

## Original

## Utilización de adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de fugas anastomóticas en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo: resultados preliminares del ensayo clínico fase IV multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado simple ciego: Protissucol001

Jesús Lago Oliver<sup>a,\*</sup>, Irene Arjona Medina<sup>b</sup>, Ester Martín García-Almenta<sup>c</sup>, Jorge Martín Gil<sup>a</sup>, Mercedes Sanz Sánchez<sup>a</sup>, María Dolores Pérez Díaz<sup>a</sup>, Alfredo Alonso Poza<sup>d</sup>, Fernando Turégano Fuentes<sup>e</sup> y Antonio Torres García<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup>Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>c</sup>Hospital Universitario de San Carlos, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital del Sureste, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Cirugía General II, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>f</sup>Departamento de Cirugía, Hospital Universitario de San Carlos, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2011

Aceptado el 7 de mayo de 2012

On-line el 27 de junio de 2012

## Palabras clave:

Adhesivo biológico

Dehiscencia anastomótica

Tissucol

Fuga

Prevención fuga

Factores crecimiento

## RESUMEN

**Introducción:** Con el objetivo de demostrar la eficacia de los adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de fugas anastomóticas, en enero de 2007 iniciamos un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado, simple ciego, sobre la prevención de fugas anastomóticas en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo mediante la utilización de adhesivos biológicos a base de fibrina.

**Material y métodos:** En enero de 2007 iniciamos un ensayo clínico multicéntrico en el que participan los hospitales Gregorio Marañón, Universitario de San Carlos y Hospital del Sureste, de Madrid sobre la prevención de defectos de cicatrización anastomótica mediante la aplicación de adhesivos biológicos a base de fibrina en la línea de sutura. Los pacientes reclutados se aleatorizan asignando al paciente en función de esta aleatorización a uno de los 2 grupos: grupo de estudio en el que se aplica adhesivo en la línea de sutura y grupo control en el que no se aplica. La variable principal del estudio es la presencia o ausencia de fugas. El ensayo ha sido aprobado por los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica, por la Agencia Española del Medicamento y registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01306851). Ninguno de los autores manifiesta tener conflicto de interés con la empresa Baxter, que comercializa el producto en España.

**Resultados:** Desde enero de 2007 hasta noviembre de 2010, se ha reclutado a 104 pacientes que han sido asignados tras aleatorización, 52 al grupo de estudio y 52 al grupo control. Se han registrado 22 fugas anastomóticas de las cuales 7 en el grupo de estudio (13, 4%) y 15 en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.lago@salud.madrid.org](mailto:jesus.lago@salud.madrid.org) (J. Lago Oliver).

0009-739X/\$ – see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.05.007>

el grupo control (28, 8%) con un valor de la P de 0,046. El índice de riesgo de fugas fue de 0,384, es decir, se produce una reducción del 61% en las fugas de los pacientes a los que se aplica adhesivo biológico a base de fibrina. El grupo de estudio presentó 3 reintervenciones (5, 7%) frente a 12 en el grupo control (23%) con un valor de la P de 0,012. Al analizar la mortalidad, 3 pacientes fallecieron en el grupo de estudio y 4 en el grupo control (5,7 vs 7,7% P = 0,5). No se ha encontrado ninguna otra asociación entre ambos grupos relacionada con el tipo de sutura, tiempo quirúrgico o antecedentes preoperatorios excepto la utilización de drenajes que fue un factor protector de la fuga anastomótica (P = 0,041), aunque la utilización o no de drenajes no fue un factor controlado sino a juicio de cada cirujano.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra de manera significativa a 104 pacientes del inicio del mismo que los adhesivos biológicos a base de fibrina son capaces de prevenir la fuga anastomótica en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo, reduciendo el riesgo de fuga un 61% y el porcentaje de reintervenciones. Se trata del primer ensayo clínico que demuestra de manera significativa estos resultados. Si nuestros resultados se mantienen al cierre del estudio, serán demostrativos de la prevención de fugas anastomóticas con la aplicación de estos adhesivos, siendo entonces recomendable su aplicación en todas las anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### **Use of fibrin based biological adhesives in the prevention of anastomotic leaks in the high risk digestive tract: preliminary results of the multicentre, prospective, randomised, controlled, and simple blind phase iv clinical trial: Protissucol001**

#### **A B S T R A C T**

**Keywords:**

Biological adhesive  
Anastomotic dehiscence  
Tissucol  
Leak  
Leak prevention  
Growth factors

**Introduction:** A multicentre, prospective, randomised, controlled, and simple blind clinical trial was started in January 2007, with the aim of demonstrating the efficacy of fibrin-based biological adhesives in the prevention of anastomotic leaks in the high risk digestive tract. **Material and methods:** A study on the prevention of anastomotic healing defects by applying biological adhesives along the suture line began in January 2007, and included the hospitals, Gregorio Marañón, Universitario de San Carlos, and Hospital del Sureste, in Madrid. The enrolled patients were randomised to one of 2 groups: the study group in which the adhesive was applied to the suture line, and a control group in which it was not applied. The primary outcome of the study was the presence or absence of leaks. The trial was approved by the corresponding Clinical Research Ethics Committees and the Spanish Medicines Agency (AEMPS) and registered [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01306851). The authors declared not to have any conflict of interests with the company, Baxter, which markets the product in Spain. **Results:** A total of 104 patients were recruited between January 2007 and November 2010, of whom 52 were randomised to the study group, and 52 to the control group. A total of 22 anastomotic leaks were recorded, of which 7 (13.4%) were in the study group, and 15 (28.8%) in the control group (P = .046). The leak risk index was 0.384, which means that there was a 61% reduction in leaks in the patients who had the fibrin-based biological adhesive applied. There were 3 (5.7%) further surgeries in the study group, compared to 12 (23%) in the control group (P = .12). On analysing the mortality, it was observed that 3 patients in the study group and 4 patients in the control group died (5.7% vs. 7.7%, P = .5). No other significant differences were found as regards the type of suture, surgical time, or pre-surgical history, except that the use of drainages appeared to be a protective factor of anastomotic leak (P = .041), although the use or not of a drainage was not a controlled factor, but at the discretion of each surgeon.

**Conclusions:** Our study demonstrates, significantly, that in the 104 patients in the study that fibrin based biological adhesives are capable of preventing anastomotic leaks in the high risk digestive tract, reducing the risk of leaks by 61% and a further surgeries. This is the first clinical trial that shows these significant results. If our results are maintained at the end of the study, it will show that anastomotic leaks can be prevented with the application of these adhesives, thus their application may be recommended in all the anastomosis of the high risk digestive tract.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Poco hemos avanzado en las últimas décadas en la prevención de la fuga anastomótica en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo más allá de los criterios ya clásicos basados en la buena técnica quirúrgica mediante la cual se confeccionan anastomosis bien hechas, sin tensión, con buena vascularización de los segmentos anastomosados y en ausencia de contaminación o diseminación oncológica local.

Algunos autores han tratado de mejorar las condiciones locales o sistémicas de estas anastomosis<sup>1-4</sup>, mediante la aplicación de nuevos métodos de sutura, refuerzos o parches en la anastomosis<sup>5-7</sup>, consiguiendo a veces una pequeña mejoría en la eficacia del proceso de cicatrización en estudios que la mayoría de las veces no han tenido potencia suficiente para demostrar sus limitados resultados. Hemos mejorado la técnica de sutura mediante la aplicación de grapadoras mecánicas<sup>8,9</sup>, hemos mejorado el material de sutura manual haciéndolo más resistente a la infección creando anastomosis con monofilamentos reabsorbibles a largo plazo y hemos tratado de proteger nuestras anastomosis con diversos materiales que han intentado mantener los bordes aproximados mecánicamente mediante adhesivos líquidos o sólidos<sup>10</sup>.

Otros autores, basándose en datos experimentales y en estudios clínicos de escasa potencia, han intentado demostrar la eficacia de determinados adhesivos en la prevención de fugas a nivel local por mecanismos probablemente no relacionados con la adhesión mecánica sino con la inducción de la cicatrización<sup>11,12</sup>. Paralelamente algunos estudios han tratado también de demostrar la aceleración del proceso de cicatrización mediante la mejoría de factores sistémicos como la oxigenación tisular administrando altos flujos de oxígeno en el postoperatorio de los pacientes<sup>13</sup>.

Hasta ahora se ha postulado que determinados adhesivos biológicos podrían favorecer este proceso de cicatrización a través de mecanismos no mecánicos tales como la inducción de la proliferación celular y la vascularización asociados a factores de crecimiento que podrían estar presentes en estos adhesivos<sup>14</sup>. Esta teoría, no demostrada hasta la fecha, supondría un cambio en la percepción de estos adhesivos, que pasarían de ser un mero agente mecánico a un medicamento, forma clínica en la que por otro lado fueron aprobados para su utilización<sup>15</sup>.

Sin embargo hasta ahora, se han realizado muy pocos estudios en los que con mayor o menor potencia estadística, se haya conseguido demostrar que los adhesivos biológicos a base de fibrina pueden prevenir la fuga anastomótica. Estamos por lo tanto aún lejos de dar una explicación científica a la acción de un adhesivo cuya eficacia en la prevención de fugas anastomóticas está aún por demostrar.

En este sentido y con el objetivo de demostrar la eficacia de los adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de las fugas anastomóticas en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo, decidimos diseñar y realizar un ensayo clínico fase IV sobre la utilización de adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de fugas anastomóticas por defectos de cicatrización en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo cuyos resultados preliminares presentamos.

## Material y métodos

En enero de 2007 y tras 2 años de diseño, redacción y trámites de autorización en la Agencia Española del Medicamento y en los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica de Madrid, iniciamos un estudio fase IV, multicéntrico aleatorizado, simple ciego, controlado, comparativo entre 2 grupos paralelos para evaluar la eficacia de un adhesivo biológico a base de fibrina (Tissucol Duo<sup>®</sup>, Baxter AG, Viena, Austria) en la prevención de fugas por defectos de cicatrización en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo, con la intención de demostrar la superioridad de la aplicación de adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de fugas anastomóticas sobre la ausencia de su aplicación.

Los pacientes se están reclutando en 3 centros y servicios de la Comunidad de Madrid, el Servicio de Cirugía General II del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Departamento de Cirugía del Hospital Universitario de San Carlos y el Servicio de Cirugía General del Hospital del Sureste siguiendo una aleatorización generada mediante una tabla de números aleatorios de Excel para Windows versión 2007 que asigna el paciente a uno de los 2 grupos: grupo de estudio, en el que se aplica adhesivo biológico a base de fibrina en la circunferencia de la anastomosis y grupo control (en el que no se aplica).

### Criterios de inclusión

Los pacientes candidatos a ser incluidos son aquellos a los que se les va a practicar una anastomosis en el tubo digestivo de alto riesgo, definiendo dicho tipo de anastomosis como aquellas en las que es previsible encontrar una proporción de defectos de cicatrización por encima de un 5%. Las anastomosis que se definen como de alto riesgo y que por lo tanto son objeto de este estudio son las anastomosis rectales, las anastomosis gastroyeyunales en cirugía bariátrica, las anastomosis esofágicas en ausencia de plastia gastrointestinal, las anastomosis esofágicas realizadas sobre una gastroplastia, las anastomosis sobre un segmento intestinal obstruido en el momento de la cirugía y las anastomosis duodenoyeyunales en cirugía bariátrica.

### Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio aquellos pacientes que aún cumpliendo los criterios de inclusión tengan enfermedad oncológica avanzada peritoneal en el momento del estudio, los pacientes con situación hemodinámica inestable y los gravemente desnutridos definiendo esta situación por una proteinemia inferior a 4 g/dl.

Una vez comprobado que el paciente cumple los criterios de inclusión y no cumple ningún criterio de exclusión, informamos al paciente sobre la posibilidad de entrar en el ensayo, le proporcionamos la hoja de información y si el paciente acepta, firma el consentimiento informado. Le asignamos en ese momento un número de protocolo por orden de entrada en el estudio y un número aleatorio mediante el cual pertenecerá a uno de los 2 brazos del ensayo.

### Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se ha obtenido para  $\alpha = 0,05$  suponiendo una reducción del 5% de fugas al 2,5%, en 250 pacientes.

### Objetivo primario del estudio y criterios de salida y finalización

El objetivo primario del estudio es demostrar la presencia o ausencia de fugas anastomóticas por lo que la detección de una fuga en cualquier momento del seguimiento es criterio de salida del paciente y finalización. El análisis de resultados se ha hecho por el principio de intención de tratar.

Se recogen variables de tipo demográfico: edad, sexo y antecedentes entre otras; de tipo técnico: tipo de anastomosis, lugar, duración de la cirugía; de tipo clínico: enfermedad tratada, tipo de resección, constantes y analítica al 3<sup>er</sup> día; y datos de morbimortalidad al mes, a los 3 y a los 6 meses. Todos los pacientes fueron sometidos a prueba de imagen: TC o Rx simple (enema o tránsito gastrointestinal) durante el estudio para demostrar la presencia o ausencia de fugas excepto en casos en los que se demostró la fuga por métodos clínicos o en una reintervención. Todas las intervenciones fueron realizadas en los 3 centros por cirujanos expertos con una técnica quirúrgica estandarizada. En algunos pacientes las intervenciones fueron practicadas por médicos en formación de último año con la habilidad suficiente para la realización de la intervención tutorizados en todo momento por los mismos cirujanos expertos que participaron como investigadores en el ensayo.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de las diferentes instituciones con el código de protocolo PROTISSUCOL001 y registro 25/06 y por la Agencia Española del Medicamento habiéndose formalizado un seguro de responsabilidad civil específico para el ensayo. El ensayo ha sido registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con el número de identificación NCT01306851. Ninguno de los autores del ensayo manifiestan conflictos de interés ni relación contractual o económica con la empresa Baxter.

### Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se han realizado con el paquete estadístico PASW Statistics<sup>®</sup> 18.0 (Predictive Analytics Software). Para todos los análisis se ha tomado un valor de  $\alpha = 0,05$ .

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables basales de los pacientes, sexo y edad, especificando la media y la desviación típica en las variables cuantitativas. Para las variables categóricas se han calculado frecuencias y porcentajes.

Para comprobar la existencia de diferencias significativas entre variables cuantitativas se utilizaron las pruebas t de Student o ANOVA y para las variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher y  $\chi^2$  de Pearson según conveniencia.

Para la cuantificación de la reducción de los riesgos del n.º de anastomosis del grupo control frente al grupo experimental, se calculó el odds ratio entre ambos grupos.

No hemos considerado necesaria la realización de un análisis multivariante para constatar la no influencia del factor cirujano en los resultados de las anastomosis practicadas, ya que esta posible variabilidad ha sido controlada en el diseño del ensayo clínico, utilizándose en los 3 centros una técnica estandarizada, gracias a la cual todos los cirujanos siguieron un procedimiento común para la realización de las intervenciones.

### Resultados

Desde marzo de 2007 hasta noviembre de 2010, se han reclutado en los 3 Servicios de Cirugía General de los hospitales participantes, un total de 106 pacientes para el ensayo clínico que cumplían los criterios de inclusión. De estos 106 pacientes se excluyó a 2 por presentar carcinomatosis peritoneal en el momento de la intervención cumpliendo en este caso uno de los criterios de exclusión intraoperatorios.

La edad media de los 104 pacientes fue de 56 años (rango 29-90) de los cuales 43 fueron hombres (41,3%) y 61 mujeres (58,6%). Entre los antecedentes personales el factor de riesgo más frecuente encontrado para una mala cicatrización anastomótica fueron los cardiovasculares (50% de los pacientes) y dentro de ellos la hipertensión arterial, presentando además 45 pacientes antecedentes endocrinos (43% de los pacientes) de los cuales el más frecuente fue la diabetes mellitus (tabla 1).

El tipo de intervención quirúrgica con anastomosis de riesgo más frecuente fue la cirugía bariátrica seguida de la cirugía rectal (54 procedimientos en cirugía bariátrica, 41 resecciones de recto, 2 obstrucciones de intestino delgado, una resección esofágica y 6 procedimientos gástricos (tabla 2).

El contraste de medias realizado sobre el grupo de estudio (con adhesivo) y el grupo control, con relación a diversas variables (por ejemplo, antecedentes clínicos), nos ha permitido confirmar que las diferencias encontradas están lejos de ser significativas. Es decir, ambos grupos fueron homogéneos no observándose diferencias preoperatorias, lo cual nos confirma que los pacientes son comparables en cada uno de

**Tabla 1 - Características de los pacientes previas a la realización de la anastomosis: sexo y antecedentes personales**

	Grupo de estudio (N = 52)	Grupo control (N = 52)	P valor
Sexo			
H	23	20	0,345
M	29	32	
Antecedentes cardiovasculares			
Sí	23	29	0,242
No	29	23	
Antecedentes neurológicos			
Sí	9	9	0,602
No	43	43	
Antecedentes endocrinos			
Sí	24	22	0,422
No	28	30	

**Tabla 2 – Características de los pacientes previas a la realización de la anastomosis: tipo de cirugía y anastomosis realizada**

	Grupo de estudio (N = 51)	Grupo control (N = 49)	P valor
<i>Tipo de cirugía realizada</i>			
Bariátrica	28	26	0,446
Resección de recto	17	22	
Obstrucción intestinal	2	0	
Resección esofágica	1	0	
Gastrectomía	3	3	
<i>Tipo de anastomosis de alto riesgo realizada</i>			
Rectal	17	21	0,593
Gastroyeyunal	18	21	
Esofágica en ausencia de plastia gastrointestinal	4	3	
Segmento de intestino obstruido en cirugía	2	1	
Duodenoyeyunal (cirugía bariátrica)	10	5	

los brazos de estudio respecto al resultado obtenido en la aplicación o no de adhesivo, como corresponde a una correcta aleatorización (tablas 1 y 2).

En 52 pacientes se aplicó adhesivo biológico a base de fibrina en toda o casi toda la circunferencia y en los otros 52 no se aplicó, de acuerdo con la aleatorización. En 83 pacientes (80,6% sobre el total de los pacientes intervenidos) las intervenciones fueron abordadas por laparoscopia y en 21 pacientes por cirugía abierta con una distribución homogénea entre ambos grupos de estudio. La confección de las anastomosis fue mecánica en 89 pacientes, el 87% de los casos, en el resto se realizaron suturas manuales con una distribución también homogénea entre los grupos de estudio y una técnica estandarizada. El número de anastomosis evaluadas fue concordante con el número de pacientes intervenidos al haberse evaluado únicamente la anastomosis de riesgo en cada paciente. Se realizaron estomas de protección en 4 de los pacientes con anastomosis rectales: 2 en pacientes del grupo control y 2 en pacientes del grupo de estudio. Ninguno de los 4 pacientes presentó fuga anastomótica clínica ni subclínica detectada por pruebas de imagen, no existiendo una asociación estadísticamente significativa entre la utilización del estoma de protección y la fuga anastomótica ( $P = 0,372$ ).

Se registraron 22 fugas anastomóticas en el seguimiento de las cuales la mayoría ocurrieron en el tercer día postoperatorio. No encontramos ninguna asociación entre la aparición de fugas y el tiempo quirúrgico, los antecedentes personales ni los datos analíticos preoperatorios. La anastomosis que más frecuentemente presentó una fuga fue la rectal, representando esta anastomosis el 63% de los pacientes que presentaron fuga; 14 de los 22 pacientes que presentaron fuga habían sido sometidos a una anastomosis de recto. El resto de las fugas anastomóticas correspondieron a anastomosis gastroyeyunales en cirugía bariátrica (5 fugas) y a anastomosis esofágicas (3 fugas).

En el análisis de datos cruzados entre los grupos de estudio y control con la presencia o ausencia de fugas hemos encontrado 15 fugas (28,8% de los pacientes) en el grupo al que no se aplicó adhesivo (grupo control) y 7 fugas (13,4% de los pacientes) en el grupo al que se aplicó adhesivo (grupo de estudio), lo cual representa más del doble de fugas en el grupo al que no se aplicó adhesivo biológico a base de fibrina que en

el grupo de estudio. Al aplicar el test de la  $\chi^2$  de Pearson, encontramos un valor de la  $P$  de 0,046 (tabla 5), es decir, podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas a favor de la prevención de los defectos de cicatrización anastomótica mediante la utilización de adhesivos biológicos a base de fibrina, en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo, en 104 pacientes del inicio del estudio. Cuando realizamos el cálculo de índices de riesgo verificamos que el índice de riesgo de fugas es de 0,384, lo que indica que se produce un 61,6% de reducción en la fuga anastomótica en el grupo en el que se aplican adhesivos biológicos a base de fibrina ( $1 - 0,384 = 0,616 = 61,6\%$ ).

En 12 de los 22 enfermos, las fugas fueron tratadas con tratamiento conservador (54,5% de los pacientes) incluida una fuga anastomótica que ocurrió entre el alta del paciente y el primer mes del seguimiento. No se encontraron asociaciones entre el tipo de anastomosis realizada (manual o mecánica) y entre la calidad de los segmentos anastomosados en el momento de la cirugía en relación con la presencia de obstrucción, tensión o grosor inflamatorio en los segmentos anastomosados. Sin embargo sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la no utilización de drenaje y la aparición de fuga, habiendo presentado el grupo de pacientes en los que se utilizó drenaje de baja aspiración menor proporción de fugas que el grupo al que no se colocó drenaje ( $P = 0,041$ ). Se colocó drenaje de aspiración suave en 65 pacientes a juicio del investigador que realizó la intervención. Al realizar el análisis de posibles factores de confusión relacionados con la utilización o no de adhesivos biológicos a base de fibrina, no encontramos asociaciones entre las fugas

**Tabla 3 – Tabla cruzada entre la utilización de drenaje y la existencia de fuga**

Drenaje	Fugas			P valor
	No	Sí	Total	
Sí	55 (68,8%)	10 (45,5%)	65 (63,7%)	0,041
No	25 (31,3%)	12 (54,5%)	37 (36,3%)	
Total	80 (100%)	22 (100%)	102 (100%)	

**Tabla 4 – Tabla cruzada entre reintervenciones a lo largo del seguimiento y uso o no uso de adhesivo biológico a base de fibrina**

Reintervenciones	Aleatorización: uso de adhesivo biológico			P valor
	No	Sí	Total	
Sí	12 (23,1%)	3 (5,8%)	33 (31,7%)	0,012
No	40 (76,9%)	49 (94,2%)	71 (68,3%)	
Total	52 (100%)	52 (100%)	104 (100%)	

**Tabla 5 – Tabla cruzada de utilización de adhesivo frente a existencia de fugas para una N = 104**

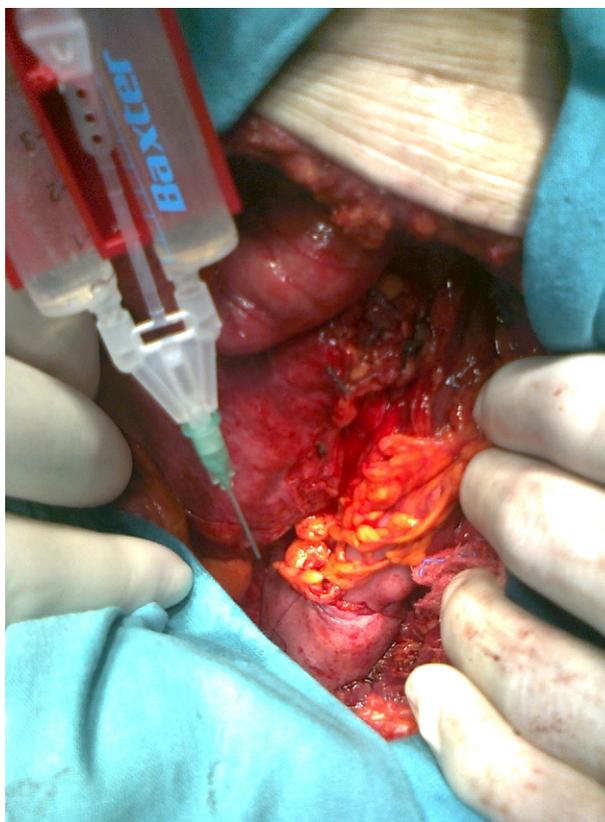
	Grupo adhesivo (N = 52)	Grupo no adhesivo (N = 52)	P valor
Fugas			
Sí	7	15	0,046
No	45	37	

atribuibles a la no utilización de drenaje y el resto de factores (tabla 3). En cualquier caso estos resultados en cuanto a la utilización de drenaje deben ser interpretados con prudencia ya que su colocación no fue una variable controlada del estudio al realizarse a juicio del cirujano que realizaba la intervención.

Por otro lado en el análisis estadístico de los pacientes que han presentado una fuga a lo largo del seguimiento podemos ver que la media de edad ha aumentado en este subgrupo (60 años frente a 55), lo cual concuerda con el mayor riesgo de fuga asociado a la edad y a determinados antecedentes personales. Sin embargo en este subgrupo de pacientes, no se han detectado diferencias en cuanto a sexo y factores de riesgo preoperatorios (antecedentes personales).

Siete pacientes fallecieron, 4 de ellos como consecuencia de un fracaso multiorgánico tras una dehiscencia anastomótica y otros 2 por insuficiencia respiratoria no asociada con la fuga. Un paciente presentó una muerte súbita no habiendo podido determinar la causa de su muerte. De los 7 pacientes fallecidos, 3 pertenecían al grupo de estudio y 4 al grupo control sin que existieran diferencias significativas ( $P = 0,5$ ). Sin embargo, también encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre la utilización o no de adhesivos y la necesidad de reintervención, de tal manera que la utilización del adhesivo constituyó un factor de protección para la necesidad de reintervención (12 reintervenciones en el grupo control frente a 3 reintervenciones en el grupo de estudio.  $P = 0,012$ ), (tabla 4).

No se describieron incidencias en el manejo de los adhesivos ni por cirugía abierta ni por cirugía laparoscópica exceptuando algunos problemas técnicos en relación con el descongelado demasiado próximo a la aplicación del producto, lo cual dificultó en 3 casos la aplicación con cánula por encontrarse el producto más denso de lo habitual, sin que por ello impidiera su correcta aplicación en la anastomosis de riesgo (figs. 1 y 2).



**Figura 1 – Anastomosis colorrectal.**



**Figura 2 – Anastomosis colorrectal tras la aplicación de Tissucol.**

## Discusión

La dehiscencia anastomótica es una de las complicaciones más temidas en cirugía digestiva ya que su aparición es causa, en algunos segmentos del tubo digestivo como el colon y el recto, de una mortalidad próxima al 50%<sup>16</sup>, sin embargo, actualmente hemos progresado poco en la prevención de la aparición de estas fugas ya que lejos de mejorar los resultados los estamos empeorando por el aumento de la edad y de los factores de riesgo de nuestros pacientes.

Los adhesivos biológicos y otras sustancias biológicas en forma o no de adhesivo a base de colágeno, trombina, fibrina y otros compuestos, se han utilizado fundamentalmente con fines hemostáticos en cirugías especialmente hemorrágicas como la cirugía hepática<sup>17,18</sup>. Paralelamente a esta utilización, se han ido autorizando otras indicaciones en ficha técnica como por ejemplo la capacidad de adhesión de tejidos inducida por determinados adhesivos a base de fibrina. Durante años hemos mantenido una línea de trabajo en las anastomosis que ha sido puramente mecánica. Hemos pensado que debíamos favorecer la aproximación de nuestras anastomosis confeccionándolas con materiales de sutura más estancos, con varias líneas de grapado, en ausencia de tensión y con suturas y, a veces, con adhesivos capaces de mantener de manera firme y mecánica los segmentos del tubo digestivo anastomosados en la línea de sutura<sup>3,8,9</sup>.

Sin embargo, lo que mantiene estanca la anastomosis a largo plazo no es la sutura sino la cicatriz inducida por la herida quirúrgica sobre el intestino. En este sentido es muy probable que solo seamos capaces de mejorar los resultados si somos capaces de mejorar la cicatrización. Uno de los factores que favorecen una buena cicatrización es la buena vascularización, factor este difícil de controlar en nuestros pacientes. En el análisis de los 104 primeros pacientes de nuestro ensayo el antecedente que encontramos con más frecuencia, y que constituye el factor de riesgo más importante para una mala cicatrización anastomótica, fue precisamente el antecedente cardiovascular seguido por la diabetes mellitus (tabla 1), ambos, factores de riesgo para la arteriopatía de mediano y pequeño vaso y, por lo tanto, factores de riesgo de una dehiscencia anastomótica<sup>16</sup>. Desgraciadamente el daño que ambos factores de riesgo producen en la microvascularización es ya difícil de controlar en el periodo perioperatorio. Por otro lado estos factores de riesgo se distribuyeron de manera homogénea entre los grupos con y sin fuga anastomótica en nuestro estudio, sin que hayamos podido concluir que en nuestro caso hayan constituido realmente un factor de riesgo de dehiscencia.

Los tejidos bien vascularizados tienen menor riesgo de fuga. Sin embargo paralelamente a la disminución de la buena vascularización anastomótica en nuestros pacientes, por su edad y factores de riesgo, no hemos abierto todavía líneas de investigación que nos lleven a buenos resultados en la mejoría técnica o farmacológica de esta vascularización anastomótica.

Por otro lado, determinados factores son capaces de inducir la cicatrización sin que paralelamente aumente la vascularización. El aumento de permeabilidad capilar, la capacidad de migración de células inflamatorias al intersticio, el incremento en la división celular y en la síntesis de colágeno inducen una mayor, más precoz y rápida cicatrización en ausencia de mayor vascularización. En esta línea, se ha demostrado que la presencia de factores de crecimiento favorece la inducción de la cicatrización a través de estos mecanismos<sup>19,20</sup>.

Los adhesivos biológicos a base de fibrina han demostrado, además de su capacidad hemostática, su capacidad de inducir la adhesión de tejidos. Dichos productos tienen aprobada en su ficha técnica la indicación como adhesivos tisulares y están autorizados como medicamentos y no como productos sanitarios. Durante años, se han utilizado en la clínica para esta indicación fundamentalmente en la adhesión inducida en la cirugía de partes blandas<sup>21,22</sup>. Paralelamente se han

utilizado a nivel anastomótico para mantener de manera mecánica la estanqueidad durante el período de cicatrización.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que la aplicación de adhesivos biológicos a base de fibrina disminuye el riesgo de fuga anastomótica e incluso que puede prevenir la fuga causada a nivel experimental sin reparación mediante sutura<sup>23-25</sup>. Este hecho demostrado a nivel experimental no ha sido todavía trasladado a la clínica ni mucho menos incorporado como práctica rutinaria en la prevención de fugas anastomóticas. Durante años se ha postulado sobre la posibilidad de que los adhesivos biológicos a base de fibrina puedan prevenir los defectos de cicatrización anastomótica en la clínica. Basándose en los resultados obtenidos en estudios experimentales, algunos autores han publicado estudios de baja potencia que han apoyado la tesis de que estos fármacos disminuyen el número y gravedad de las dehiscencias anastomóticas. Hasta la fecha, se han publicado 2 ensayos clínicos cuyos resultados han sido esperanzadores. El primer ensayo de Fernández et al. obtuvo una proporción de fugas anastomóticas más alta en el grupo al que no se aplicó adhesivo que en el grupo al que sí se aplicó, proporción llamativamente más alta porcentualmente pero con una P no significativa por el bajo tamaño muestral del estudio que se realizó únicamente sobre 86 pacientes<sup>11</sup>. En este ensayo clínico se realizó una aleatorización de todos los pacientes atendidos en un Servicio de Cirugía por adenocarcinoma gástrico a los que se sometió a una gastrectomía total con anastomosis esofagoyeyunal, para asignarlos a uno de los 2 grupos: grupo control en el que se realizó la técnica estándar y grupo de estudio en el que se realizó la técnica estándar (anastomosis esofagoyeyunal mecánica circular), aplicándole además un adhesivo biológico a base de fibrina en la línea de sutura. De 86 pacientes aleatorizados, 26 fueron asignados al grupo de estudio y 29 al grupo control, siendo el resto excluidos. Los autores detectaron 4 fugas anastomóticas en el grupo control y 0 en el grupo de estudio sin alcanzar diferencias significativas aunque claramente sí diferencias porcentuales.

El segundo es el ensayo clínico de Silecchia, estudio multicéntrico italiano y francés sobre la prevención de fugas en la anastomosis gastroyeyunal en cirugía bariátrica. Este ensayo clínico es el primero que ha demostrado razonablemente que la aplicación de adhesivos biológicos a base de fibrina en la línea anastomótica es capaz de prevenir una proporción de fugas anastomóticas, al haberse encontrado diferencias porcentuales en ambos brazos de estudio con un valor de la P significativo<sup>26,27</sup>. En este ensayo clínico, que ha sido objeto de 2 publicaciones diferentes para comunicar primero resultados preliminares y posteriormente el cierre del estudio, se aleatorizaron 340 pacientes a los que se iba a someter a una intervención de cirugía bariátrica para evaluar la eficacia de los adhesivos biológicos a base de fibrina en la prevención de las complicaciones precoces en el bypass gástrico. De ellos, 160 pacientes fueron asignados al grupo de estudio (con adhesivo) y 160 al grupo control (sin adhesivo). Ninguno de los «endpoints» primarios del estudio obtuvo datos significativos aunque sí diferencias porcentuales, así presentaron 3 fugas los pacientes del grupo control frente a una en el grupo de estudio, 2 hernias internas en el grupo control frente a 0 en el grupo de estudio y 2 hemorragias anastomóticas en el grupo control frente a 0 en el grupo de

estudio. Cuando se agruparon las 3 complicaciones bajo el epígrafe de complicaciones precoces que requirieron reintervención, los autores encontraron 7 reintervenciones en el grupo control frente a una reintervención en el grupo de estudio por complicaciones precoces relacionadas con la cirugía, encontrando en este caso diferencias significativas ( $P = 0,016$ ).

En nuestro estudio, a 104 pacientes del inicio del mismo, con un tamaño muestral calculado al inicio para 250 pacientes, hemos tenido diferencias significativas en los 2 grupos de estudio (tabla 5). Estos datos concuerdan con los estudios experimentales y clínicos publicados hasta la fecha y constituyen los resultados del primer ensayo clínico que demuestra que la aplicación de adhesivos biológicos a base de fibrina en la línea de sutura previene la aparición de fugas y minimiza su gravedad en suturas gastrointestinales de alto riesgo entre las que se encuentran fundamentalmente las rectales (tabla 2). Paralelamente en nuestro estudio hemos conseguido demostrar con estos resultados preliminares que la aplicación de adhesivos en estas anastomosis disminuye de forma significativa el riesgo de reintervención (tabla 4).

Por otro lado, aunque la duración del estudio habría podido influir en los resultados, sin embargo los investigadores que han participado en el mismo son cirujanos expertos que ya habían realizado su curva de aprendizaje tanto en cirugía abierta como en cirugía laparoscópica antes de iniciar el ensayo.

De esta manera se abre de nuevo el debate sobre el mecanismo de acción de los adhesivos biológicos que, lejos de ser meros agentes mecánicos, deben probablemente de actuar como fármacos en la línea de sutura, favoreciendo la cicatrización. En este sentido y siguiendo esta hipótesis, deberemos dirigir en un futuro nuestras líneas de investigación hacia fármacos que actúen en el postoperatorio de nuestros enfermos aumentando la vascularización anastomótica mediante la vasodilatación local o la neoangiogénesis, o bien hacia fármacos que, como en nuestro estudio, mejoren la cicatrización anastomótica por mediadores inflamatorios o de crecimiento celular.

Nuestro estudio presenta resultados esperanzadores y significativos en la prevención de fugas ya en la mitad del mismo. Si esta tendencia en la diferencia porcentual y significativa de fugas anastomóticas se mantiene, nuestro estudio demostrará con gran potencia estadística y de diseño que los adhesivos biológicos a base de fibrina son capaces de prevenir la fuga anastomótica en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo llegándolas a reducir hasta en un 61%, siendo recomendable de esta manera su utilización de manera rutinaria en este tipo de anastomosis.

### Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Araceli Casado, Eliazar Sabater y Miguel Ángel Casado de Pharmacoeconomics & Outcomes

Research Iberia (PORIB) su contribución en el análisis estadístico de los datos del estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

- Ben-David K, Sarosi GA, Cendan JC, Howard D, Rossidis G, Hochwald SN. Decreasing morbidity and mortality in 100 consecutive minimally invasive esophagectomies. *Surg Endosc.* 2012;26:162-7.
- Poon RT, Fan ST. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy. *Adv Surg.* 2008;42:33-48.
- Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdenović L. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139:333-8.
- Schnüriger B, Inaba K, Wu T, Eberle BM, Belzberg H, Demetriades D. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage. *J Trauma.* 2011;70:603-10.
- Kolkert JL, Havenga K, Ten Cate Hoedemaker HO, Zuidema J, Ploeg RJ. Protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable device: the C-Seal feasibility study. *Am J Surg.* 2011;201:754-8.
- De Stefano A, Bettarini F, Di Mare G, Neri A. Enteric anastomosis and Tachosil<sup>®</sup>. *Minerva Chir.* 2011;66:183-8.
- Yuan Y, Hu Y, Xie TP, Zhao YF. Omentoplasty for preventing anastomotic leaks after esophagogastrostomy. *Surgery.* 2011;149:853-4.
- Nunobe S, Hiki N, Tanimura S, Kubota T, Kumagai K, Sano T, et al. Three-step esophagejejunal anastomosis with atraumatic anvil insertion technique after laparoscopic total gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:1520-5.
- Beitler AL, Urschel JD. Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses. *Am J Surg.* 1998;175:337-40.
- Van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Van den Ingh HF, Jeekel H. Effect of antibiotics in fibrin sealant on healing colonic anastomoses in the rat. *Br J Surg.* 1992;79:525-8.
- Fernandez Fernandez L, Tejero E, Tieso A. Randomized trial of fibrin glue to seal mechanical oesophagejejunal anastomosis. *Br J Surg.* 1996;83:40-1.
- Cario E, Becker A, Sturm A, Goebell H, Dignass AU. Peripheral blood mononuclear cells promote intestinal epithelial restitution in vitro through an interleukin-2/interferon-gamma-dependent pathway. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:1132-8.
- Kabon B, Rozum R, Marschalek C, Prager G, Fleischmann E, Chiari A, et al. Supplemental postoperative oxygen and tissue oxygen tension in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2010;20:885-94.
- Nie SP, Wang X, Qiao SB, Zeng QT, Jiang JQ, Liu XQ, et al. Improved myocardial perfusion and cardiac function by controlled-release basic fibroblast growth factor using fibrin glue in a canine infarct model. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2010;11:895-904.
- Spicer PP, Mikos AG. Fibrin glue as a drug delivery system. *J Control Release.* 2010;148:49-55.
- Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg.* 2011;35:186-95.
- González HD, Figueras Felip J. Topical hemostatic devices in surgery: between science and marketing. *Cir Esp.* 2009;85 Suppl. 1:23-8.

18. Di Carlo I, Toro A. Sealing all of the resection liver surface to maximize the adhesive strength of the carrier-bound fibrin sealant. *Arch Surg*. 2011;146:239.
19. Inglin RA, Baumann G, Wagner OJ, Candinas D, Egger B. Insulin-like growth factor I improves aspects of mycophenolate mofetil-impaired anastomotic healing in an experimental model. *Br J Surg*. 2008;95:793-8.
20. Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound Repair Regen*. 2011;19:753-66.
21. Swan MC, Oliver DW, Cassell OC, Coleman DJ, Williams N, Morrill DG, et al. Randomized controlled trial of fibrin sealant to reduce postoperative drainage following elective lymph node dissection. *Br J Surg*. 2011;98:918-24.
22. Mooney E, Loh C, Pu LL, ASPSP/SEF Technology Assessment Committee. The use of fibrin glue in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:989-92.
23. Bonanomi G, Prince JM, McSteen F, Schauer PR, Hamad GG. Sealing effect of fibrin glue on the healing of gastrointestinal anastomoses: implications for the endoscopic treatment of leaks. *Surg Endosc*. 2004;18:1620-4.
24. Hjortrup A, Nordkild P, Christensen T, Sjøntoft E, Kjaergaard J. Rectal anastomosis with application of luminal fibrin adhesive in the rectum of dogs. An experimental study. *Dis Colon Rectum*. 1989;32:422-5.
25. Zilling TL, Jansson O, Walther BS, Ottosson A. Sutureless small bowel anastomoses: experimental study in pigs. *Eur J Surg*. 1999;165:61-8.
26. Silecchia G, Boru CE, Mouiel J, Rossi M, Anselmino M, Tacchino RM, et al. Clinical evaluation of fibrin glue in the prevention of anastomotic leak and internal hernia after laparoscopic gastric bypass: preliminary results of a prospective, randomized multicenter trial. *Obes Surg*. 2006;16:125-31.
27. Silecchia G, Boru CE, Mouiel J, Rossi M, Anselmino M, Morino M, et al. The use of fibrin sealant to prevent major complications following laparoscopic gastric bypass: results of a multicenter, randomized trial. *Surg Endosc*. 2008;22:2492-7.