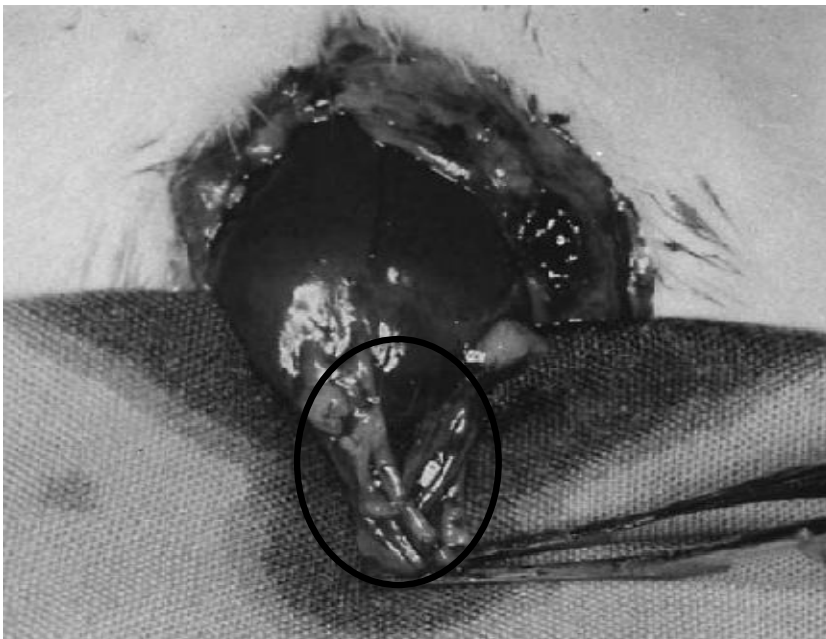


Figura 9. El área marca muestra la cicatriz formada en hígado de un roedor de laboratorio 25 días posterior a la administración de pegamento a base de fibrina en una lesión hepática provocada.

Basándonos en el principio obtenido por este adhesivo tisular se puede inferir que resultados similares podrían obtenerse con otro tipo de adhesivos empleados en medicina. Buscando una alternativa menos costosa y de similares características, estos resultados abren la puerta a la experimentación con adhesivos sintéticos. El cianoacrilato es en la actualidad el adhesivo sintético de mayor uso en medicina ⁸. A pesar de tener un costo menor en comparación a los pegamentos a base de fibrina, solo se encuentra un estudio en la literatura moderna que emplea esta sustancia para el propósito del manejo de la lesión hepática de forma tan detallada como la conseguida con los adhesivos a base de fibrina. En 2004 Fontes *et al.*³⁸ Utilizó un modelo experimental con 30 ratas para comparar el efecto hemostático y de cicatrización entre el cianoacrilato y un pegamento biológico a base de fibrina. El estudio concluyó luego del análisis histopatológico siete días después de realizada la intervención que ambos compartían propiedades hemostáticas similares, pero un reparo más efectivo y menor incidencia de formación de granulomas con el uso del pegamento de fibrina. Adicionalmente, en 2008 Tang *et.al.* demostraron que podía conseguirse una hemostasia adecuada en el manejo de la lesión hepática en perros tras la aplicación de una mezcla de pegamento biológico a base de fibrina con cianoacrilato en aguja guiada por ultrasonografía⁹. Aunque este estudio no demostró el efecto del cianoacrilato por sí solo, concluyo que esta mezcla era capaz de alcanzar hemostasia en un período de 6 +/- 1 segundos. A pesar que los resultados se obtuvieron tan solo 30 minutos después de aplicado el adhesivo y no en un período más largo como el que se empleo en estudios que evaluaban el efectos de pegamentos biológicos por si solos, se reportaron adecuados resultados macroscópicos (**figura 10**) y ausencia de reacción inflamatoria local o microembolización a raíz del adhesivo en el análisis microscópico.⁹

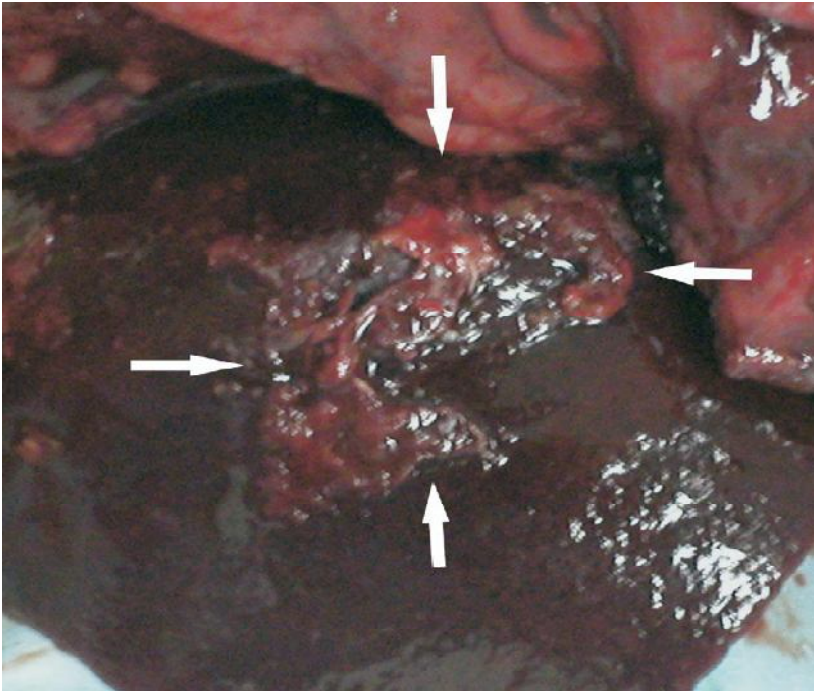


Figura 10. Las flechas señalan el tapón hemostático formado sobre la lesión hepática luego de la aplicación del adhesivo.

CIANOACRILATO

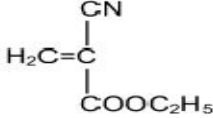
Los adhesivos de la familia de los cianoacrilato se describieron por primera vez en 1949, y desde entonces hasta la fecha han sido empleados en la industria, construcción y el hogar como adhesivo de superficies inertes, además de comercializados a costos muy accesibles con nombres populares como “cola loca” o “súper cola”. El primer reporte de este grupo como adhesivo tisular de uso clínico fue publicado diez años después, empleado en heridas de piel. Como parte de su mecanismo, se polimerizan en una reacción exotérmica al contactar con un fluido o sustancia básica, formando una unión muy resistente. Los de cadena corta de tipo etil o metil son aquellos que se comercializan como pegamentos de uso doméstico, y se asocian más comúnmente a reacciones inflamatorias, mientras que los butil-cianoacrilatos de cadena larga, se asocian a menores

reacciones inflamatorias. Desde entonces, numerosos estudios y casos han sido publicados con aceptables resultados utilizando este material.⁸

Desde el punto de vista de su manufactura, el cianoacrilato es un compuesto sintetizado a partir de la condensación del cianoacetato con formaldehído en la presencia de una reacción catalítica. La película adhesiva de cianoacrilato se forma por una rápida polimerización (que toma entre 5 y 60 segundos) desencadenada por los grupos hidroxilo de las superficies donde se aplica. Para el caso, el agua, es capaz de actuar como agente catalítico desencadenante de esta reacción de polimerización. Este principio sirva para comprender como las proteínas, capaces por sus características propias de preservar humedad en una superficie, favorecen para potenciar el efecto adhesivo del cianoacrilato en las superficies biológicas. Así pues, hay que reconocer que el cianoacrilato es capaz de mantener su potencial adhesivo tanto en superficies secas como en húmedas.^{39,40}

A continuación se presenta el Cuadro 2³⁹, que reúne las principales características químicas del adhesivo de cianoacrilato que se comercializa para uso doméstico, y que será el que se empleará para el ensayo experimental propuesto por este estudio.

Cuadro 2.

Característica	Descripción
Nombre Químico	Etil-2-cianoacrilato
Fórmula Química	C ₆ H ₇ NO ₂
Estructura Molecular	
Apariencia	Claro, incoloro
Densidad	1,05
Viscosidad	5 cPs
Punto de Fusión	65 ⁰ C
Presión de Vaporización	Menor de 0.27 kPa a 25 ⁰ C

Sobre la película adhesiva que forma el cianoacrilato en las superficies biológicas, uno de los aspectos más relevantes a discutir es el tiempo en que dicho material será reabsorbido o degradado por el organismo una vez ha cumplido su función. En general, la mayoría de autores concluye que al igual que las suturas absorbibles convencionales, comienza a reabsorberse en los primeras 2 a 8 semanas posteriores a su aplicación⁴¹. Se conoce además que la degradación completa del polímero podría tomar un período superior a un año, sin producir reacciones anómalas del tipo de cuerpo extraño⁴².

Además de su efecto adhesivo diferentes autores concluyen que el cianoacrilato es capaz de cumplir una función hemostática y una leve respuesta bacteriostática, predominantemente contra microorganismos Gram Positivos⁴⁰.

Todas estas características han permitido la utilización de este adhesivo en múltiples ramas de la cirugía y la medicina intervencionista, haciendo la aclaración que los más

utilizados son aquellos del tipo 2-butil-cianoacrilatos, comercializados principalmente bajo el nombre de Tisuacryl e Histoacryl. Como se mencionó anteriormente, estos compuestos poseen una cadena más larga, la cual les confiere un menor potencial de histotoxicidad. En general, se reconoce que su modificación química no altera su potencial adhesivo, pero si retarda su reabsorción. Es por estos motivos, que estos compuestos tienen un costo muy superior al de los etil-cianoacrilatos.⁴³

A continuación se presenta el Cuadro 3⁸, donde se resumen las principales aplicaciones de los adhesivos de cianoacrilato en diferentes ramas de la medicina.

Cuadro 3.

Especialidad Médica	Aplicaciones
Cirugía General	Reparo de heridas, hemostasia.
Endoscopía	Obliteración y hemostasia en varices esofágicas.
Oftalmología	Reparo de perforaciones corneales.
Cirugía Torácica	Cierre de fugas pulmonares.
Neurocirugía	Sellado de duramadre, reparo de hueso craneal, malformaciones arterio-venosas.
Cardiología Intervencionista	Embolo terapia de varias anomalías vasculares, incluyendo los aneurismas.

Al igual que los pegamentos biológicos, los cianoacrilatos no están exentos de reacciones adversas asociadas a su uso. En lo que se refiere a la reacción química que se produce entre el cianoacrilato y las superficies biológicas, sabemos que este posteriormente se degrada a cianoacetato y formaldehído, este último con potencial de acumularse en los tejidos⁸. Esto último es precisamente lo que se asocia al potencial tóxico de esta

sustancia^{8,44}. Con el propósito de disminuir este efecto se sintetizaron moléculas con cadenas más largas de grupos alquilo, lo que enlentece la velocidad de degradación de la molécula original, y de acuerdo a la experiencia de diferentes autores disminuye la toxicidad del adhesivo⁸. Las principales reacciones adversas descritas corresponden a citotoxicidad local, principalmente fenómenos de inflamación crónica y necrosis⁴³. Se ha encontrado evidencia de fenómenos de oxidación y lisis de las membranas celulares a nivel microscópico, lo que ha permitido a algunos autores responsabilizar este evento como posible causa de los fenómenos de trombosis asociados a cianoacrilato, y la consiguiente necrosis secundaria⁸.

Poco se conoce sobre el metabolismo general del cianoacrilato, y por tanto, poco se conoce sobre sus potenciales efectos adversos sistémicos asociados⁸. Sin embargo, un estudio en roedores que empleó cianoacrilato con propósitos de cirugía microvascular, no demostró efectos tóxicos del mismo luego del análisis hematológico e histopatológico de cerebro, pulmón, hígado y riñón⁴¹.

SOBRE EL MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS

Luego de una revisión bibliográfica se concluye que los conejos son una de las especies animales más ampliamente utilizadas para ensayos experimentales^{45,46}. En el caso del hígado, no se discutirá más que aspectos relevantes a este estudio, debido a que en general, las características del tejido son bastante similares a lo que ya ha sido descrito para el humano en este documento. Vale la pena mencionar para el caso, que representa la estructura anatómica de mayor tamaño en la cavidad abdominal del conejo, ubicado por debajo de diafragma, poco más del 60% de su masa a la izquierda de la línea media⁴⁵.

Topográficamente el hígado está dividido por una cisura en lóbulos derecho e izquierdo, cada uno de los cuales se divide en lobulillos anterior y posterior⁴⁶. Adicionalmente cuenta con un lóbulo cuadrado por detrás de la vesícula biliar, y el lóbulo caudado en continuidad con el riñón derecho⁴⁶. En cuanto a las características histológicas básicas, no se encuentran diferencias fundamentales con las que ya han sido descritas anteriormente para el humano⁴⁷. Finalmente, su fisiología no varía con aquella de otras especies animales o del ser humano, teniendo como única diferencia la mayor secreción de biliverdina por encima de bilirrubina en la bilis⁴⁶.

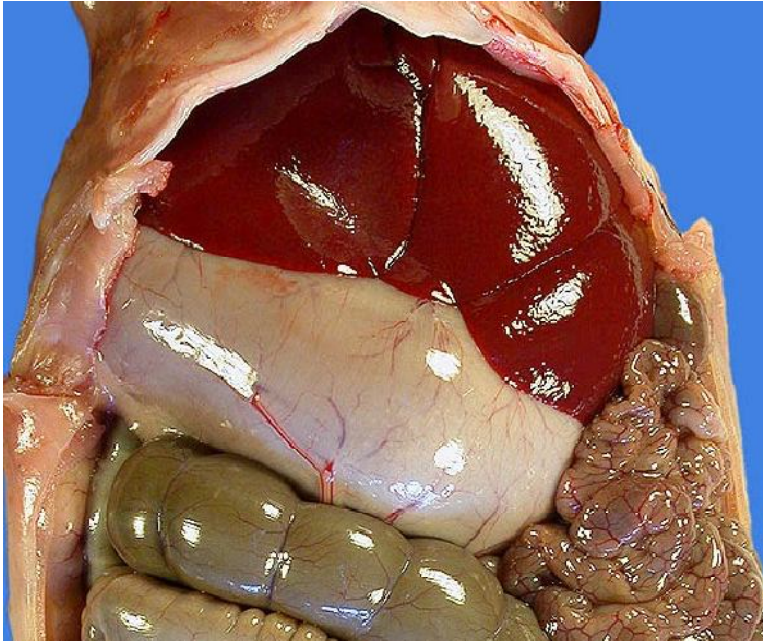


Figura 11. Se identifica al hígado como el órgano de mayor tamaño de la cavidad abdominal.

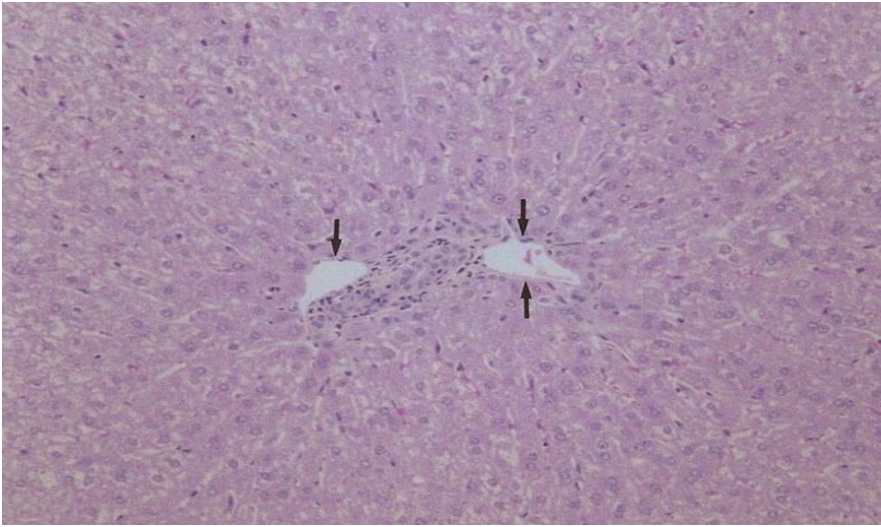


Figura 12. Se observa como la estructura histológica del hígado de conejo comparte una configuración similar a la del humano. Las flechas muestran las venas hepáticas.

METODOLOGIA

Tipo de estudio: Experimental, analítico, ciego.

Universo y muestra: el universo estuvo conformado por una población de conejos neozelandeses de granja. Como muestra, se eligió aleatoriamente de este grupo a 30 conejos machos, entre 45 y 65 días de edad y con un peso de 0.5 a 1.0 Kg. Estos fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos integrados por 15 conejos cada uno. Adicionalmente, hubo un grupo de 3 conejos de las mismas características y obtenido del mismo universo, que sirvió para ensayar las técnicas propuestas por los autores tanto para provocar la lesión hepática como para el manejo de la misma.

Criterios de inclusión: conejos neozelandeses, machos, de 0.5 a 1.0 Kg.

Criterios de exclusión: conejos que padezcan algún tipo de enfermedad o lesión previo al momento de la intervención, y conejos que mueran durante el desarrollo del estudio por una causa ajena a su intervención quirúrgica.

Aleatorización de la muestra: La muestra de 30 sujetos de experimentación fue dividida en dos grupos de 15 sujetos cada uno, los cuales se denominaron "A" y "B" respectivamente. Dentro de cada grupo los sujetos fueron identificados con una serie numérica de 1 a 15, es decir, desde A1 hasta A15 y desde B1 hasta B15. Trozos de papel con cada uno de los 30 números antes descritos fueron colocados en una tómbola de donde se extrajeron uno a uno, permitiendo así identificar a cada conejo marcando sobre la piel de ambas orejas su código correspondiente.

Variables: Tiempo de Hemostasia, Regeneración Hepática, Complicaciones Post operatorias.

Cuadro 4.

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores
Tiempo de hemostasia	Tiempo transcurrido desde provocada la lesión hasta evidenciar cese de la hemorragia.	Tiempo en segundos	Finalización de hemorragia en el sitio de la lesión hepática y formación de un coagulo estable.
Cicatrización Hepática	Serie de cambios histológicos producidos en el tejido hepático en el área de unión previamente lesionada según la técnica quirúrgica empleada.	<ol style="list-style-type: none">1. Necrosis2. Hemorragia3. Vacuolización4. Células Gigantes5. Tractos fibrovasculares6. Exudado inflamatorio	Escala numérica establecida con puntaje de 0-3, donde 0: ausencia, 1: niveles mínimos, 2: niveles moderados, 3: niveles altos de los parámetros considerados.

<p>Complicaciones Post Operatorias</p>	<p>Condiciones anómalas que se producen posteriores al reparo de la lesión quirúrgica independiente de la técnica que haya sido utilizada.</p>	<p>1. Abscesos</p> <p>2. Adherencias</p>	<p>Presencia (1) o ausencia (0) de abscesos perilesionales.</p> <p>Escala numérica establecida con puntaje de 0-3, donde 0: ausencia, 1: transparentes y de calibre delgado, 2: levemente vascularizadas y calibre intermedio, 3: muy vascularizadas y calibre grueso.</p>
--	--	--	--

MÉTODOS Y TÉCNICA

Los animales de experimentación fueron divididos en 2 grupos:

Grupo A: Conformado por 15 conejos a los cuales se les realizó incisión tipo laparotomía de 5 cm. posterior a la cual se reprodujo un modelo de lesión hepática según el estudio de Taha MO *et al.*¹⁰ Luego, se realizó reparo primario mediante puntos simples de sutura con hilo catgut crómico 3-0 montado sobre aguja atraumática.

Grupo B: Conformado por 15 conejos a los cuales se les realizó incisión tipo laparotomía de 5 cm. posterior a la cual se reprodujo un modelo de lesión hepática según el estudio de Taha MO, *et al.*¹⁰ Posteriormente se realizó afrontamiento de bordes quirúrgicos aplicando una capa de pegamento (Etil-Cianoacrilato de la marca comercial Super Bonder®), sosteniendo hasta verificar unión y hemostasia.

Ocho semanas posteriores a la primera intervención se realizó una nueva laparotomía para verificar las variables previamente descritas.

Preparación preoperatoria:

El primer paso fue la previa selección del equipo de sutura y los materiales a utilizar durante el procedimiento como lo son gasas, campos, vasijas. Se utilizó un equipo quirúrgico individual para cada conejo. Luego de esto se realizó la esterilización del equipo de sutura y del resto de materiales a utilizar en autoclave.

Los sujetos de experimentación fueron sometidos a un ayuno completo de 6 horas previas a la intervención quirúrgica.

Se realizó limpieza de la mesa de trabajo con Fenol al 5%.

Se colocó campo quirúrgico estéril descartable e individual sobre la mesa de trabajo.

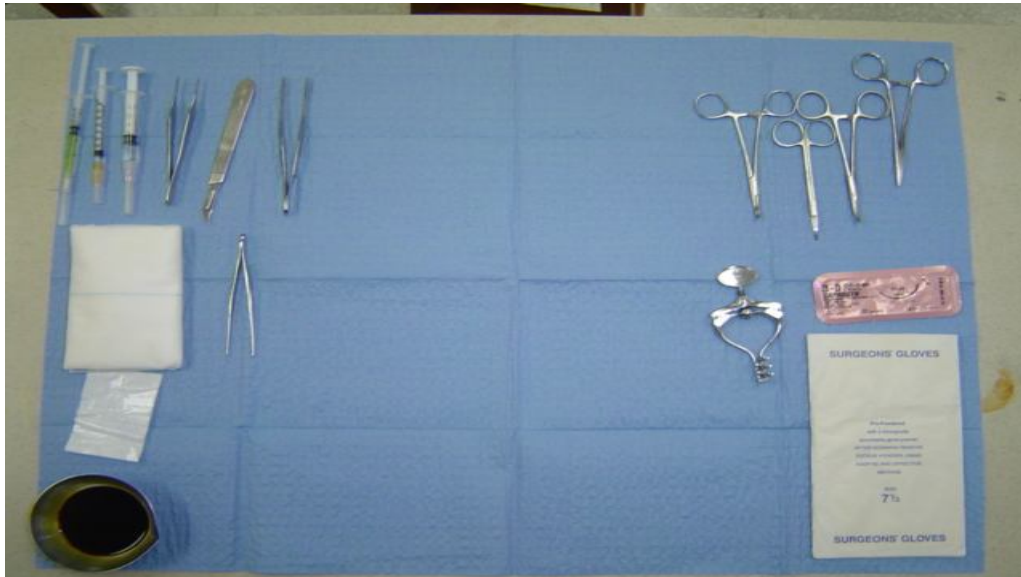


Figura 13. Se observa el campo e instrumental quirúrgico utilizado en cada uno de los procedimientos.

El conejo se pesó en báscula. Se le administró antibiótico profiláctico intramuscular, con ceftriaxona a razón de 50 mg/Kg. de peso 30 minutos antes de la intervención como dosis única. Luego se indujo anestesia mediante la inyección IM de Maleato de Acepromacina a una dosis de 0.1mg/kg, y Ketamina dosis de 30 mg/kg. Las dosis de mantenimiento de anestesia consistieron en la aplicación intramuscular de 15mg/kg para Ketamina y 0.1mg/kg de Maleato de Acepromacina aplicados cada 15 minutos.

Se realizó rasurado de la región abdominal. Luego, asepsia y antisepsia con solución de yodo al 10%, y se infiltró anestesia local con 2cc de Lidocaína al 2% en el sitio de la incisión.

Preparación Operatoria

- Habiéndose cumplido el protocolo de anestesia se verificó que el sujeto se encontrara sedado y respirando en todo momento.
- Se realizó una incisión en línea media tipo laparotomía, iniciando $\frac{1}{2}$ centímetro bajo el apéndice xifoides hasta completar una longitud de 5 centímetros como se observa en la Figura 14.

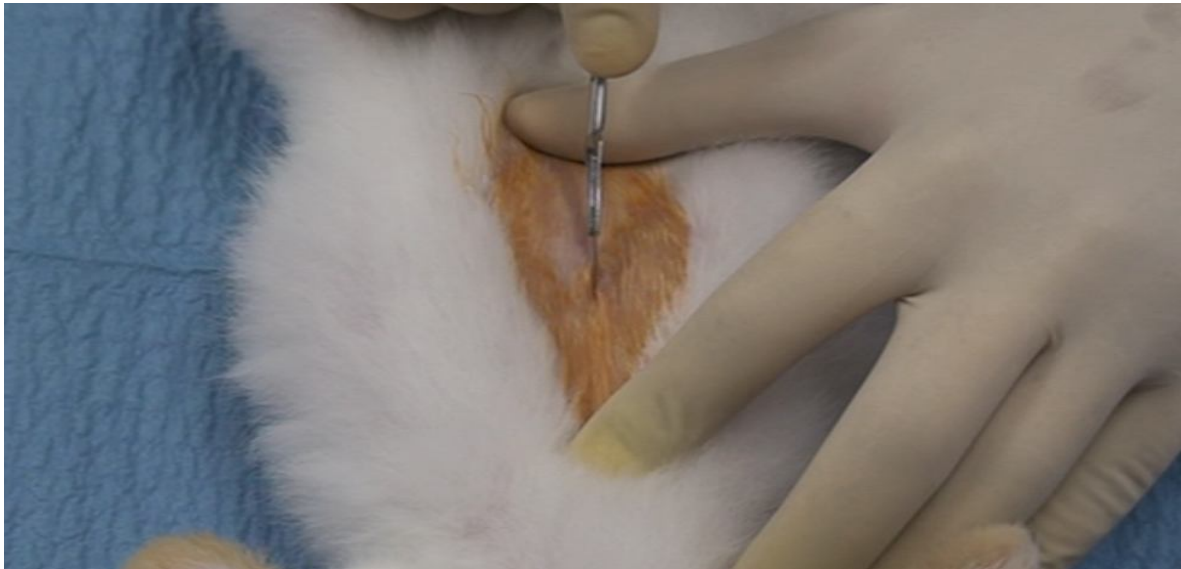


Figura 14.

- Se procedió a disecar por planos hasta llegar a cavidad peritoneal.
- Se separaron bordes quirúrgicos mediante pinzas Murphy curvas y/o separadores Weitlaner.
- Se visualizó el lóbulo derecho del hígado del sujeto de experimentación.

- Se realizó corte único de 1 centímetro de longitud y que abarcó el espesor completo del área más accesible del lóbulo hepático derecho como se observa en la Figura 15.

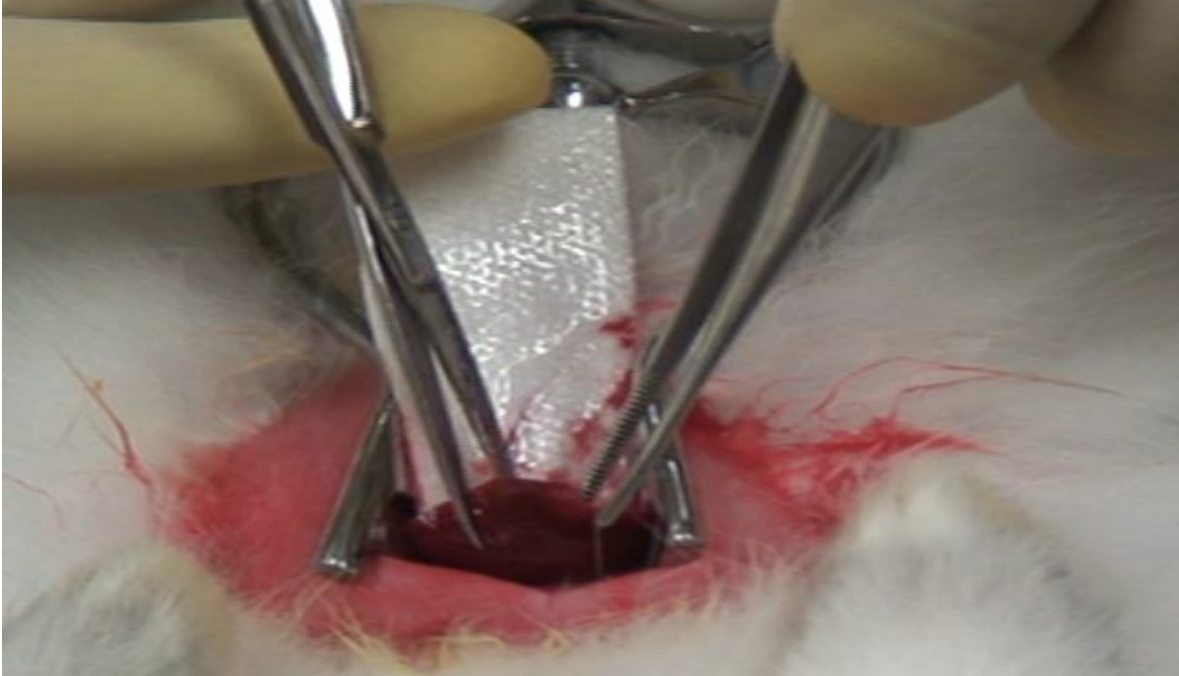


Figura 15.

- Se cronometró el tiempo en segundos empleado desde el momento en que se inició el reparo de la lesión hasta alcanzar hemostasia cumpliendo los criterios establecidos previamente. **(Cuadro 4)**

Grupo A: Se realizó hemostasia con gasa estéril y se procedió a reparar la lesión mediante puntos simples con hilo de sutura Catgut Crómico 3-0 montado en aguja atraumática utilizando equipo de microcirugía; realizando cuantos puntos fueran necesarios hasta verificar hemostasia. Luego se procedió a retirar las gasas utilizadas para la hemostasia (Figura 16).

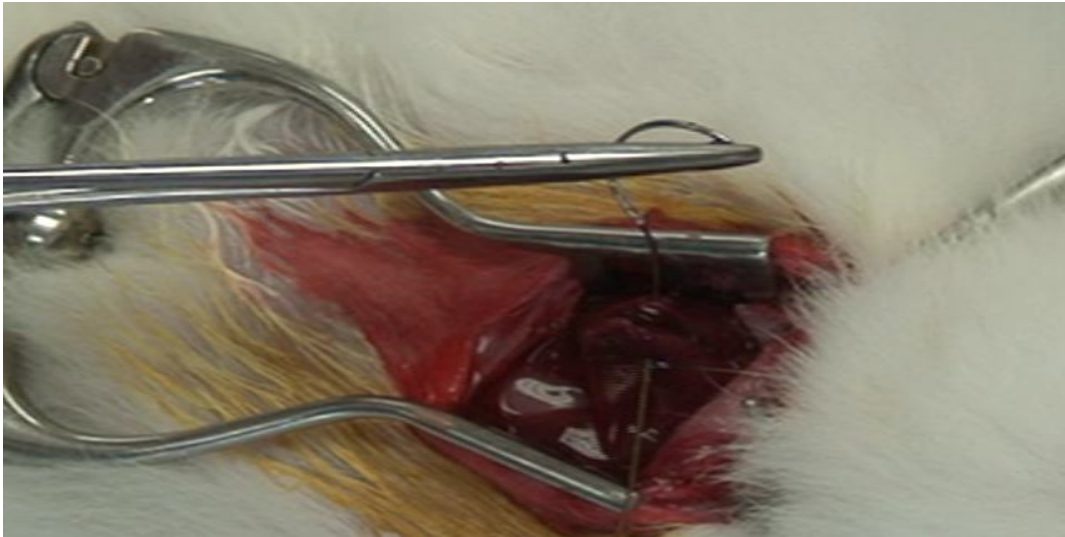


Figura 16.

Grupo B: Se realizó hemostasia con gasa estéril y se procedió a aplicar una capa de cianoacrilato en ambos bordes del hígado; posterior a esto se utilizaron pinzas de microcirugía para aproximar dichos bordes hasta verificar hemostasia y unión adecuada de los mismos. Para asegurar el éxito de la técnica se aplicó Cianoacrilato sobre el sitio de la unión según fuera necesario. Luego se procedió a retirar las gasas utilizadas para la hemostasia.

Por último se procedió a cerrar cavidad en 2 planos mediante Vycril 3/0.

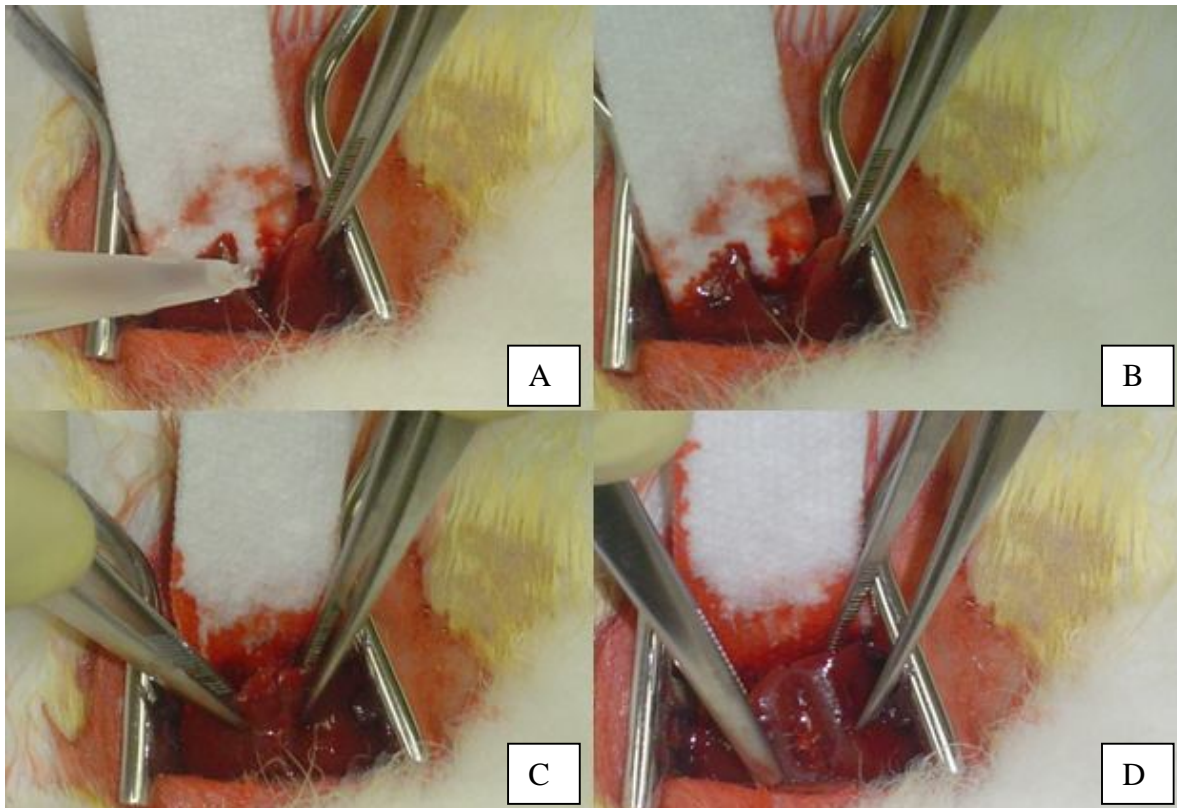


Figura 17. En la anterior secuencia observamos (A) la aplicación del Cianoacrilato en los bordes hepáticos, posteriormente (B) la acomodación de los mismos, (C) para luego proceder a afrontarlos. (D) Finalmente podemos apreciar la unión de ambos bordes producto de la acción del Cianoacrilato.

Cuidados Postoperatorios

Inmediatamente posterior a la intervención cada uno de los sujetos fue trasladado a su respectiva jaula; cumpliendo un período de ayuno de 6 horas y se brindándoseles cuidados para evitar la hipotermia y sufrimiento del mismo. Se utilizó Diclofenac 75mg/3 ml a dosis de 1 mg/kg en dosis única para cumplir cuidados de analgesia post operatoria.

Segunda Intervención

Ocho semanas después, bajo las mismas condiciones de anestesia, asepsia y antisepsia descritas anteriormente; se reintervinieron los sujetos de experimentación utilizando el mismo abordaje realizado durante la primera intervención. Inmediatamente se procedió a observar la formación macroscópica de adherencias y la estadificación de las mismas de acuerdo a la clasificación previamente descrita. Luego, se tomó de biopsia hepática de dimensión de 1 x 1cm en forma de cuña del área de reparo para estudio anatomopatológico (Figura 18). Cada muestra fue identificada adecuadamente con el número correlativo del sujeto correspondiente.

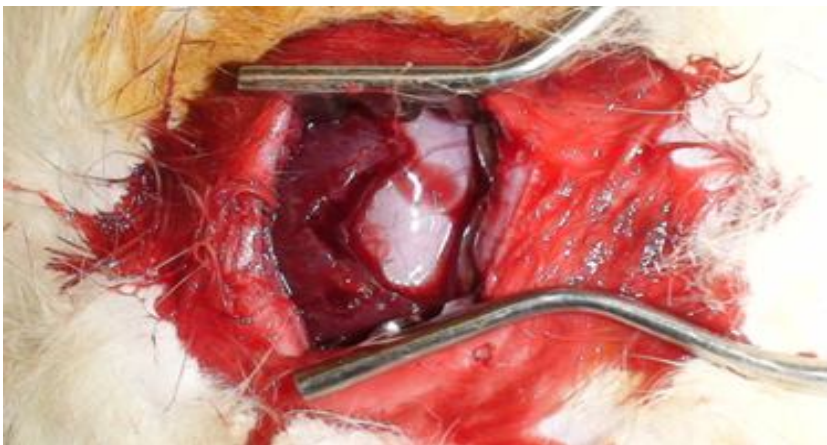


Figura 18.

Una vez obtenidas las muestras se realizó el reparo del área de donde se obtenga la biopsia utilizando cianoacrilato para aproximar los bordes y empleando la misma metodología practicada con el grupo 2 para reparo hepático en la primera intervención.

Análisis Histopatológico

Al final del procedimiento se procedió a fijar de las muestras con formalina buferizada (constituida por una parte de formaldehído al 32% y nueve partes de agua destilada); las cuáles fueron transportadas al laboratorio en frascos individuales herméticos y estériles. Una vez en el laboratorio las muestras fueron objeto de peso, medición y descripción del aspecto macroscópico del tejido. Estas muestras fueron sometidas al proceso con Carnoy modificado, el cual consiste en lo siguiente: 1) Baño con formalina durante 1 hora. 2) Lavado con agua de chorro. 3) Fijación con Carnoy, 1 hora. 4) Tres procesos de deshidratación alcohol etílico absoluto de 1 hora. 5)Aclaramiento con Xilol, 1 hora. 6) Dos Baños de parafina de 1 hora. Previo embebimiento de las muestras con parafina se realizaron cortes con micrótopo rotatorio. Después se procedió a tinción histoquímica de hematoxilina eosina para visualizar los parámetros establecidos en el cuadro 4 a través de un microscopio de luz.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico corrió a cabo del programa SPSS 17.0 mediante la herramienta estadística "T" de Student. Utilizando un *alfa* de 0.05 y 2 grados de libertad.

Al momento de la recolección de datos, se les asignó un valor cuantitativo a cada una de las variables.

De esta forma:

- Tiempo de hemostasia: valor en segundos.
- Proceso de cicatrización:
 - Necrosis: 0 a 3
 - Hemorragia: 0 a 3
 - Vacuolización: 0 a 3
 - Células gigantes: 0 a 3
 - Tractos fibrovasculares: 0 a 3
 - Infiltrado inflamatorio: 0 a 3
- Complicaciones postoperatorias:
 - Abscesos: 0 ausencia, 1 presencia
 - Adherencias: 0 a 3

En el caso de las dos últimas variables, se calcularon con el total de la sumatoria de estos parámetros, valor que se utilizó para aplicar la herramienta estadística.

Para efectos de la interpretación de los datos se rechazaría la hipótesis nula en caso de que dos de las tres variables tuvieran una significancia de doble cola menor de 0.05

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MES													
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	
Desarrollo de Protocolo	■	■	■	■										
Entrega de solicitud de asesor.		■												
Prueba piloto			■											
Entrega de protocolo a comité de tesis.				■										
Resolución de comité de tesis				■	■									
Modificaciones de protocolo.					■									
Actividades de gestión de insumos			■	■	■									
Actividades de adquisición de insumos				■	■									
Realización de experimentos					■	■	■							
Obtención de resultados							■	■						
Tabulación de resultados							■	■						
Análisis de resultados								■						
Redacción de tesis									■	■				
Entrega de Tesis											■			
Defensa de tesis											■	■		

MATERIALES Y PRESUPUESTO

No.	Ítem	Cant.	Unidad	P. Unitario	P. Total
1	Conejos	33	c/u	\$5.00	\$165.00
2	Jaula	3	c/u	\$35.00	\$105.00
3	Alimento	25	Lbs.	\$1.00	\$25.00
4	Guantes	2	Ciento	\$6.86	\$13.72
5	Guantes Estériles	60	Pares	\$0.50	\$30.00
6	Jeringas 3cc	40	c/u	\$0.11	\$4.40
7	Jeringas 5cc	40	c/u	\$0.14	\$5.60
8	Jeringas 1cc	40	c/u	\$0.13	\$5.20
9	Frascos para muestra patológica	30	c/u	\$0.50	\$15.00
10	Suturas (Crómico 3-0 y Vycril 3-0)	45	c/u	\$1.79	\$80.55
11	Campos Quirúrgicos	30	c/u	\$1.50	\$45.00
12	Papelería (Hoja tamaño carta, Papel Bond)	2	Resmas	\$3.75	\$7.50
13	Impresiones	3	Cartuchos de Tinta	\$40	\$120
14	Viáticos				\$300
15	Transporte (Gasolina)	50	Galones	\$2.57 c/Galón	\$128.50
16	Jabón yodado	2	c/u	\$4.57	\$9.14
17	Gasas estériles	1	ciento	\$4.38	\$ 4.38
18	Hoja de Bisturí N° 15	30	c/u	\$0.60	\$18.00
19	Diclofenac (75mg/3ml)	10	Frasco	\$3.00	\$30.00
20	Antibiótico (Ceftriaxona)	3	Frasco 1g	\$45.00	\$125.00
21	Ketamina	1	Vial 50cc	\$62.50	\$62.50

22	Maleato de Acepromacina	1	Vial	\$45.00	\$45.00
23	Agua Destilada	1	Litro	\$2.54	\$2.54
24	Pegamento Super Bonder Extra	15	c/u	\$2.00	\$30.00
25	Lidocaína 2%	2	Frasco 50ml	\$9.00	\$18.00
26	SSN	2	1000 ml	\$8.83	\$17.66
27	Laboratorio Patología (materiales)	-	-	\$130.00	\$130.00
28	Análisis anatomopatológico	-	-	\$100.00	\$100.00
	Total	-	-	-	\$1,604.69

RESULTADOS

Se intervinieron 30 conejos divididos en 2 grupos de 15 sujetos como ha sido previamente descrito, cada uno de los cuáles recibió un tratamiento determinado para el manejo de la lesión hepática traumática.

Grupo A

Constó de 15 conejos de los cuáles se excluyó 1 que falleció a las 2 semanas postquirúrgicas por una choque hipovolemico secundario a un cuadro diarreico agudo no asociado a la intervención; el resto fue reintervenido luego de 8 semanas para extracción de biopsia en el sitio de heparrafia. Todos los sujetos sobrevivieron a la reintervención.

Grupo B

Constó de 15 conejos de los cuáles se excluyó 1 que falleció a las 3 semanas postquirúrgicas luego de ser atacado por otros sujetos experimentales; el resto fue reintervenido luego de 8 semanas para extracción de biopsia en el sitio de lesión. Todos los sujetos sobrevivieron a la reintervención.

A continuación se procederá a presentar las tablas de resultados que incluyen las variables de interés en esta investigación.

Cuadro 5. Peso y Tiempos de Hemostasia

Sujeto de Experimentación	Peso (kilogramos)	Tiempo de Hemostasia (segundos)
A1	0.9	237
A2	1	259
A3	1	370
A4	0.8	340
A5	0.9	570
A6	1	432
A7	0.8	278
A8	1	280
A9	1	270
A10	1	330
A11	0.8	301
A12	1	370
A13	1	245
A14	1	223
A15	1	430
B1	1	120
B2	0.9	85
B3	0.9	158
B4	1	102
B5	1	50
B6	1	111
B7	0.8	65
B8	0.9	40
B9	0.8	54
B10	1	100
B11	0.8	88
B12	1	70
B13	1	36
B14	1	44
B15	0.9	38

Cuadro 6. Cicatrización Hepática

Sujeto de Experimentación	Necrosis	Hemorragia	Vacuolización	Células Gigantes	Tractos Fibrovasculares	Exudado Inflamatorio	Total
A1	0	1	1	0	1	1	4
A2	0	0	1	1	2	1	5
A3	0	0	2	3	3	3	11
A4	0	0	1	1	1	1	4
A5	0	0	0	1	1	1	3
A6	0	0	3	0	1	1	5
A7	0	0	1	1	1	1	4
A8	0	1	1	0	0	1	3
A9	0	0	1	0	1	1	3
A10	0	0	0	1	2	1	4
A11	0	0	2	1	1	1	5
A12	0	0	1	1	2	1	5
A13	0	0	0	1	2	1	4
A14	0	0	0	2	2	1	5
A15	-	-	-	-	-	-	-
B1	0	0	2	2	3	2	9
B2	0	0	1	0	0	1	2
B3	0	0	1	1	1	1	4
B4	0	0	1	1	1	1	4
B5	0	0	0	2	2	2	6
B6	0	0	1	2	2	2	7
B7	0	1	1	0	1	1	4
B8	0	0	0	2	2	2	6
B9	0	0	1	0	0	1	2
B10	0	0	0	2	2	1	5
B11	0	0	1	2	2	2	7
B12	0	0	1	2	2	2	7
B13	0	0	1	0	1	1	3
B14	0	0	1	1	2	1	5
B15	-	-	-	-	-	-	-

Cuadro 7. Complicaciones Postoperatorias

Sujeto de Experimentación	Abscesos Perilesionales	Adherencias	Puntaje de Adherencias	Puntaje a introducir en tabla T
A1	No	3	I(1) III (2)	7
A2	No	2	I(2)	2
A3	No	1	III(1)	3
A4	No	2	II(2)	4
A5	No	1	III(1)	3
A6	No	2	II(1) III(1)	5
A7	No	2	I(2)	2
A8	No	No	No	0
A9	No	No	No	0
A10	No	1	II(1)	2
A11	No	2	II(2)	4
A12	No	3	III(3)	9
A13	No	1	I(1)	1
A14	No	2	I(2)	2
A15	-	-	-	-
B1	No	2	II(2)	4
B2	No	No	No	0
B3	No	1	III (1)	3
B4	No	2	I(1) III(1)	4
B5	No	1	II(1)	2
B6	No	2	I(1) III(1)	4
B7	No	1	III(1)	3
B8	Si	1	II(1)	2
B9	No	2	II(2)	4
B10	No	1	I(1)	1
B11	No	1	III(1)	3
B12	No	1	I(1)	1
B13	No	No	No	0
B14	No	No	No	0
B15	-	-	-	-

Cuadro 8. Otros Hallazgos Histopatológicos

Sujeto de Experimentación	Macrófagos	Dilatación Canalicular
A1	0	1
A2	1	2
A3	3	3
A4	0	1
A5	0	0
A6	2	1
A7	1	1
A8	0	0
A9	1	0
A10	1	0
A11	1	0
A12	2	0
A13	2	1
A14	0	0
A15	-	-
B1	0	0
B2	0	0
B3	0	1
B4	0	1
B5	0	1
B6	0	1
B7	0	0
B8	0	0
B9	0	1
B10	0	2
B11	0	2
B12	1	0
B13	0	1
B14	0	1
B15	-	-

Adicionalmente a los hallazgos considerados como variables de estudio, el reporte patológico de cada una de las muestras incluyó la presencia en reiteradas ocasiones de macrófagos y dilatación canalicular; las cuáles no habían sido contempladas originalmente.

Para objetivo de análisis, se empleó la misma escala numérica utilizada en las variables de cicatrización hepática.

FOTOGRAFÍAS

A continuación se presentan las imágenes más representativas de cada uno de los grupos.

Grupo A

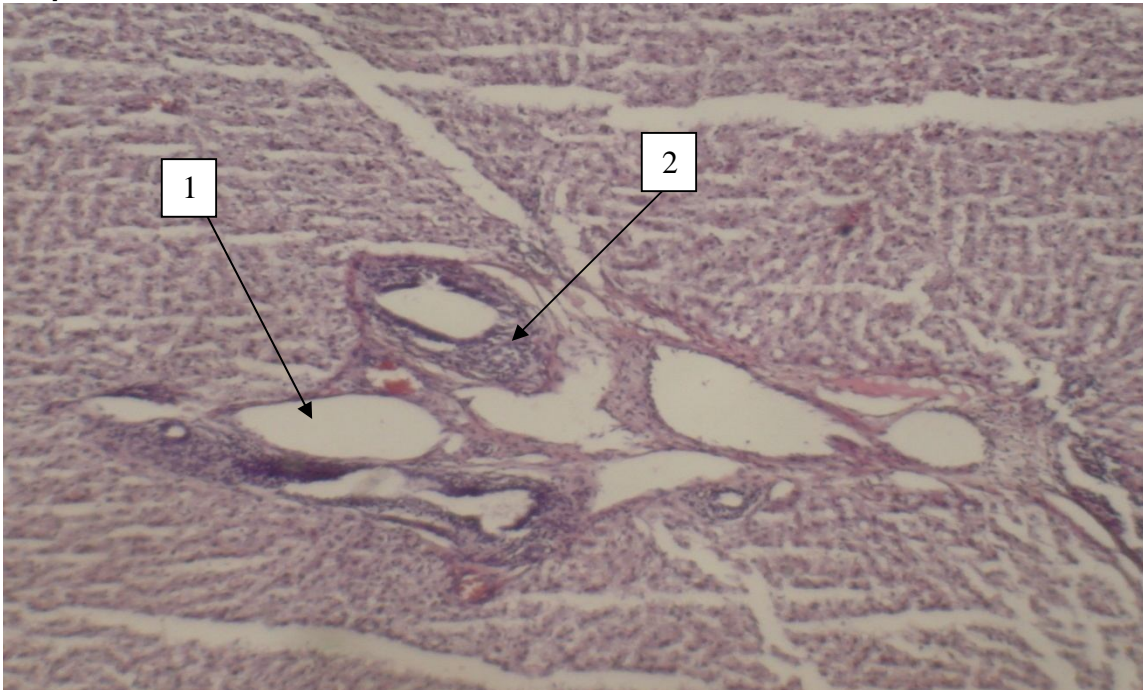


Figura 19. Dilatación canalicular (1). Leve infiltrado inflamatorio en espacios porta (2).

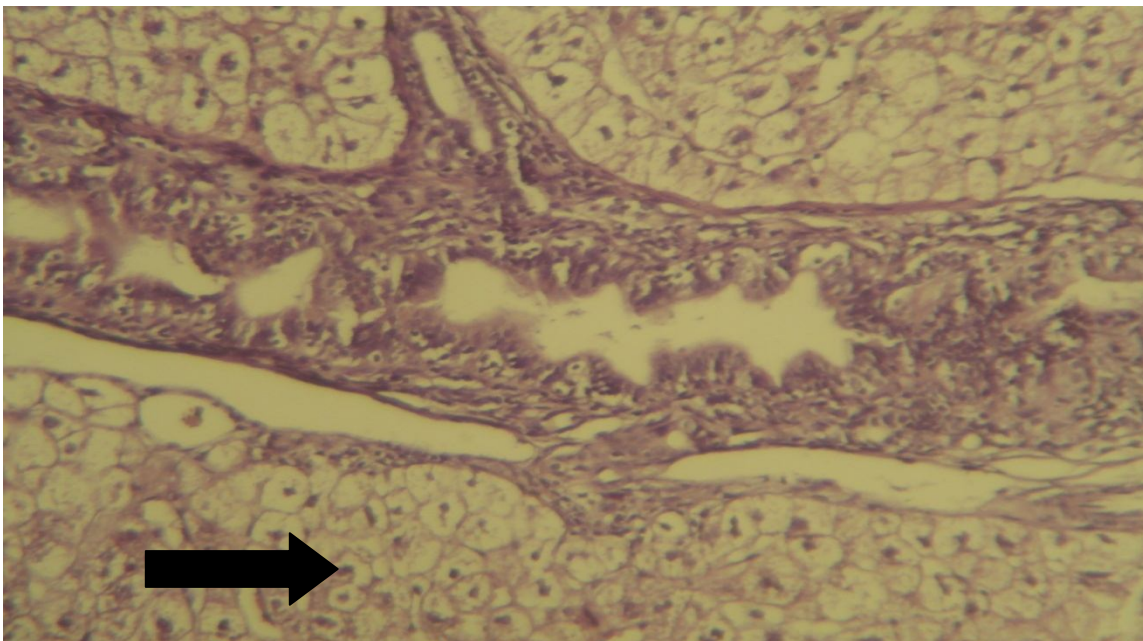


Figura 20. En esta imagen se señala el hallazgo de vacuolización hepatocelular.

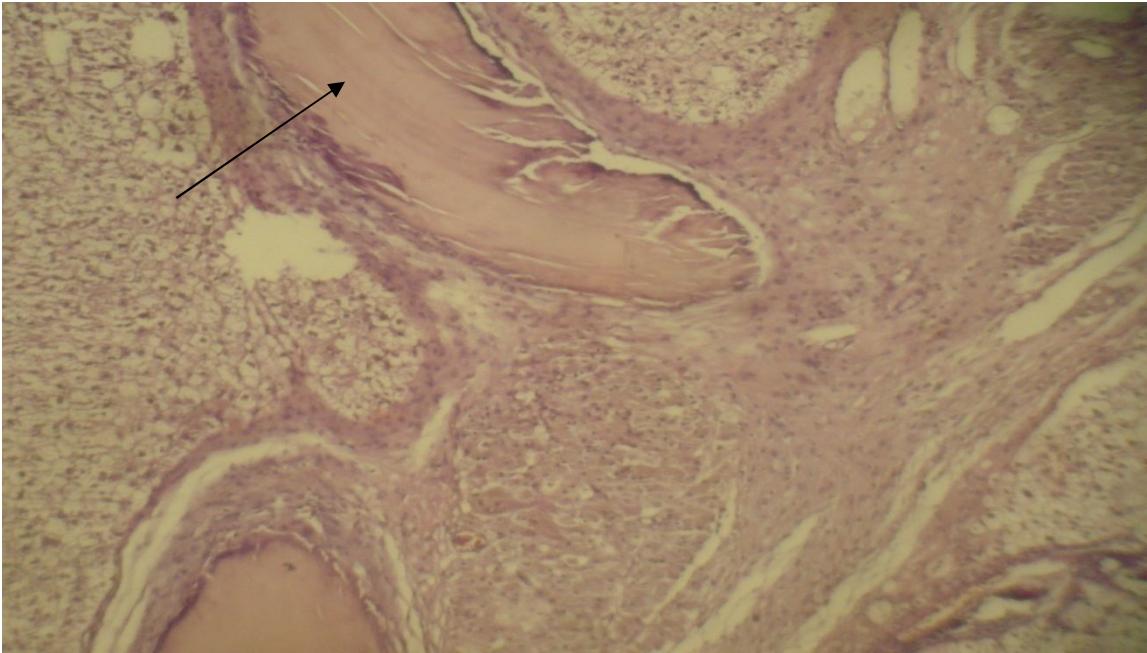


Figura 21. Sutura Quirúrgica.

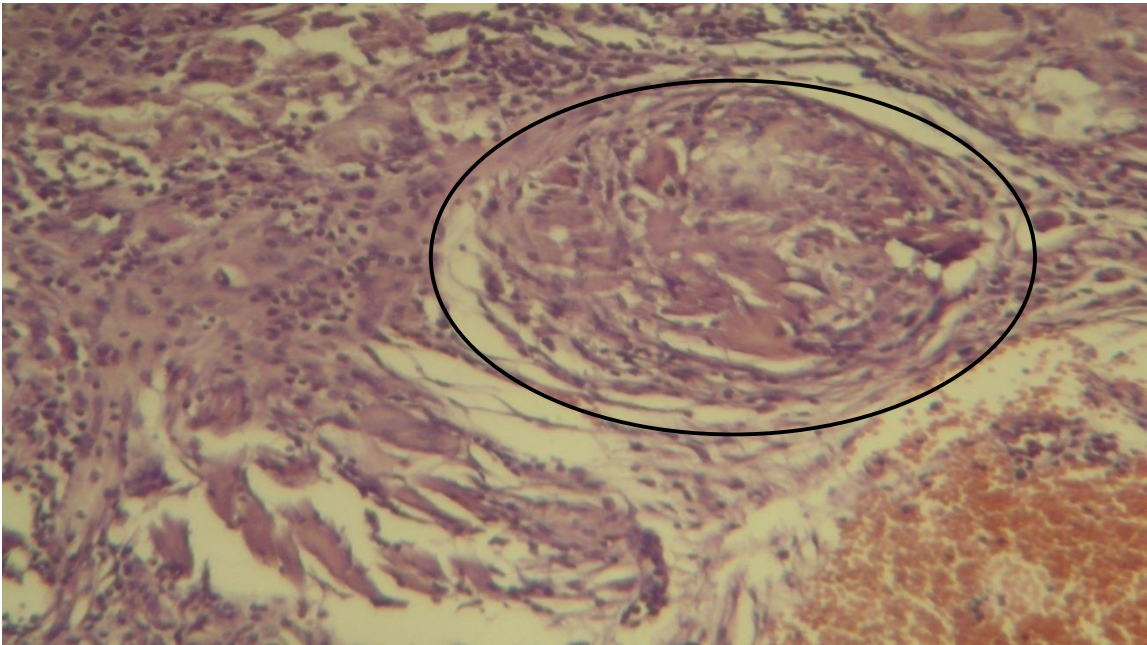


Figura 22. Granuloma a cuerpo extraño.

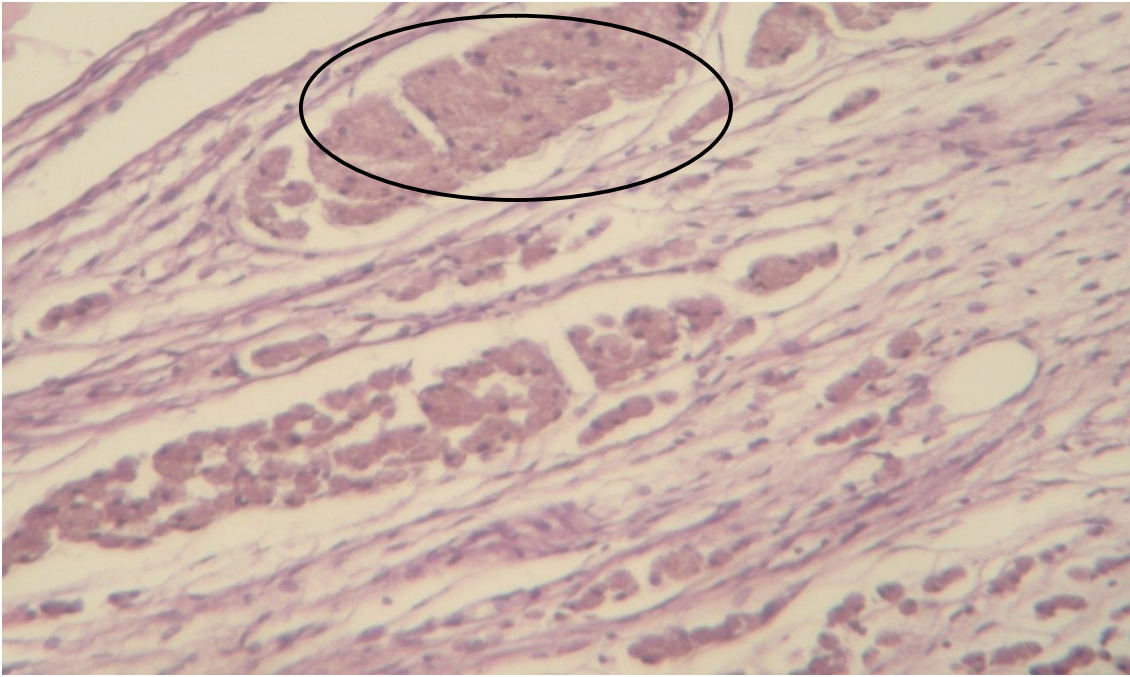


Figura 23. Macrófagos con pigmento.

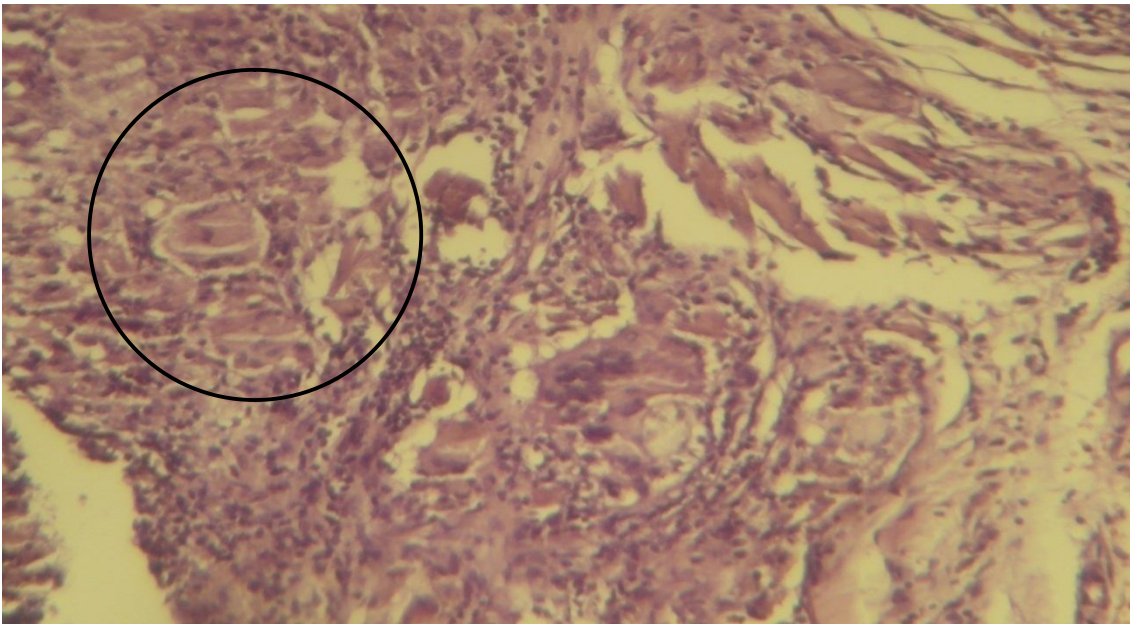


Figura 24. Células Gigantes.

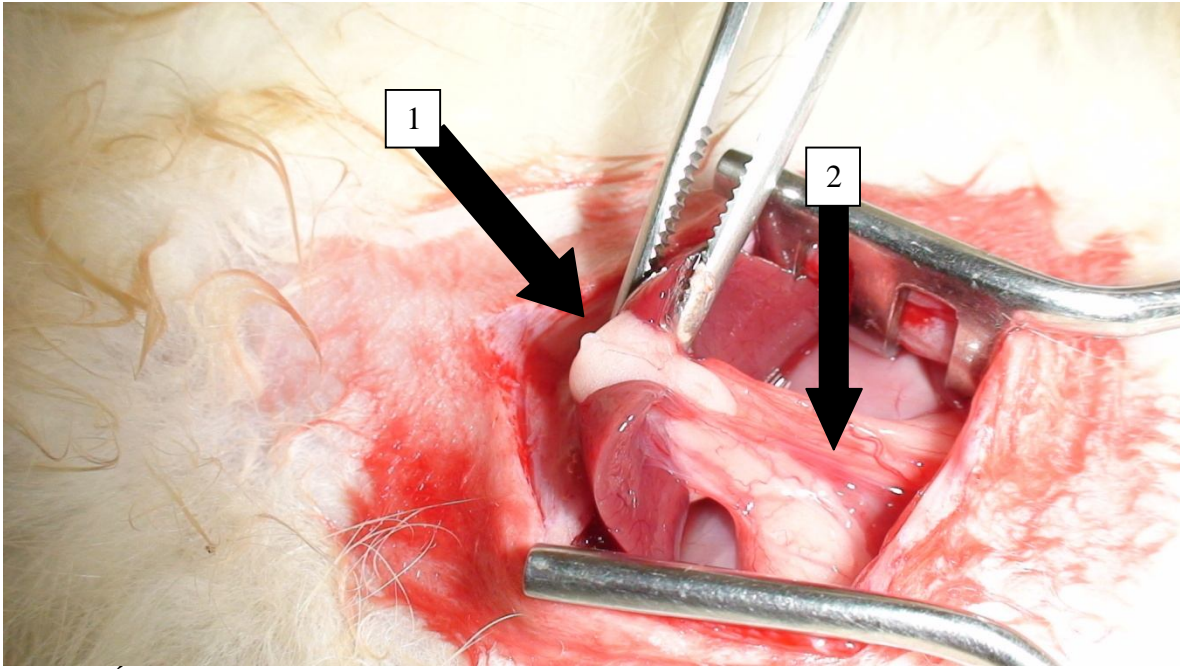


Figura 25. Área de reparo de sutura (1). Adherencia grado III (2).

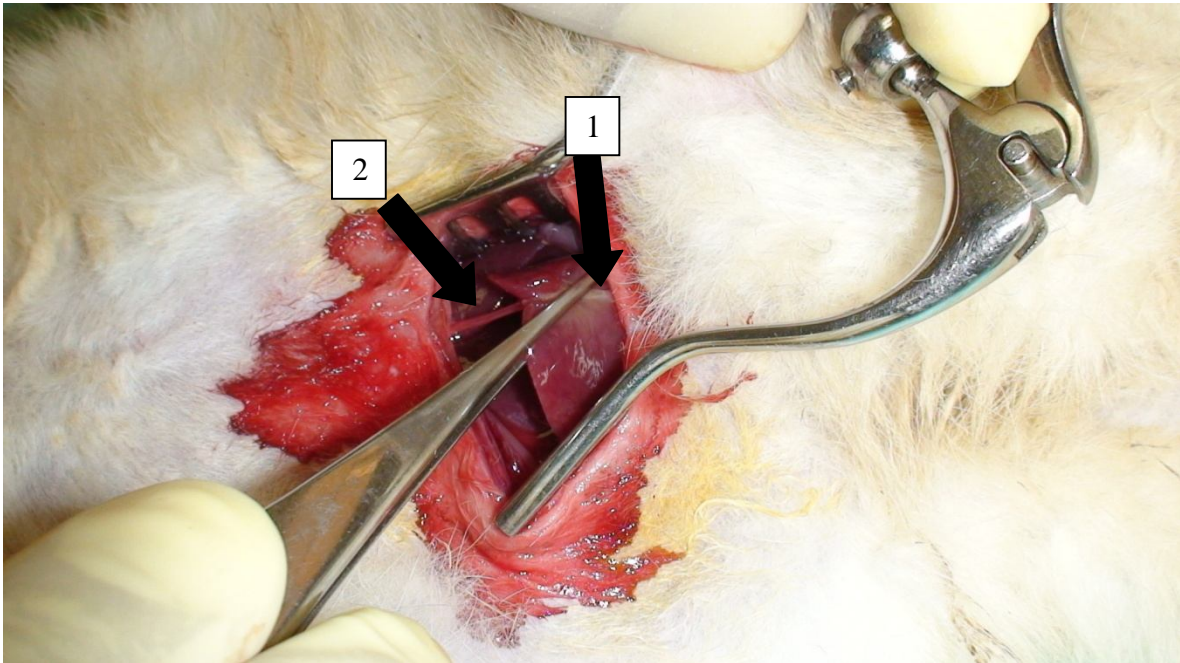


Figura 26. Área de reparo de sutura (1). Adherencia grado I (2).

Grupo B

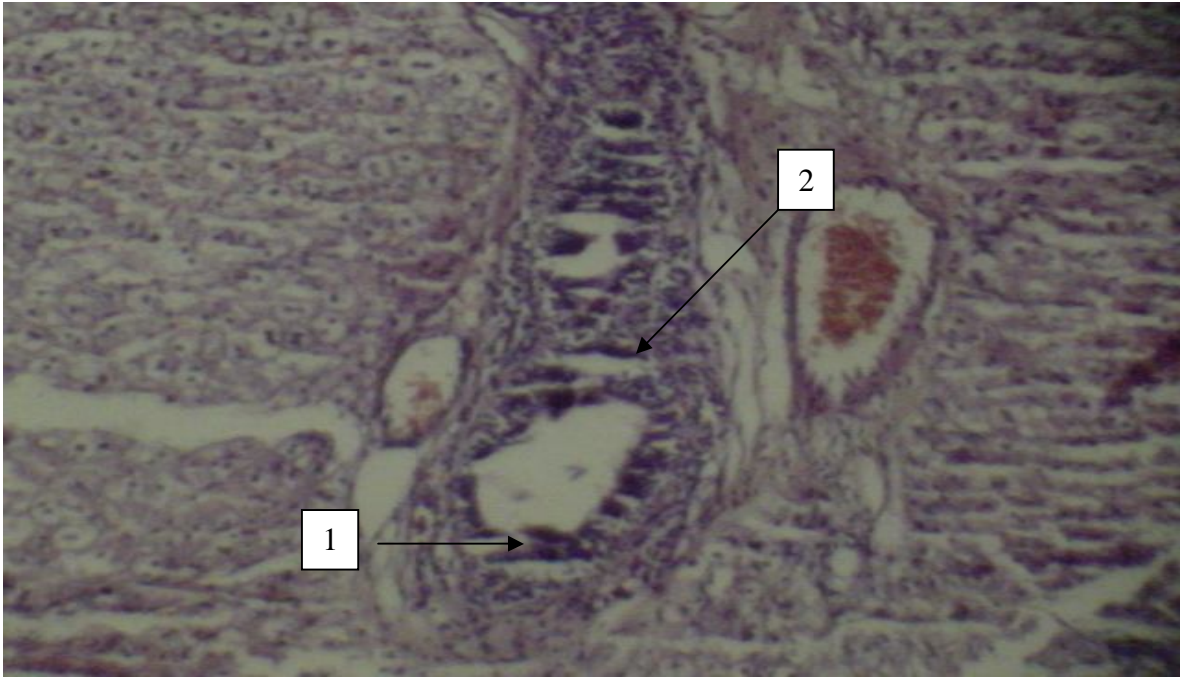


Figura 27. Dilatación canalicular (1). Infiltrado inflamatorio mononuclear periférico (2).

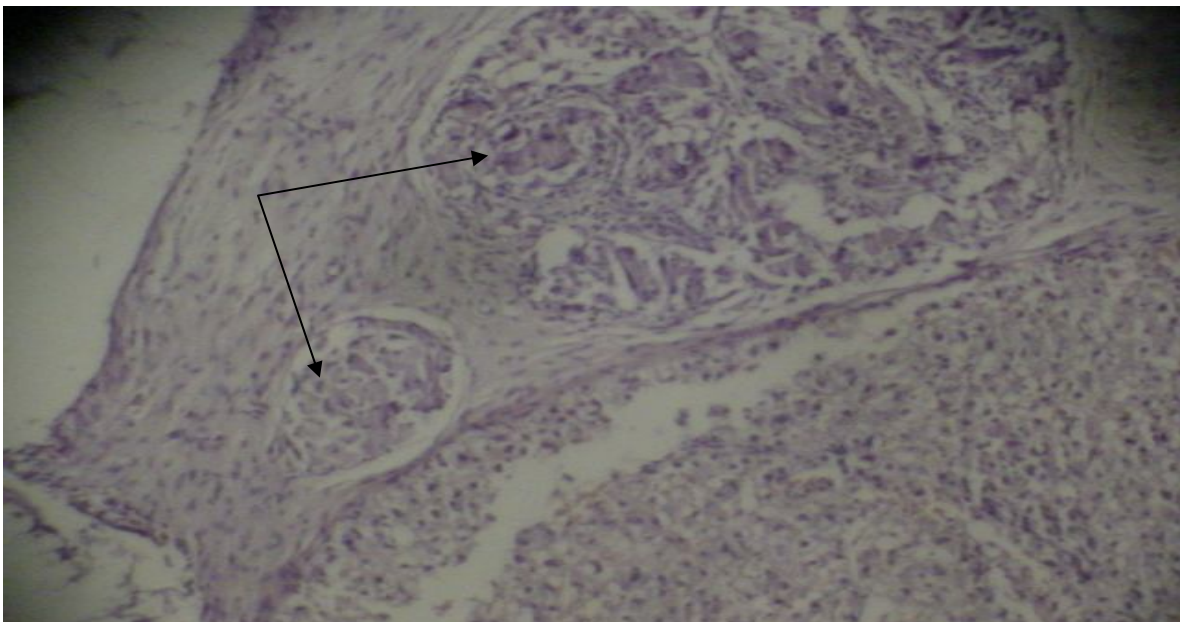


Figura 28. Granulomas a cuerpo extraño.

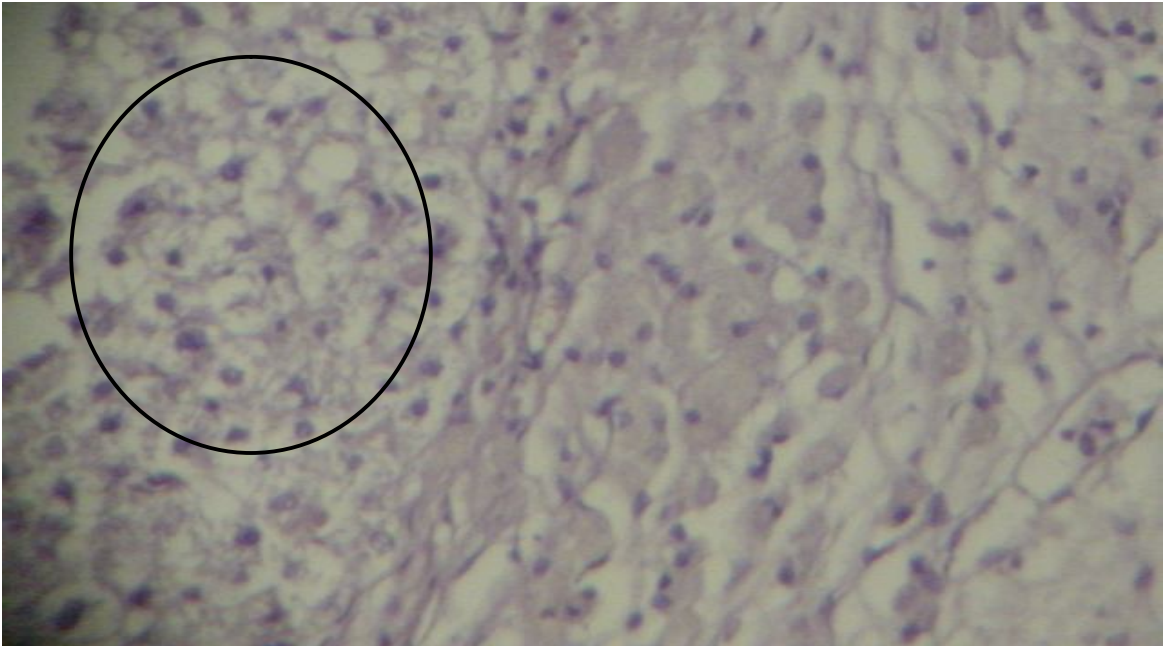


Figura 29. Macrófagos con pigmento.

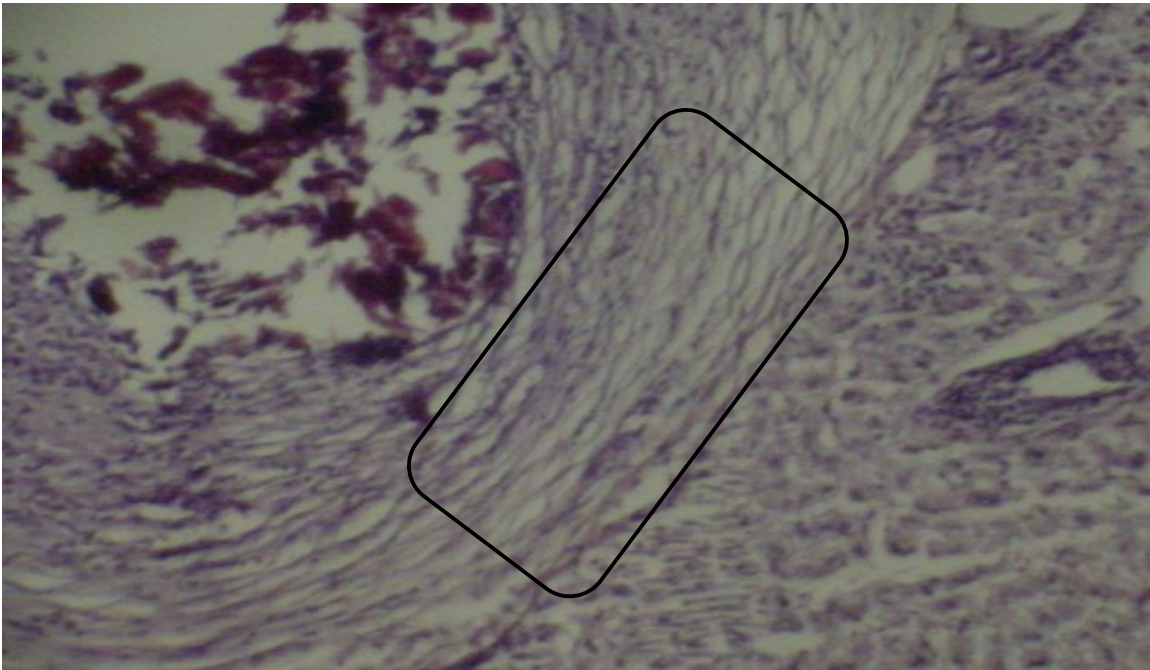


Figura 30. Fibrosis en parénquima hepático.

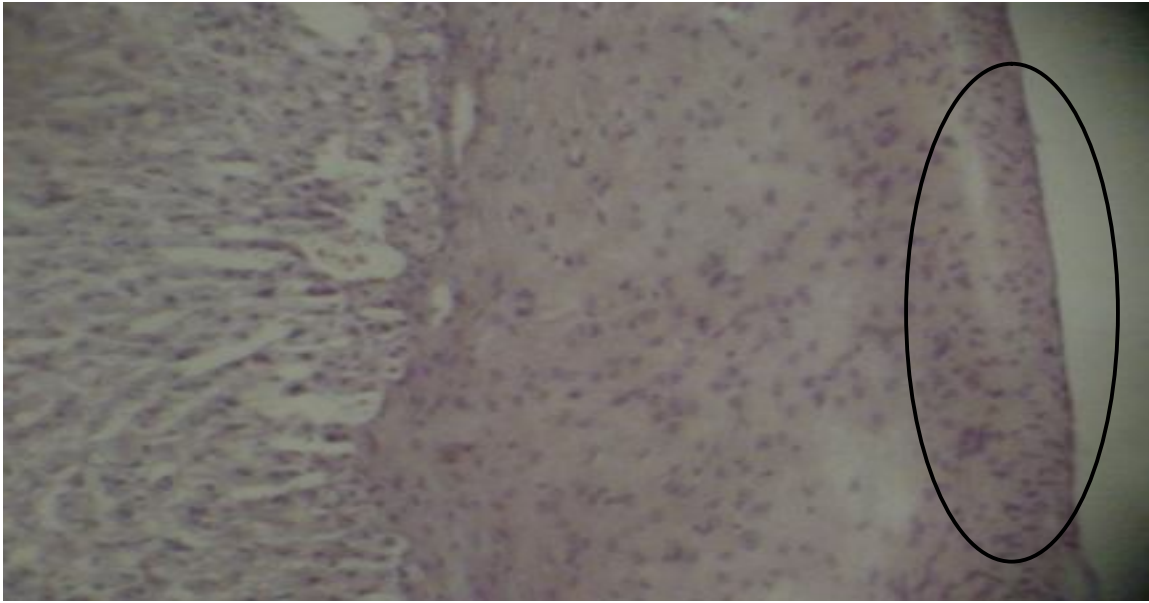


Figura 31. Fibrosis de la cápsula hepática.

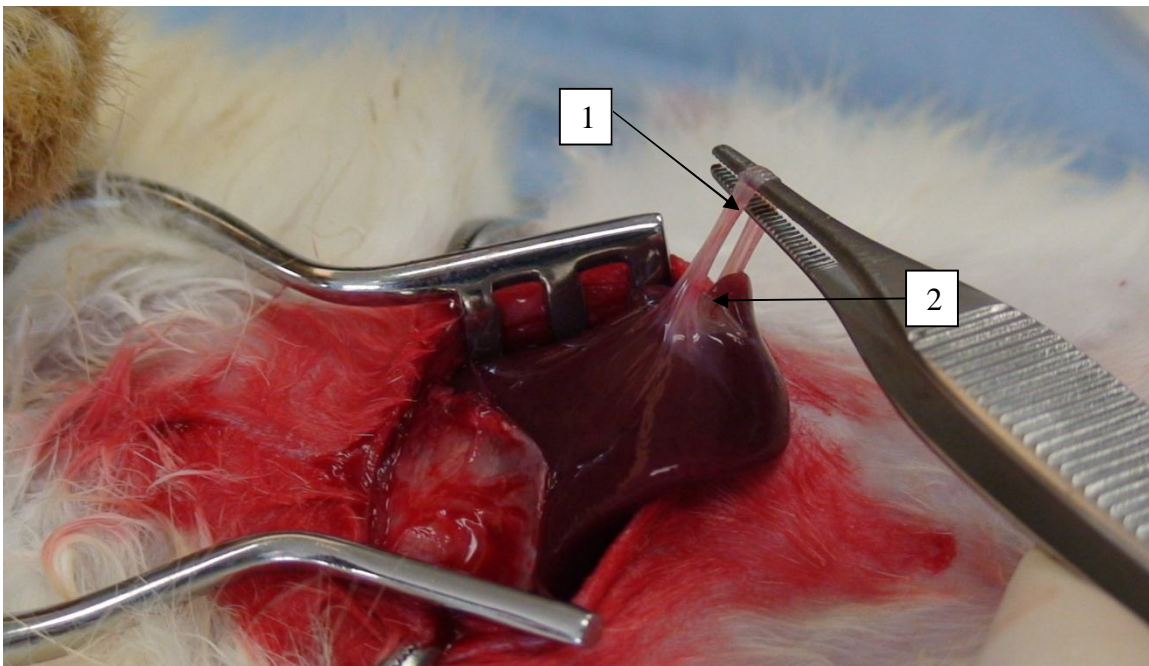


Figura 32. Adherencia Grado I (1). Área de reparo con Cianoacrilato (2).

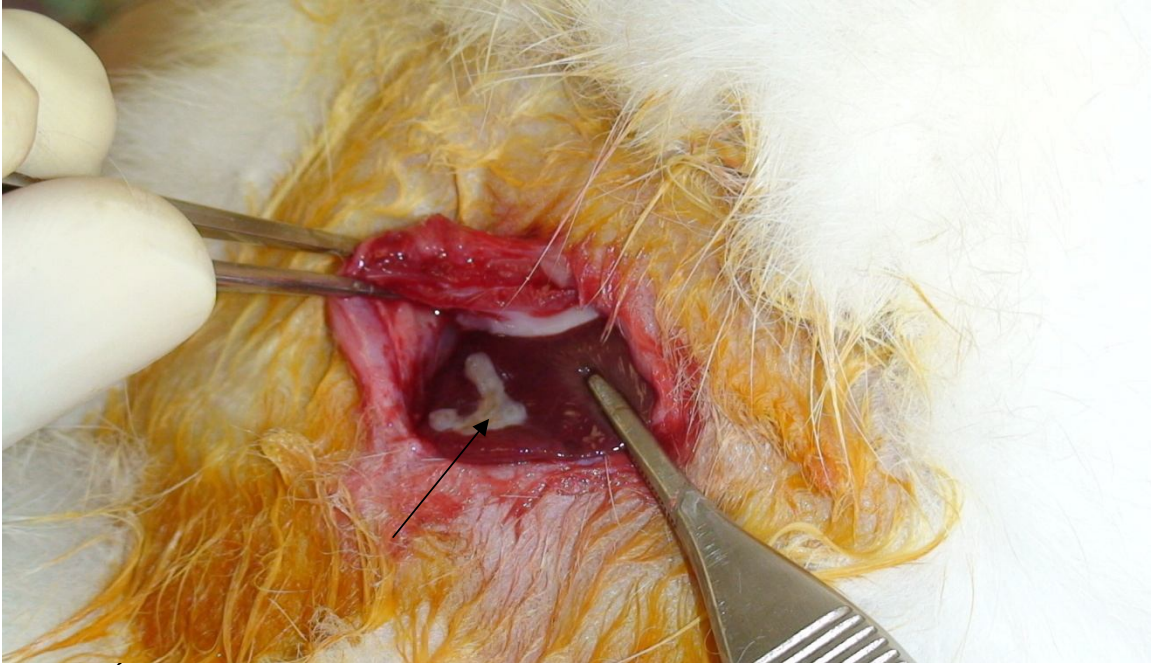


Figura 33. Área de reparo con Cianoacrilato.

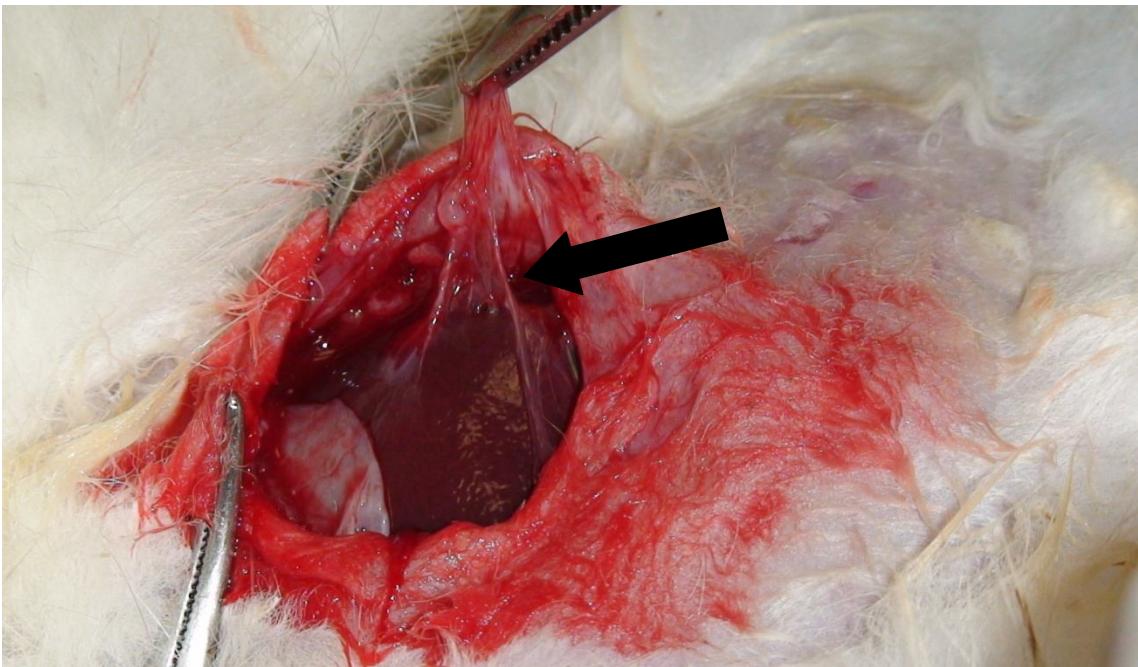
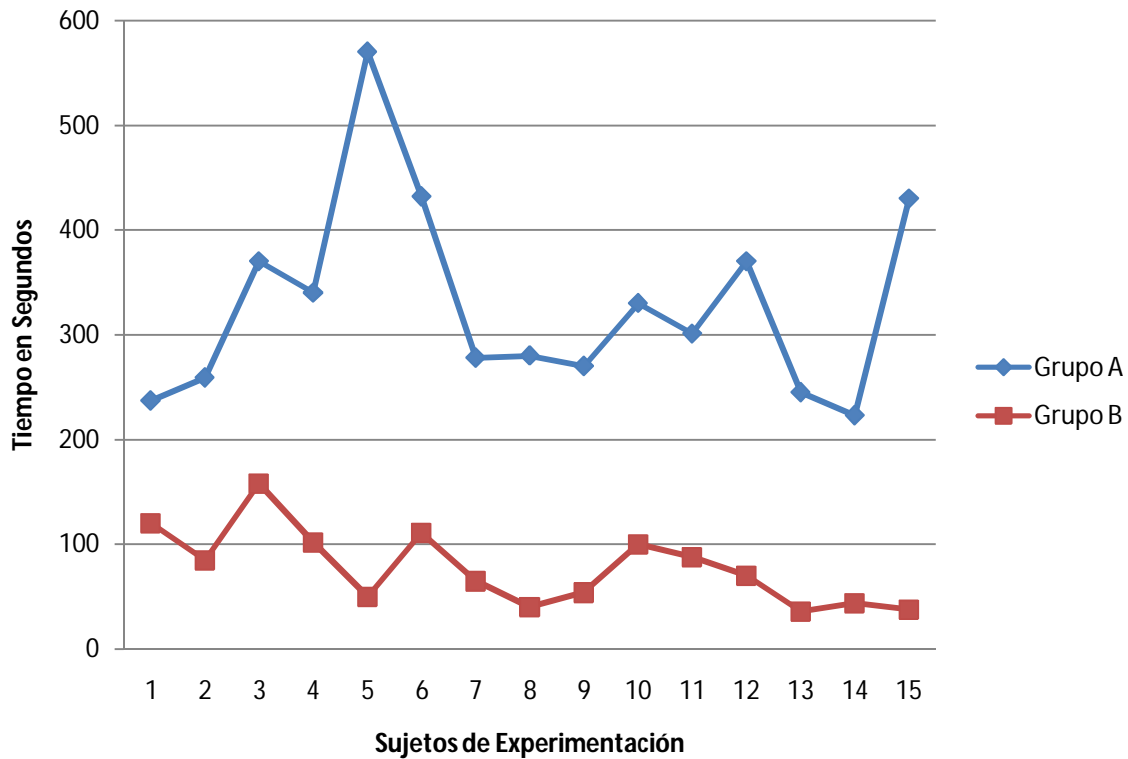


Figura 34. Adherencia Hepática Grado II a peritoneo parietal.

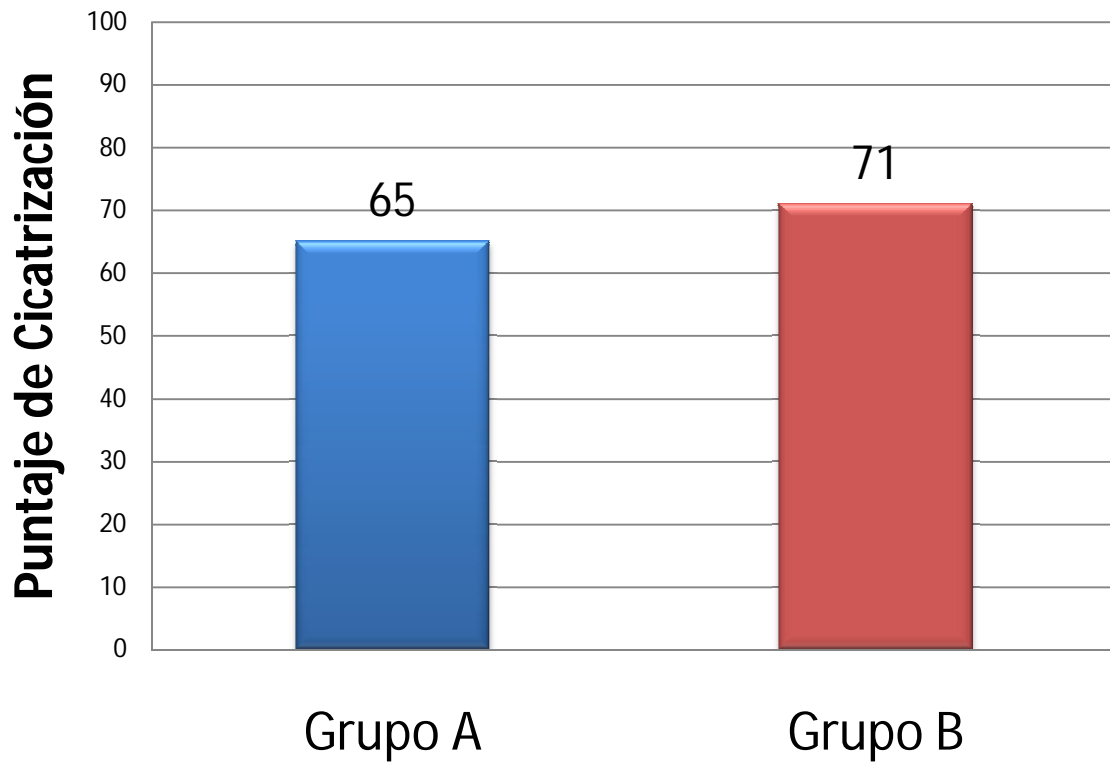
GRÁFICOS

Gráfico 1. Tiempo de Hemostasia



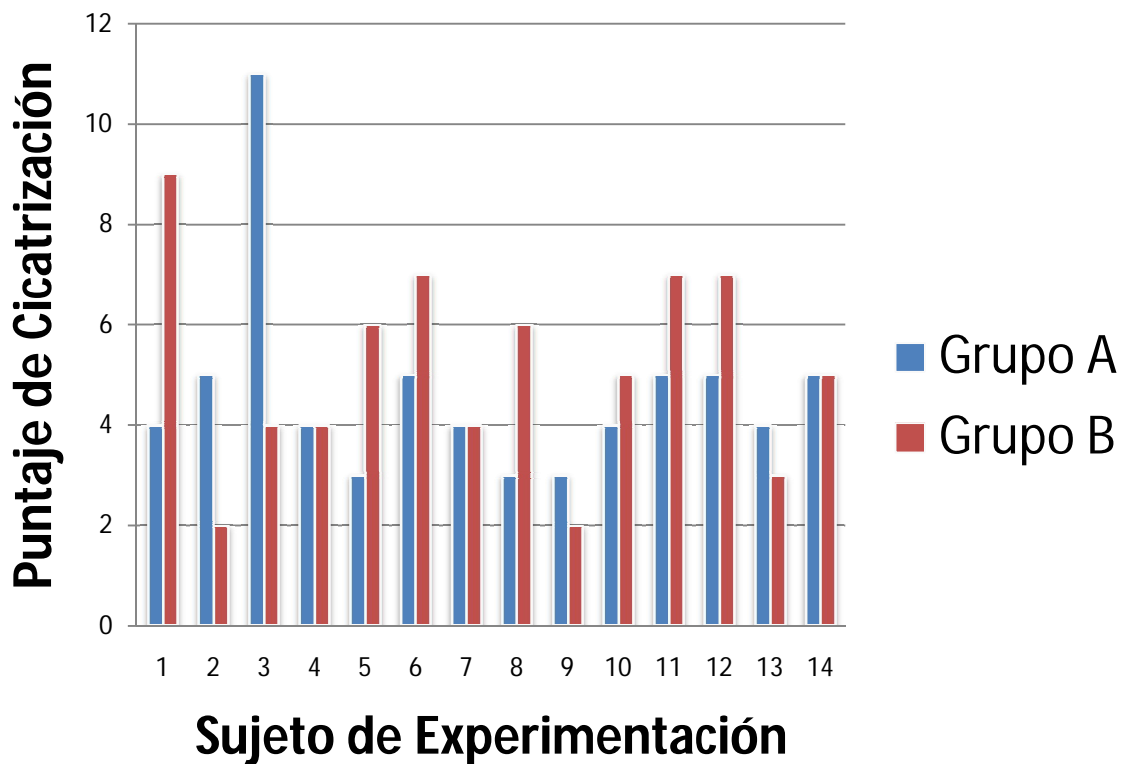
Al comparar el tiempo de hemostasia calculado en ambos grupos, encontramos una marcada diferencia entre los mismos, la cual señala una mayor cantidad de tiempo para alcanzar la hemostasia en el grupo tratado con hepatorrafia. En el Grupo A se manejó una media de tiempo de 321.74 segundos; mientras que en el Grupo B fue de 80.21 segundos.

Gráfico 2. Cicatrización Hepática



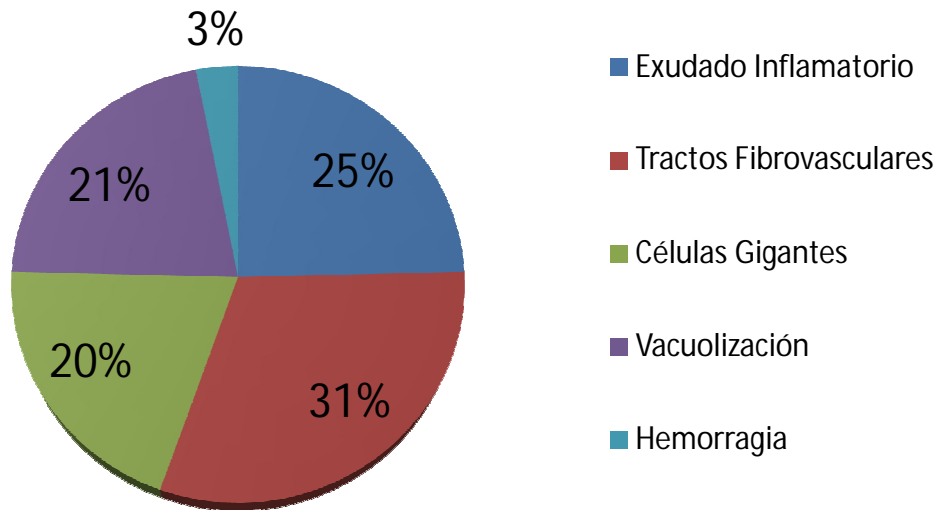
En este gráfico podemos apreciar que no hay una diferencia significativa a nivel del parámetro de cicatrización entre ambos grupos; a pesar de esto el puntaje es ligeramente menor en el Grupo A.

Gráfico 3. Cicatrización Hepática



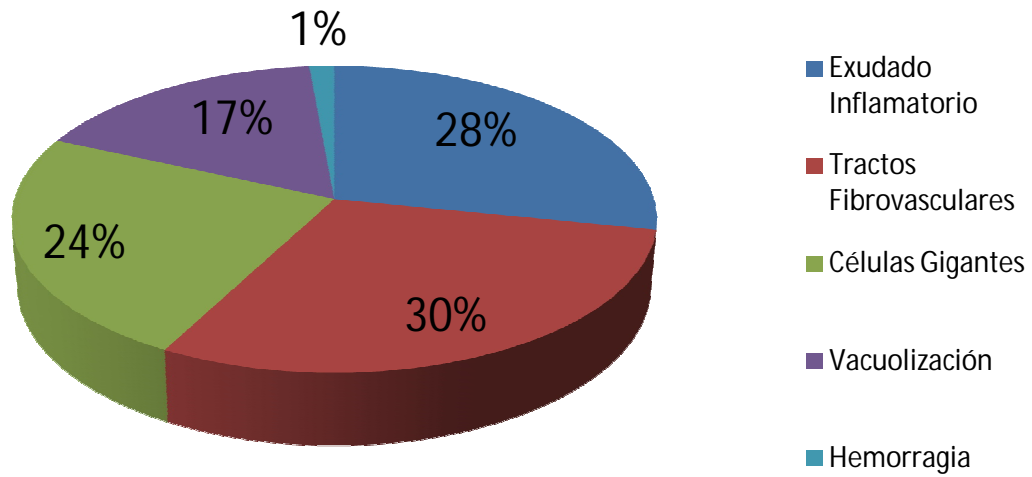
Este gráfico demuestra el detalle de lo expresado anteriormente a través de la comparación individual de sujetos de ambos grupos y reflejando el patrón previamente establecido. Sin embargo, a pesar que el puntaje global es menor en el Grupo A, el sujeto que obtuvo el mayor puntaje individual también pertenece a este grupo.

Gráfico 4. Grupo A Cicatrización



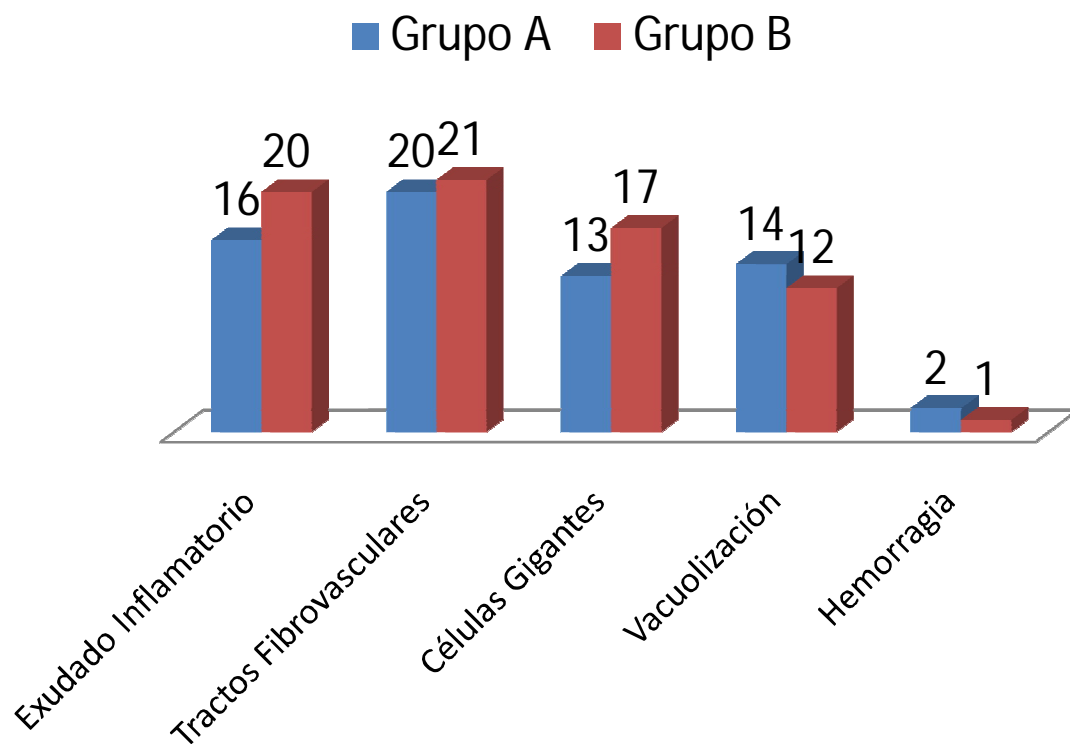
La formación de tractos fibrovasculares fue el hallazgo más frecuentemente encontrado al momento de analizar la cicatrización hepática en los sujetos del Grupo A. La presencia de exudado inflamatorio, vacuolización y células gigantes compartieron una proporción similar. Finalmente, solamente un 3% llegó a presentar hemorragia y ninguno de ellos presentó evidencia de necrosis.

Gráfico 5. Grupo B Cicatrización



La tendencia de los parámetros responsables de cicatrización hepática en el Grupo B fue similar a la de su contraparte, siendo predominante la formación de tractos fibrovasculares. Al igual que en el Grupo A, la presencia de hemorragia fue mínima, y tampoco existió evidencia de necrosis.

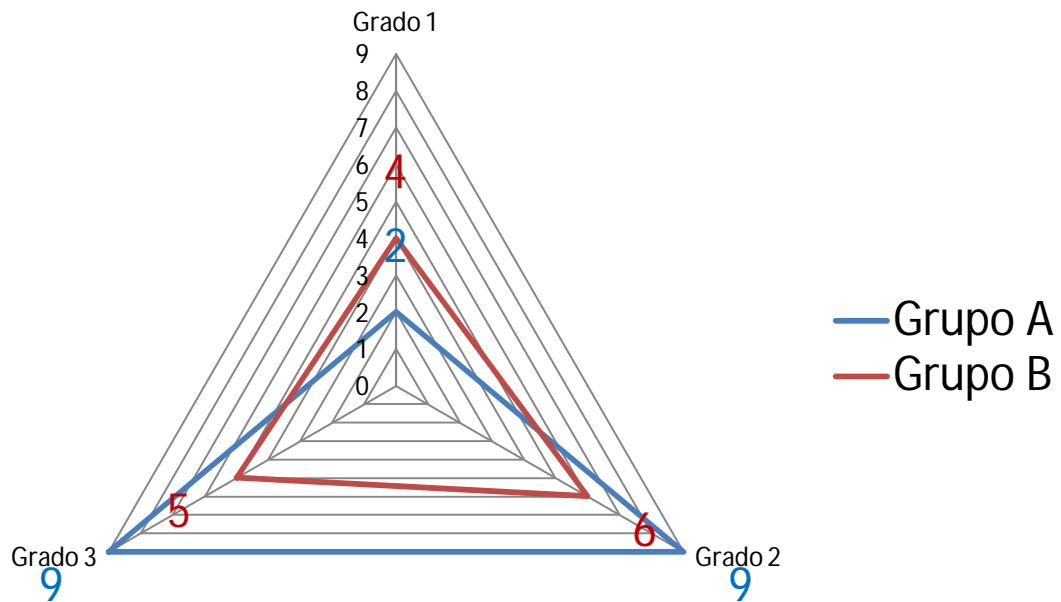
Gráfico 6. Cicatrización Hepática



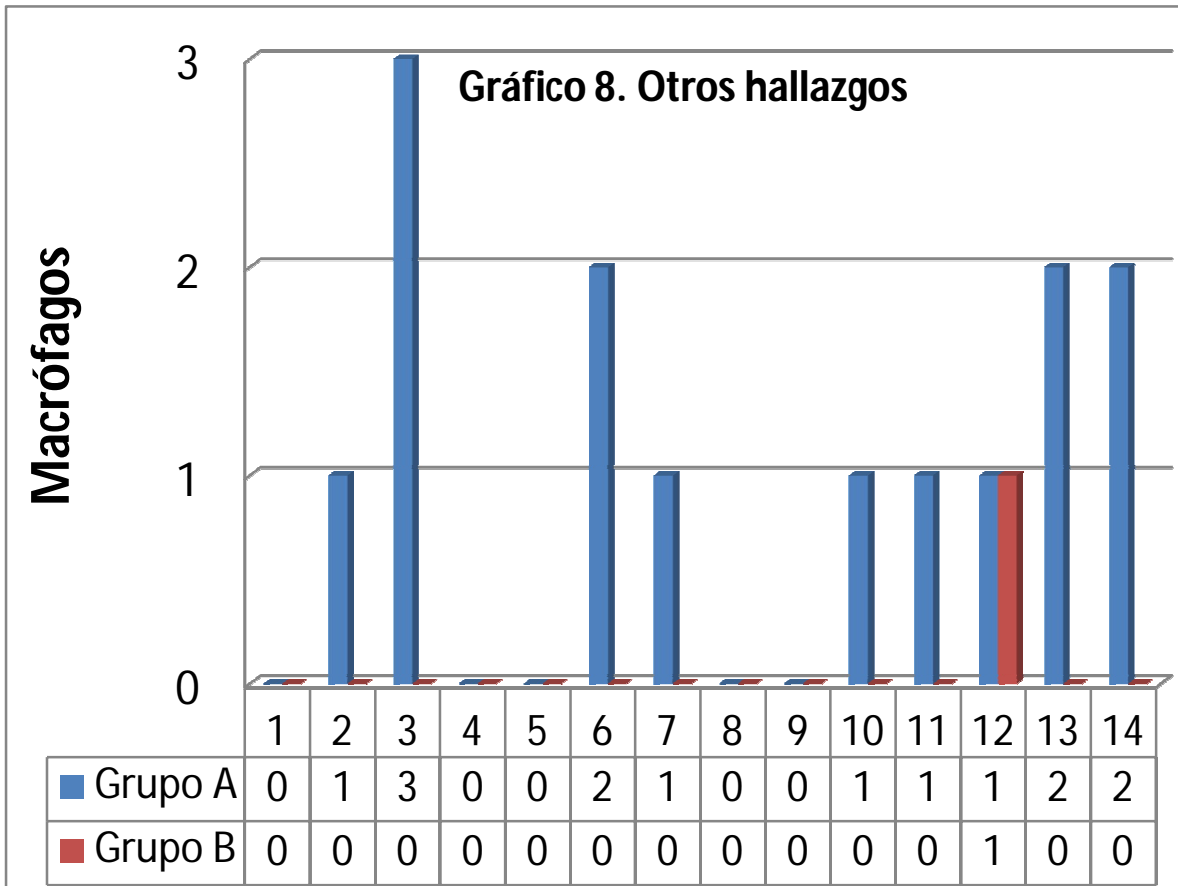
En el análisis individual de los parámetros considerados para evaluar cicatrización hepática, encontramos que salvo por hemorragia y vacuolización, todos fueron siempre más frecuentes en el Grupo B.

Hay que hacer notar que la diferencia, aunque existe, no es significativa.

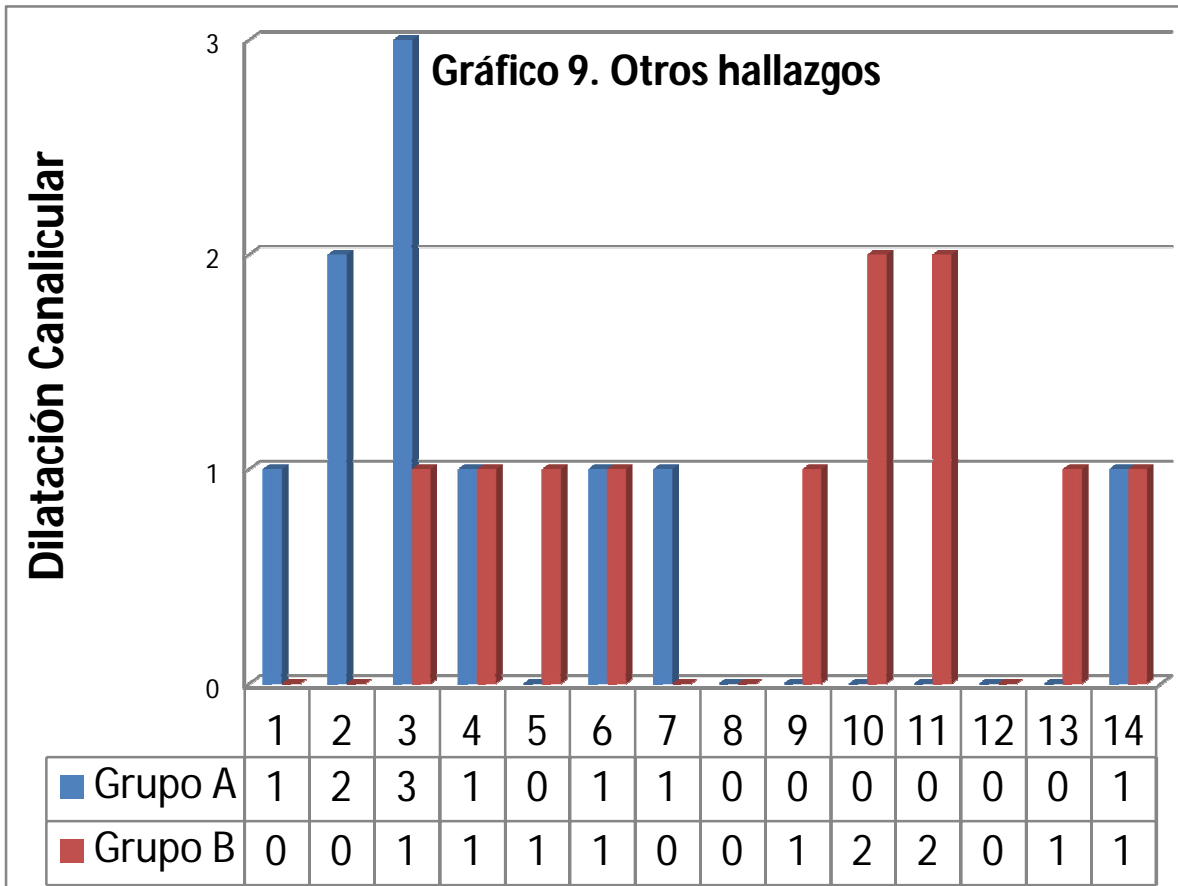
Gráfico 7. Adherencias



Este gráfico pretende demostrar la tendencia de las adherencias producidas por cada uno de las técnicas utilizadas; así pues, en el Grupo A existe una tendencia no solo a la formación de un mayor número de adherencias, sino también a un mayor calibre de las mismas.



En relación a la presencia de otros hallazgos, encontramos que salvo por el sujeto B12, ningún otro de este grupo demostró presencia de macrófagos, contrario a lo ocurrido en el Grupo A, donde se encontraron en 9 de 14 sujetos.



Contrario a lo sucedido con la presencia de macrófagos, la dilatación canalicular siendo un hallazgo no considerado originalmente, llegó a presentarse con similar frecuencia en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados anteriormente son producto del análisis concienzudo de parte del grupo investigador, luego de cronometrar adecuadamente los tiempos que han sido registrados y extraer evidencia en imágenes de las complicaciones que fueron encontradas en cada uno de los sujetos. La información presentada en el apartado de “Cicatrización Hepática” y las imágenes correspondientes al análisis histopatológico de las muestras han sido producto del análisis del patólogo que colaboró con esta investigación, y que jamás llegó a conocer a qué grupo pertenecía cada muestra. De esta forma se preservó al máximo la autenticidad de los resultados. Cabe mencionar en este apartado que originalmente, el estudio contemplaba dos grupos de 15 sujetos cada uno. Debido a que falleció un individuo de cada grupo por causas que no pudieron vincularse con la cirugía se trabajó con dos grupos de 14 sujetos cada uno, cuya discusión de resultados se presenta a continuación.

Todos los datos obtenidos fueron analizados con el programa estadístico previamente descrito, obteniendo primeramente medidas de tendencia central y luego utilizando la prueba “T” de Student, para obtener la significancia de doble cola de cada una de nuestras variables. De esta forma, se buscaba que al menos dos de las tres variables en estudio, presentaran una diferencia estadística significativa para poder aceptar la hipótesis de investigación y poder rechazar la hipótesis nula.

Así pues, la primera variable en estudio es el **Tiempo de Hemostasia**. Al analizar este factor encontramos una amplia diferencia entre ambos grupos, siendo esta marcadamente favorable al grupo correspondiente a cianoacrilato (Grupo B). Los sujetos que fueron tratados con hepatorrafía (Grupo A) tomaron en promedio 321.79 segundos para alcanzar

hemostasia, encontrando un valor máximo de 570 segundos en el sujeto A5, y un mínimo de 223 segundos en el sujeto A14. Estos resultados pueden explicarse fácilmente debido a que por ser un órgano parenquimatoso, el control hemostático en hígado con la utilización de suturas es más laborioso y complicado^{6,7}, por lo que requiere no solo paciencia sino también habilidad quirúrgica para alcanzar el objetivo.

El Grupo B, tratado con cianoacrilato, obtuvo mejores resultados con una media de tiempo de hemostasia de 80.21 segundos. En este caso, se encontró un valor máximo de 158 segundos en el sujeto B3 y un valor mínimo de 36 segundos en el sujeto B13. Esto quiere decir que aun el sujeto del Grupo B que tomó más tiempo para alcanzar hemostasia no superó ni igualó al menor tiempo registrado en el Grupo A. En cuanto al tiempo como tal, la bibliografía describe un tiempo de cinco a sesenta segundos en promedio lo que toma al cianoacrilato formar una película adhesiva luego de entrar en contacto con una superficie^{39,40}. Esto sería congruente con nuestros resultados, tomando en cuenta que se cronometró el tiempo desde que se producía el trauma hepático, pasando por el secado y manipulación con instrumentos quirúrgicos de los bordes hepáticos, hasta la aplicación del adhesivo como tal con su efecto consecuente. Una consideración adicional en este respecto es que se debe considerar la potenciación del efecto adhesivo y hemostático que sufre el cianoacrilato al entrar en contacto con superficies húmedas o ricas en proteína³⁹, tal como es el caso de una superficie hepática sangrante. Este factor obliga a realizar maniobras hemostáticas previas de compresión local para remover el exceso de sangre del tejido y luego a manipular adecuadamente el dispensador de cianoacrilato para evitar aplicar este en otra superficie diferente a la que se pretende reparar. Contemplar estos elementos puede contribuir a reducir la incidencia de la adhesión del hígado a otras superficies biológicas como el peritoneo parietal, tal como se muestra en la **figura 34**.

En el análisis estadístico de la primera variable de este estudio, encontramos un Valor de T de 9.084 y una Significancia de Doble Cola de 0.000. Estos resultados establecen que existe una diferencia estadísticamente significativa favorable al cianoacrilato.

En cuanto a la **Cicatrización Hepática**, encontramos un puntaje más alto (71 puntos) en el Grupo B, esto quiere decir que existe mayor presencia de marcadores inflamatorios y por consiguiente un proceso de cicatrización menos eficiente. Sin embargo el Grupo A, aunque presenta un puntaje menor (65 puntos), este no alcanza a tener una diferencia estadísticamente significativa, obteniendo un Valor de T de -0.654 y una Significancia de Doble Cola 0.519. Si bien es cierto, no existen estudios comparativos de referencia empleando los tratamientos propuestos por este estudio, si sabemos que autores como Tovar Et.al⁷ han demostrado un proceso de cicatrización más deficiente con el uso de hepatorrafia comparada con pegamentos biológicos a base de fibrina. Fontes Et.al en 2004 por su parte demostraron que al comparar cianoacrilato con pegamentos biológicos a base de fibrina el segundo presentaba mejores resultados en materia de formación de granulomas y cicatrización en general.

Podríamos decir entonces que aun y cuando la bibliografía les presenta como inferiores en materia de cicatrización hepática en relación a un tercer tratamiento, no existe una diferencia significativa entre las mismas. En cuanto a otras similitudes, vale la pena mencionar que aun y cuando han sido hallazgos frecuentes en el análisis histopatológico del segmento de reparo hepático en otros estudios^{7,10,11}, no se encontró necrosis en ninguna de las muestras de este estudio y existió una muy baja tasa de hemorragia.

En el análisis individual, de cada uno de los parámetros contemplados para medir el grado de cicatrización hepática, encontramos la presencia de tractos fibrovasculares y exudado inflamatorio como los hallazgos más comunes en ambos grupos y una tendencia

ligeramente mayor a formación de células gigantes en el Grupo B con respecto a su contraparte, esto probablemente producto de la reacción inflamatoria y de histotoxicidad que se asocia al etil-cianoacrilato.

El análisis de las **Complicaciones** encontradas en ambos grupos presento una nueva contradicción con la bibliografía consultada para este estudio, puesto que aun y cuando están descritos, no hubo presencia microscópica ni macroscópica de abscesos en ninguno de los sujetos. En cuanto a la presencia de adherencias en cambio, el **Gráfico 7** y la tabla de recolección de datos correspondiente demuestra la tendencia de los sujetos del Grupo A no solo a formar adherencia de forma más frecuente sino también a que estas tengan un mayor calibre que las encontradas en los sujetos del Grupo B.

El análisis estadístico de esta variable nos presenta un Valor T de 1.163 y una Significancia de Doble Cola de 0.255. De esta forma encontramos que aun y cuando existe una diferencia favorable al Grupo B, esta no es estadísticamente significativa.

Tomando los datos arrojados por el análisis de las tres variables de estudio, no podemos aceptar la Hipótesis de Investigación ni rechazar la Hipótesis Nula, debido a que únicamente una de las variables presenta una diferencia estadísticamente significativa a favor del Grupo B. Sin embargo, una interpretación más exhaustiva de los resultados nos permite establecer que al comprar el uso del cianoacrilato en la lesión hepática traumática con la hepatorrafia, este es marcadamente mejor para alcanzar la hemostasia de forma efectiva y rápida, además de ser mucho más fácil de usar. Adicionalmente, no presenta una diferencia significativa con respecto a la hepatorrafia en materia de cicatrización hepática, demostrando así que no es inferior a esta. Finalmente, el cianoacrilato se asocia a una menor incidencia de adherencias que el reparo hepático con sutura absorbible.

Además de las variables consideradas originalmente para este estudio, el reporte enviado por el patólogo que analizó las muestras incluyó dos hallazgos frecuentemente encontrados: dilatación canalicular y presencia de macrófagos. En el caso del primero, se presento en una proporción similar en ambos grupos. La presencia de macrófagos por su parte es casi exclusiva del Grupo A y además de ser un marcador inflamatorio, podría asociarse también a riesgo de desarrollar infección. El cianoacrilato por su parte consta dentro de sus características propias con un efecto bacteriostático ⁸ que podría ser beneficioso en una circunstancia como esta.

Otro aspecto importante a discutir es la asociación de cianoacrilatos de cadena corta con histotoxicidad, efecto que ha sido controlado en la práctica clínica, aumentando la cadena de carbonos de la molécula original. Es importante mencionar, que ninguno de los hallazgos frecuentemente asociados a esto (necrosis, y lisis de membranas celulares) pudo verificarse en el análisis histopatológico de las muestras del Grupo B. Si se encontraron por el contrario, marcadores inflamatorios crónicos como células gigantes y granulomas.

Una consideración final a mencionar, es que el costo total del etil cianoacrilato, es inferior por unidad, al de un hilo de sutura, y desde luego a otras alternativas como los pegamentos biológicos a base de fibrina. Tomando todas las ventajas antes planteadas, le convierten en una alternativa válida y de bajo costo para el tratamiento de la lesión hepática traumática.

CONCLUSIONES:

- La Hipótesis Nula no puede ser rechazada debido a que existió diferencia estadísticamente significativa únicamente en una de las variables.
- A pesar que la evidencia científica estima que la polimerización del cianoacrilato toma en promedio de 5 a 60 segundos; en nuestros resultados la media fue de 80.21 segundos. Sin embargo en este caso es necesario tomar en cuenta las limitaciones mecánicas que se presentaron al momento de aplicar el mismo.
- Existe diferencia estadísticamente significativa en el Tiempo de Hemostasia, siendo superior el cianoacrilato con una media de 80.21 segundos versus hepatorrafia 321.79 segundos respectivamente.
- La principal complicación de las lesiones hepáticas traumáticas es la hemorragia; y el control de esta es difícil mediante hepatorrafia ya que el hígado es un órgano parenquimatoso. Esto se logra en un tiempo mucho menor mediante la aplicación de cianoacrilato.
- Se comprobó que es posible la utilización del cianoacrilato en superficies húmedas, además de la potenciación de su efecto adhesivo en dicho escenario.
- Al cabo de ocho semanas, los análisis histopatológicos demostraron que el cianoacrilato había sido absorbido en su totalidad (contrario a lo que se describe en la bibliografía⁴², la cual refiere que con la utilización de butil-cianoacrilato se esperaría una degradación completa del polímero en un período no inferior a un año).

- A pesar que el score de cicatrización fue mejor en el grupo tratado con heparografía, la diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Todos los estudios utilizados como base bibliográfica para el presente trabajo, reportaban la presencia de abscesos como una de las principales complicaciones en el tratamiento de la lesión hepática, cosa que no pudo ser evidenciada en ninguno de los grupos intervenidos.
- Al momento de analizar las complicaciones de este estudio, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, vale la pena mencionar que hubo una menor incidencia de adherencias en el grupo tratado con cianoacrilato.
- Las principales reacciones adversas asociadas al uso de cianoacrilatos de cadena corta en superficies biológicas son: fenómenos de inflamación crónica, lisis de las membranas celulares y necrosis. A pesar de esto, en nuestro estudio no se reportó ninguna evidencia de necrosis ni lisis celular (en ninguno de los 2 grupos). Sin embargo, aun y cuando hay presencia de marcadores inflamatorios, estos también se presentaron en el grupo tratado con heparografía, sin existir una diferencia estadísticamente significativa.
- A pesar de que los seis parámetros que utilizamos para medir cicatrización están citados en otros estudios como sus hallazgos más comunes, también encontramos presencia de macrófagos, hallazgo casi exclusivo del Grupo A, y dilatación de canalículos biliares con proporciones similares en ambos grupos.

- La presencia de macrófagos pigmentados en el grupo tratado con hepatorrafia se puede traducir como presencia de tejido inflamatorio, el cuál potencialmente podría predisponer a colonización bacteriana y por ende a la producción de una infección.

RECOMENDACIONES:

- Realizar otra investigación, utilizando un número mayor de sujetos de experimentación, para ver si mediante esto puede ser rechazada la hipótesis nula.
- Experimentar comparando butil-cianoacrilato versus etil-cianoacrilato para evidenciar sus posibles diferencias con respecto a cohesión y cicatrización.
- Utilizar un aplicador diseñado específicamente para su utilización en lesiones de este tipo, ya que esa fue una de las principales complicaciones que tuvimos al aplicar el cianoacrilato.
- Realizar otros estudios con cianoacrilato para evidenciar su acción en el tratamiento de lesiones en otros órganos, principalmente vísceras.
- Diseñar un estudio comparativo entre butil-cianoacrilato versus pegamento de fibrina que tenga una mayor duración, puesto que el único que encontramos en la bibliografía era de siete días. Y una diferencia significativa entre ellos, podría resultar en una disminución de costos a nivel hospitalario.
- Aunque durante este estudio no se evidenció toxicidad con ninguna de las técnicas empleadas, valdría la pena determinar en futuras investigaciones las propiedades farmacológicas y/o tóxicas del cianoacrilato al ser utilizado en tejido hepático.
- Brindar mayor apoyo a los estudiantes para realizar este tipo de investigaciones, ya sea económica o utilitariamente, por parte de la universidad e instituciones relacionadas con la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao, Peng, Gunasegaram, Aravin, Ladd, Leigh A., Daniel, Steven and Morris, David L. An experimental study of the treatment of liver injury with InLine RFA. HPB. 2007; 9(1):37- 41.
2. Stracieri LDS, Scarpelini S. Hepatic injury. Acta Cir Bras. 2006;21 Suppl 1.
3. Operative Management and Outcomes in 103 AAST-OIS Grades IV and V Complex Hepatic Injuries: Trauma Surgeons Still Need to Operate, but Angioembolization Helps. 2006.
4. Asensio JA, Demetriades D, Chahwan S, et al. Approach to the management of complex hepatic injuries. J Trauma. 2000;48:66–69.
5. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. J Trauma. 1990;30:163–169.
6. Blair SD, Backhouse CM, Harper R, Matthews J, McCollum CN. Comparison of absorbable materials for surgical haemostasis. B J Surg. 1988; 75: 969–971.
7. Tovar MC, Sanchez-Valverde MA. Comparative study of air coagulation, fibrin sealant, and suture in experimental liver injury. Departamento de Cirugía, Facultad de Veterinaria, Campus Espinado, Universidad de Murcia, Murcia España, 1998.
8. Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. ANZ J. Surg. 2007; 77: 209–213.
9. Lv F, Tang J, Li W, Zhang H, Wang W, Yang L. Hemostatic agents injected directly into hepatic injury sites for liver trauma hemorrhage under the guidance of contrast-enhanced ultrasound: an animal experiment. Ultrasound Med Biol. 2008 Oct; 34(10):1604-9.

10. Taha MO, Rosa K, Fagundes DJ. The role of biological adhesive and suture material in rabbit hepatic injure. Acta Cir Bras. [serial on the Internet] 2006 Sept-Oct;21(5).
11. Demirel AH, Basar OT, Ongoren AU, Bayram E, Kisakurek M. Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury. World J Gastroenterol 2008; 14(1): 81-84.
12. Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives. An advance in wound care. JAMA 1997; 277(15):59–60.
13. Singer AJ, Quinn JV, Clark RE, Hollander JE. Closure of lacerations and incisions with octylcyanoacrylate: a multicenter randomized trial. Surgery 2002; 131:270–276.
14. The Congress, Animal Welfare Act as Amended (7 USC, 2131-2156).
15. Office of Laboratory Animal Welfare, National Institutes of Health, Public Health Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals.
16. Office of Laboratory Animal Care, Guidelines for Anesthesia and Analgesia in Rodents and Rabbits Revised January 2006 Approved by the Animal Care and Use Committee January 2006.
17. Portland Veterans Affairs Medical Center Subcommittee on Animal Studies (PVAMC SAS), Animal Care and Use Guidelines for Anesthesia, Analgesia and Tranquilization, August, 2002.
18. American Veterinary Medical Association, AVMA Guidelines on Euthanasia, June 2007.
19. MOORE, K.L.; AGUR, A.R. Compendio de Anatomía con orientación clínica. Masson. 1998.
20. LATARJET, M.; RUIZ LIARD, A. Anatomía Humana. Médica Panamericana. 3ed. 1995.

21. Way LW. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico. 7a edición. Editorial Manual Moderno, 1994, cap. 25.
22. Schwartz SI, Shires GT. Principios de Cirugía. 7ª edición. Ed.Mc Graw-Hill. Cap 30.
23. Wheater. *Histología funcional*. Madrid: Churchill-Livingstone, 1ª ed., 1993. Sección III, El Hígado y El Páncreas.
24. ROSS. Histología, 4ª edición, Ed. Panamericana, 2005. Cap 18, Hígado.
25. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol* 2000; 32:19-31.
26. GUYTON, C.G. and HALL, J.E. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Elsevier, 2006. Unidad 12.
27. Magaña SI, Vizcarra DA, Hagerman RG. Tratamiento no operatorio del trauma hepático. Experiencia inicial con cinco pacientes. *Cirujano General* 2001; 23(4).
28. Beckingham IJ, Krige JEJ. ABC of disease of liver, pancreas, and biliary system: liver and pancreatic trauma. *BMJ British Medical Journal* 2001; 783-788.
29. Trunkey DD. Hepatic trauma. *Surg Clin North Am*. 2004; 84:437-450.
30. Brislin RP, Stemm J. Psychological effects of liver packing. *American Surgeon* 1995; 21: 417.
31. Patcher HL, Feliciano DV. Complex hepatic injuries. *Surg Clin North Am* 1996: 763-782.
32. Chapman WC, Alain CP, Fung J. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma. *Archives Surgery*, 2000.
33. Shapiro MJ, Hernan RB, Luchtefeld RN. Argon beam splenorrhaphy and hepatorrhaphy for trauma. *Southern Medical Journal* 1994; 87: 116-119.
34. Londono-Schimnter E, Penalosa-Bonilla F, De la Hoz J. Liver trauma: Experience with 526 cases. *Panamerkan J Trauma* 1991; 2: 93-101.

35. Pachter HL, Liang HG, Hofstetter SR. Traumas de hígado y vías biliares. En: Trauma. KL Mattox, DV Feliciano, EE Moore (Editores). Cuarta edición. McGraw-Hill Interamericana. México, 2002.
36. Krige JE: Liver fracture and bleeding. Br J Surg 2000; 87(12):1615-1616.
37. Jacobson LE, Kirton OC, Gomez GA: The use of an absorbable mesh wrap in the management of major liver injuries. Surgery 1992; 111:455.
38. Fontes, Carlos Edmundo R. et al. The Repair of Liver Experimental Wound with Fibrin Glue and Cianoacrilate. Acta Cir. Bras 2004; 19(1):37-42.
39. Cary R. Methyl cyanoacrylate and ethyl cyanoacrylate. Concise International Chemical Assessment Document 36. International Program on Chemical Safety and the Inter-Organizational Program for the Sound Management of Chemicals, UNEP/ILO/WHO. Geneva: World Health Organization; 2001.
40. Kilpikari J, Lapinsuo M, Tormala P, Patiala H, Rokkanen P. Bonding strength of alkyl-2-cyanoacrylates to bone in vitro. J. Biomed. Mater. Res. 1986; 20: 1095–1102.
41. Novo J, Rohzkova G, Sosa V, Pernas C. Efectos Sistémicos de la Aplicación de n-butil 2-cianoacrilato en la Microcirugía Vascular Experimental. Revista Cubana de Medicina Militar 2006; 35 (4).
42. Toriumi, D. M. Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: An experimental study. En Laryngoscope 1991; 339-343.
43. Tacher M, Llanes E, Bretaña R, Reyes R. Aplicación del Tisuacril como Tratamiento Alternativo en Afecciones Estomatológicas. MediCiego 2004; 10(1).
44. Toriumi DM, Grady KO. Surgical tissue adhesives in otolaryngology-head and neck surgery. Otolaryngol. Clin. N. Am. 1994; 27: 203–209.
45. Hristov H, Kostov D, Vladova D. Topographical Anatomy of Some Abdominal Organs in Rabbits. Trakia Journal of Sciences 2006; 4(3):7-10.

46. Graham J. The Rabbit Liver in Health and Disease. House Rabbit Society.

Disponible en URL: <http://www.rabbit.org/health/liver.html>

47. Kim S, Lim H, Ryu J, Choi D, Lee W. Radiofrequency Ablation of Rabbit Liver In Vivo: Effect of the Pringle Maneuver on Pathologic Changes in Liver Surrounding the Ablation Zone. Korean Journal of Radiology; 2004 December; 5(4):240-249.