

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO GENERAL CALIXTO GARCÍA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS GENERAL CALIXTO GARCÍA

# **UTILIZACIÓN DEL TISUACRYL PARA LA PREVENCIÓN DE FÍSTULAS DE LAS ANASTOMOSIS ESOFÁGICAS**

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO CIENTÍFICO  
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**Autora:**

Dra. Rosalba Roque González  
Profesora Auxiliar en Cirugía General  
Máster en Ciencias  
Investigadora Auxiliar

**Tutor:**

Dr. Alejandro García Gutiérrez  
Profesor de Mérito  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana  
Doctor en Ciencias

**Asesor(es):**

Dra. Rosa Mayelin Guerra Bretaña  
Doctora en Ciencias Químicas  
Investigadora Titular

Dr. Armando Leal Mursuli  
Doctor en Ciencias Médicas  
Profesor Titular en Cirugía General

Ciudad de La Habana  
2007

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

*A la memoria del †Profesor Francisco Roque Zambrana,  
ejemplo de cirujano, compañero y revolucionario.*

## *Dedicatoria*

*A mi madre, porque sin ella no hubiese podido llegar hasta aquí.*

*A mi padre, por su ejemplo de honestidad y sacrificio.*

*A mi hija, inspiración y luz de mi vida.*

*A mi esposo, por toda su ayuda, dedicación y tolerancia.*

*A mis amigos, por todo el apoyo que me brindaron.*

## **Agradecimientos**

*Al Profesor Alejandro García Gutiérrez, por haber confiado en mí y permitirme realizar este trabajo.*

*A Mayelin Guerra Bretaña, que me brindó todo su apoyo y orientación para la redacción de este informe.*

*Al Doctor Armando Leal Mursulí, mi amigo y compañero, que con su esfuerzo, me ayudó a terminar esta investigación.*

*A la profesora Doris Neningen, que sin conocerme llevó a cabo todo el análisis estadístico de la investigación.*

*A los doctores Abigail Cruz Gómez y †Francisco Roque Zambrana, que colaboraron de forma activa y entusiasta en el Ensayo Clínico.*

*A la profesora Jacinta Otero por su experimentada orientación metodológica.*

*A la editora Mónica Olivera Guerra, quien de manera muy profesional se encargó de la edición de la tesis.*

*A todos los compañeros del Servicio donde laboro, por su apoyo para llevar a cabo este ensayo.*

*A todos los compañeros que realizaron las impresiones y fotocopias para recopilar toda la información necesaria para este trabajo.*

## Síntesis

La fístula esofágica por dehiscencia de la anastomosis del esófago con segmentos pediculados del tubo digestivo es una complicación frecuente en la cirugía del esófago, con una incidencia de hasta el 40 % en diversas estadísticas recientes, nacionales y extranjeras. Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del Tisuacryl para la prevención de fístulas por dehiscencia de la anastomosis esofágica, se realizó un ensayo clínico Fase II, controlado, aleatorizado, multicéntrico, a simple ciegas, desde enero de 1998 hasta febrero de 2005, donde se incluyeron pacientes que ingresaron en los hospitales “Calixto García” y “Miguel Enríquez” con el diagnóstico de enfermedades esofágicas. Se logra la introducción de una nueva aplicación para el adhesivo tisular Tisuacryl en el país, demostrando que la utilización del producto es una opción significativamente más ventajosa que el procedimiento convencional sólo con sutura. El tratamiento con Tisuacryl es eficaz para prevenir la aparición de fístulas esofágicas por dehiscencia de la anastomosis, sin reportarse eventos adversos en relación con la aplicación del producto. Es éste el primer ensayo clínico en Cuba donde se utiliza el Tisuacryl en esta aplicación y contribuye a la acumulación de evidencias científicas sobre su uso; por lo que facilitará la toma de decisiones por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos en la generalización de este resultado.

## Tabla de contenido

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	11
Datos fundamentales sobre el problema y su contexto.....	11
Objetivos.....	18
Hipótesis de trabajo.....	19
Métodos de investigación.....	19
Aportes principales de la investigación.....	20
I. MARCO TEÓRICO.....	21
Aplicaciones de los adhesivos tisulares.....	22
Justificación de la investigación. ....	30
II. INFORMACIÓN GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	33
Información general de la investigación.....	34
Identificación de la investigación.....	35
Abreviaturas y definiciones de términos .....	36
III. MATERIAL Y MÉTODO .....	40
Concepción general de la investigación .....	40
Universo de estudio.....	40
Criterios diagnósticos.....	40
Muestra.....	41
Criterios de inclusión .....	42
Criterios de exclusión .....	44
Criterios de salida del estudio y perdidos de vista .....	44

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

Evaluación de la respuesta .....	45
Variable principal de respuesta.....	45
Variables secundarias.....	45
Variables de control.....	46
Variables relacionadas con la seguridad.....	46
Operacionalización de las variables .....	47
Procedimiento .....	50
Descripción y modo de empleo del Tisuacryl .....	52
Presentación y composición.....	53
Fabricación y almacenamiento.....	53
Procedimiento para la aplicación del Tisuacryl .....	53
Cuidados y precauciones .....	54
Recolección y manejo de los datos .....	55
Criterios para la evaluación de respuesta .....	56
Criterio de evaluación de la eficacia .....	56
Criterio de fracaso terapéutico .....	56
Eventos adversos .....	57
Eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos.....	57
Conducta a seguir frente a los eventos adversos .....	58
Datos para el reporte de los eventos adversos .....	58
Consideraciones éticas .....	59
Instrumentos para la recolección de los datos .....	62
Registro de la información .....	62

Manejo de datos y procedimiento para conservar la información .....	63
Control de calidad y auditorías .....	64
Análisis estadístico .....	66
Determinación del tamaño de muestra .....	66
Plan de análisis estadístico .....	67
IV. RESULTADOS .....	73
V. DISCUSIÓN .....	90
CONCLUSIONES .....	110
RECOMENDACIONES.....	111
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA AUTORA SOBRE EL TEMA	
AVAL DEL CENTRO NACIONAL DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA	
REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE LA INVESTIGACIÓN	
ANEXOS	

# INTRODUCCIÓN

## Introducción

### Datos fundamentales sobre el problema y su contexto

Las primeras descripciones de la cirugía del esófago las proporciona el «*papiro quirúrgico de Smith*». Este documento es el primer registro conocido de los aspectos anatómicos, fisiológicos y anatomopatológicos de este órgano.<sup>1</sup>

No fue mucho lo que se avanzó en la cirugía del esófago en el mundo hasta finales del siglo *XIX* y los primeros años del siglo *XX*. Los aportes hasta ese entonces se limitaron al tratamiento quirúrgico de las lesiones de la porción cervical, la dilatación a ciegas de estenosis, la realización de la gastrostomía para garantizar la nutrición de los pacientes con lesiones estenosantes y la sustitución de su función de tránsito de los alimentos con tubos cutáneos, realizados por *Johann Von Mikulicz* en 1884 y *Heinrich Birtcher* en 1894.<sup>2</sup>

La esofagostomía fue con toda probabilidad la primera intervención sobre el esófago, cuyo propósito era la extracción de cuerpos extraños detenidos en el mismo. Esa operación se realizaba en el cuello y fue practicada por un gran número de cirujanos, entre ellos, *Guattani*, *Goursautt* y *Rolland*, quienes la practicaron en 1854. En los países anglosajones, *David Cheever* la utilizó y menciona haber tomado la idea del cirujano francés *Velpeau*.<sup>1</sup>

Especial mérito tuvieron las primeras resecciones por carcinoma del esófago cervical realizadas por *Theodor Billroth* en 1871 y *Vincenz Czerny* en 1877. En

esa ocasión el segmento extirpado fue el cervical, y el enfermo tuvo una sobrevida de un año.<sup>1</sup>

Hasta este momento los segmentos cervical y abdominal podían ser operados, seccionados y resecaados, pero no se intervenía en el esófago torácico. El progreso de la cirugía en esa zona iba a ser mucho más lento, ya que era necesario mantener la función respiratoria al abrir esta cavidad torácica. El primer intento para saltar dicha barrera y encontrar un procedimiento encaminado a poder abrir la cavidad torácica se debió al cirujano *Ferdinand Sauerbruch* (1909)<sup>1</sup>, quien concibió la idea de construir una cámara de baja presión en cuyo interior el tórax podía ser abierto.

La primera resección con éxito de un carcinoma del esófago medio ocurrió en 1913 cuando *Franz Torek* abrió la «puerta torácica». Este tipo de operación se practicó con frecuencia en el decenio de 1930 pero se acompañaba de una alta mortalidad y fugas anastomóticas, lo cual llevó a técnicas alternativas; una de ellas fue introducida por *Denk* (1913), que fue revisada y popularizada por *Orringer y Sloan*, en 1978: la técnica de esofagectomía sin toracotomía.<sup>2</sup>

El progreso en las sustituciones esofágicas continúa. *Adams y Phemister* en 1933 realizaron la sustitución del esófago por estómago por vía transtorácica y *Garlock* describe una sustitución alta en ese mismo año.<sup>1</sup>

En Cuba, la primera operación sobre el esófago fue realizada por el Doctor *Carlos M. Desvernine y Galdós*, en 1888, y consistió en una esofagotomía cervical para extracción de cuerpo extraño.<sup>2</sup> Los primeros intentos de cirugía exerética en nuestro país datan de la década de 1940 y se realizaron en el Hospital Universitario General "Calixto García", aunque sin éxito. Sin embargo, en 1943, el Doctor *Pedro Pablo Novo Gelats*, en el propio hospital, logró la supervivencia del primer paciente operado por un cáncer de cardias.<sup>3</sup>

A pesar de que durante años se consideró imposible el acceso al esófago, últimamente se observa un cambio importante en el enfoque diagnóstico y las formas de tratamiento que hoy en día incluyen un conocimiento más completo de la anatomía y fisiología del esófago, en particular los mecanismos de propulsión y antirreflujo en las enfermedades benignas.<sup>4</sup>

En el cáncer de esófago la mayor parte de los adelantos se han relacionado con un cambio en la epidemiología, tecnología y técnicas quirúrgicas; esto hace factible una clasificación por etapas más precisa.<sup>4, 5</sup> No obstante estos avances, la cirugía sigue siendo la principal modalidad de tratamiento en muchas de las afecciones esofágicas, y sin dudas la mayor revolución de estos tiempos son las técnicas con invasión mínima, llevadas a cabo a través del tórax y el abdomen.<sup>6</sup>

Tradicionalmente la morbimortalidad por estas afecciones es elevada, por lo que se requiere de un juicio clínico certero en la selección de las personas que

deben someterse a una esofagectomía.<sup>7</sup> Una de las preocupaciones fundamentales para los cirujanos que tratan estos pacientes es la aparición de fístula esofágica por dehiscencia de la anastomosis, que constituye, después de las complicaciones respiratorias, el segundo gran grupo de complicaciones en la evolución de una esofagectomía. Su frecuencia varía entre 8 % y 40 % y si bien su tasa de mortalidad ha disminuido considerablemente, el pronóstico es aún gravísimo.<sup>3, 8-10</sup>

La dehiscencia de la anastomosis esofágica es más frecuente que la de cualquier otro segmento del tubo digestivo; dentro de los factores que han sido invocados como determinantes en las fallas de las suturas esofágicas figuran: factores anatómicos (por estar el esófago desprovisto de capa serosa, resistente y de gran capacidad plástica), metabólicos (diabetes), hepáticos (cirrosis), insuficiente riego sanguíneo, insuficiencia cardíaca o respiratoria, falla técnica, tensión en la línea de sutura, infección e hipoalbuminemia.<sup>11-14</sup>

Con el objetivo de disminuir la morbimortalidad por esta causa, algunos autores<sup>15,16</sup> preconizaron que las anastomosis se localizaran en el cuello y no en el tórax. Sin embargo, *Keagy*<sup>17</sup> y *Goldfaden*<sup>18</sup> señalan resultados similares entre las tasas de fístulas en cuello y tórax, mientras que otras series<sup>19, 20</sup> comprueban mayor porcentaje de fallas de sutura en el cuello. Además, aunque las fístulas en el cuello tienen menos mortalidad que en el tórax, las anastomosis cervicales no eliminan totalmente la mediastinitis y la muerte, lo que fue comprobado por *Alanezi y Urschell*.<sup>21</sup>

Los suturadores mecánicos y sus ventajas para la cirugía digestiva permiten hoy disminuir la tasa de fístula a cifras muy bajas en algunos centros; <sup>22</sup> esto puede estar asociado a una sutura estandarizada de alta calidad, con tensión uniforme, menor trauma tisular e independiente del operador, comparándolo con la anastomosis manual. Sin embargo, numerosos trabajos parecen demostrar que la calidad de las anastomosis realizadas mecánicamente es probablemente idéntica a la realizada con sutura manual y la incidencia de fístula es similar en ambas técnicas; cuestionan el uso de la sutura mecánica por su elevado costo y la mayor tasa de estenosis postoperatoria, por lo que la sutura mecánica tampoco ha sido la solución del problema.<sup>23-25</sup>

Mientras se desarrollan técnicas cada vez menos invasivas en la cirugía, el uso de los adhesivos tisulares se extiende a diferentes aplicaciones y algunas de ellas son el sellado de fístulas del líquido cefalorraquídeo, o en lesiones de la duramadre y de fascias, en el embarazo para el tratamiento de ruptura prematura de membranas con amenaza de parto prematuro (sellando la región amniótica inferior), en la hermetización y sellado de suturas del parénquima y pleura pulmonar, tráquea, bronquios y esófago, sellador de puntos de sutura para prevenir fugas en anastomosis intestinales, esofagogástricas, gastroentéricas, biliodigestivas, pancreático yeyunales, como sellador adicional de suturas en microanastomosis vasculares y fístulas vesicovaginales.<sup>26-29</sup>

Dados los antecedentes de los adhesivos tisulares y sus bondades, el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana desarrolló un adhesivo tisular basado en el 2-cianoacrilato de n-butilo, cuyo nombre comercial es Tisuacryl y se ha introducido paulatinamente en la práctica médica cubana.<sup>30-31</sup>

El Tisuacryl es un biomaterial sintético con características bactericidas, que fragua en presencia de líquidos biológicos, los cuales actúan como iniciadores de la polimerización, adhiriendo fuertemente los tejidos. Todas estas propiedades permiten su utilización en la clínica humana con una efectividad comparable a los productos comerciales extranjeros. Se han reportado casos de utilización del Tisuacryl en las aplicaciones siguientes:<sup>30-31</sup>

- Tratamiento endoscópico del sangramiento por úlcera péptica gastroduodenal: Comparación del Tisuacryl vs. polidocanol.
- Resección quirúrgica del septum nasal.
- Cierre de heridas abdominales: Incisión de Kocher, incisión de Pfannenstiel, incisión transversal y vertical, herniorrafias inguinocrurales y lumbotomías.
- Cierre de heridas de cuello: Operaciones de las glándulas tiroideas, cervicotomías, operaciones de parótidas.
- Lesiones hepatorrenales grado I y desgarramiento del bazo.
- Sellado de fístulas vesico-vaginales, de fístulas bronco-pleuro-cutáneas.
- Cirugía de la conjuntiva ocular.

En Cuba las aplicaciones registradas y autorizadas por las autoridades sanitarias son las aplicaciones cutáneas (1996) y en cirugía bucal (1998), con resultados ventajosos de grandes perspectivas de uso y una buena relación costo - efectividad <sup>31</sup>; el resto de las aplicaciones se encuentran en fase de ensayos clínicos. Ninguna de estas aplicaciones esta vinculada a la aplicación del Tisuacryl para prevenir la aparición de fístulas esofágicas por dehiscencia de la anastomosis, lo que le confiere novedad y actualidad a la presente investigación.

La motivación de la autora para realizar esta investigación, es resultado del trabajo en un hospital con tradición en la cirugía esofágica, donde precisamente la fístula por dehiscencia de la anastomosis del esófago con otros segmentos del tubo digestivo, es una de las complicaciones más frecuentes, que eleva la morbimortalidad de estos pacientes e imposibilita su incorporación activa a la vida social y laboral en menor tiempo. Por otra parte, es de su interés el conocimiento de las aplicaciones quirúrgicas de los cianoacrilatos, a partir de los resultados obtenidos con su uso en otras aplicaciones y en el tratamiento de las fístulas ya establecidas, reportados en la literatura internacional, ya que en Cuba no existen hasta este momento trabajos al respecto con adhesivos tisulares. Unido a lo anterior está la insatisfacción de los profesores del hospital, quienes a pesar de los años ejerciendo esta cirugía, no han encontrado un método para prevenir esta complicación.

Las consideraciones que constituyeron la base del proyecto de esta investigación fueron las siguientes:

¿Sería eficaz y seguro el Tisuacryl para la prevención de la fístula por dehiscencia de la anastomosis esofágica?

¿Influiría el uso del Tisuacryl en la estadía hospitalaria y la evolución de los pacientes a quienes fuera aplicado?

### **Objetivos**

Con el fin de dar respuesta al problema planteado, la investigación se trazó los siguientes objetivos:

#### *Objetivo General*

Evaluar la eficacia y seguridad del Tisuacryl como alternativa terapéutica para la prevención de la fístula esofágica por dehiscencia de las anastomosis del esófago con otros segmentos del tubo digestivo.

#### *Objetivos Específicos*

1. Determinar la incidencia y el tiempo de aparición de la fístula esofágica por dehiscencia de la anastomosis en los grupos de estudio.
2. Identificar la posible existencia de asociaciones entre:
  - a) Aparición de la fístula esofágica, edad del paciente y experiencia del cirujano en la cirugía esofágica.
  - b) Aparición de la fístula esofágica, tipo de lesión y estenosis de la anastomosis.

3. Describir la aparición de eventos adversos relacionados con el uso del Tisuacryl.
4. Determinar si existe ahorro por concepto de estadía hospitalaria, a partir del uso del Tisuacryl.

### Hipótesis de trabajo

Para demostrar la eficacia y seguridad del producto se planteó la hipótesis de que el Tisuacryl es un adhesivo tisular, cuya eficacia permite disminuir la probabilidad de aparición de fístula por dehiscencia de la anastomosis esofágica, sin que existan eventos adversos atribuibles al mismo.

Con vista a probar esta hipótesis se realizó un ensayo clínico Fase II, controlado, aleatorizado, multicéntrico, a simple ciegas, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del Tisuacryl (adhesivo tisular de 2-cianoacrilato de n-butilo) en el reforzamiento de la sutura de la anastomosis del esófago en pacientes que ingresaron en los hospitales participantes en el ensayo, con el diagnóstico de enfermedades esofágicas que requerían tratamiento quirúrgico.

### Métodos de investigación

Se hace uso de diversos métodos de investigación, entre los que se encuentra el método histórico, utilizado en el análisis del estado del arte, tanto en relación al tratamiento de la fístula esofágica, como referido al desarrollo y utilización de los adhesivos tisulares. También se utiliza el método hipotético – deductivo, a partir del planteamiento de una hipótesis, que se analiza deductiva e inductivamente. La experimentación científica sirvió de sustento a la realización

del ensayo clínico. La investigación requirió de una profunda revisión bibliográfica en relación al tema abordado; también de consultas a expertos, fundamentalmente en relación a los adhesivos cianoacrílicos y especialmente del Tisuacryl, así como se hizo uso de técnicas estadísticas.

### **Aportes principales de la investigación**

Entre los principales aportes de esta investigación se encuentra que es el primer ensayo clínico en Cuba donde se utiliza el Tisuacryl en esta aplicación, lo cual contribuye a la acumulación de evidencias científicas sobre el uso del Tisuacryl en general y como sellante de la anastomosis esofágica en particular; por lo que facilitará la toma de decisiones por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos y el Ministerio de Salud Pública en la generalización de su uso para esta aplicación, con la consiguiente contribución a la disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes sometidos a resecciones esofágicas, tanto en el hospital como en el resto de los centros del país.

# I. MARCO TEÓRICO

## **Capítulo I. Marco teórico**

Durante años se ha trabajado en la creación de adhesivos tisulares, que puedan ser ventajosos en diferentes aplicaciones quirúrgicas, con efectos tóxicos mínimos. Se muestran de manera resumida las diferentes aplicaciones de los adhesivos tisulares.<sup>26, 27</sup>

### **Aplicaciones de los adhesivos tisulares**

- SELLANTES DE FIBRINA<sup>32-35</sup>
  - En cirugía cardiovascular, como hemostático.
  - En cirugía torácica, para el sellado de fugas de aire en operaciones de pulmón y fístulas broncopleurales.
  - En neurocirugía, como cierre dural para prevenir fugas de líquido cerebroespinal.
  - En cirugía plástica, en los quemados, permite controlar el sangramiento al realizar desbridamiento de tejidos y en la unión de colgajos de piel.
  - En ortopedia, disminuye el sangramiento en las intervenciones de rodilla.
  - En cirugía de cabeza y cuello, para prevenir fugas linfáticas en la disección radical de cuello.
  - En traumas, se utiliza como hemostático en laceraciones hepatoesplénicas.
- GOMA DE GLUTARALDEHÍDO<sup>36-38</sup>
  - Se utiliza en procedimientos cardiopulmonares, para sellar y dar resistencia en las paredes arteriales, y disección aórtica.
- CIANOACRILATOS<sup>38-45</sup>

- Para el cierre de heridas traumáticas y en cirugía electiva.
- En cirugía maxilofacial y estética para el sellado de heridas faciales.
- En el cierre de heridas producidas por traumas deportivos.
- En el cierre de heridas en Ginecología y Obstetricia.
- En cirugía maxilofacial y estomatología, para cierre de heridas bucales y el tratamiento de la estomatitis aftosa.
- En el tratamiento endoscópico de várices hemorrágicas en esófago, estómago y duodeno.
- Adhesivos de injertos de piel, en pacientes con neoplasia.
  - HIDROGELES<sup>46,47</sup>
- Prevención de fugas de aire en cirugía torácica.
  - ADHESIVOS CON BASE DE COLÁGENO<sup>48,49</sup>
- Actúan en el proceso de cicatrización brindándole más fortaleza al coágulo formado, fundamentalmente en cirugía vascular.
- Prevención y tratamiento en la fugas de líquido cefalorraquídeo.

En el futuro se visualizan varias áreas de desarrollo para la utilización de los adhesivos tisulares.<sup>50-58</sup> Por ejemplo:

Vendajes quirúrgicos: Pueden ser aplicados vendajes de fibrina absorbible directamente sobre las heridas para lograr el control del sangramiento, hasta que llegue una atención definitiva. De igual forma, hay resultados promisorios en la utilización de vendajes, en vez de compresas, para lograr el control de la hemorragia y la unión de los tejidos en los salones de operaciones. Se han

utilizado recubrimientos adhesivos de forma experimental para el tratamiento de quemaduras, lo que permite mantener húmedo y viable el tejido, a la vez que provee de un recubrimiento bacteriostático.<sup>50-53</sup>

Liberación de medicamentos: Existe la posibilidad de utilizar adhesivos para el suministro local de medicamentos que poseen efectos colaterales indeseables, como pueden ser los antibióticos y los citostáticos. Se ha utilizado en la manufactura de nanocápsulas para drogas como Vincristina, Metrotexate, Penicilina V, Ampicillin, Insulina, Triamcinolona, Pilocarpina, Progesterona, Indometacina, Cisplatino y otras, con resultados muy diversos. Con esta liberación local se reducirían las concentraciones sistémicas, disminuyendo las complicaciones renales, hepáticas y neurológicas. Es posible también el suministro de factores de crecimiento y líneas celulares para favorecer la curación en tejidos de pobre cicatrización como el cartílago.<sup>54-57</sup>

Dado que el uso de hemoderivados en los sellantes de fibrina podría infectar la proteína humana, así como provocar reacciones autoinmunes a la proteína bovina,<sup>59,60</sup> en estos momentos se desarrollan sellantes a partir de proteína recombinante y fibrinógeno. Los investigadores han documentado que los animales transgénicos pueden producir proteínas humanas. Esto eliminaría los problemas de infección y reacciones autoinmunes.

La utilización de los cianoacrilatos como adhesivos tisulares se reporta a partir de 1950 con el empleo del material comercial EASTMAN 910<sup>61</sup>, a base de cianoacrilato de metilo. Este adhesivo fue usado primeramente como sellante y

hemostático de órganos seccionados pero sus usos se extendieron más tarde a la anastomosis sin sutura en el tracto digestivo y en cirugía vascular, el reforzamiento de aneurismas intracraneales, el reposicionamiento de fracturas, y como epitelio artificial de la córnea, entre otras aplicaciones. Posteriormente, los estudios realizados indicaron que los cianoacrilatos de metilo y de etilo son rápidamente hidrolizados por el organismo, produciendo como productos de degradación formaldehído y el cianoacetato correspondiente. Por eso, la atención entonces se centró en monómeros de cadenas más largas, como el 2-cianoacrilato de n-butilo y el 2-cianoacrilato de n-octilo, los cuales muestran una degradación más lenta y una despreciable histotoxicidad.<sup>61, 62</sup>

En estudios preclínicos Toriumi y cols.<sup>61</sup> demostraron que cuando la implantación subcutánea de cianoacrilato de n-butilo contacta zonas de tejidos muy vascularizados, trae como resultado una débil respuesta inflamatoria aguda, que se resuelve en dos semanas, sin necrosis y una respuesta crónica de células gigantes a cuerpo extraño. Al año, el polímero sólo se ha degradado parcialmente, siendo reemplazado por tejido fibroso. Se demostró así que el cianoacrilato de n-butilo es un adhesivo idóneo para pegar implantes de piel, hueso o cartílago en sitios donde la sutura se dificulta.

Otros autores han confirmado el efecto antibacteriano de los adhesivos de cianoacrilato,<sup>62-64</sup> particularmente contra organismos *grampositivos*, lo que puede ser beneficioso en el tratamiento de heridas. Probaron el poder bacteriostático de estos productos frente a los organismos siguientes: *Staphylococcus aureus*,

*Streptococcus pyogenes, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella aerogenes y Escherichia coli.*<sup>65-67</sup>

Los adhesivos tisulares a partir de los cianoacrilatos presentan las siguientes ventajas:

- Son 100 % reactivos.
- Fáciles de aplicar.
- Estables cuando se almacenan entre 2 y 8 °C.
- Forman enlaces muy fuertes con gran número de sustratos.
- Presentan un curado rápido cuando se dispersa en películas finas.

Entre sus desventajas está el hecho de no admitir correcciones, por lo que se precisa de un cuidado extremo a la hora de realizar el afrontamiento de los tejidos para el sellaje.<sup>68,69</sup>

El producto alemán Histoacryl ( Braun) basado en 2-cianoacrilato de n-butilo, ha sido usado extensivamente en el sellado de heridas cutáneas y en cirugía,<sup>68-71</sup> al igual que el Dermabond (2-cianoacrilato de n-octilo), cuya aplicación en el tratamiento de heridas cutáneas se está extendiendo en los últimos años.<sup>72-74</sup>

Algunos investigadores han realizado estudios aleatorios controlados del uso del Histoacryl en el tratamiento de várices hemorrágicas del esófago, estómago y duodeno por vía endoscópica.<sup>75-79</sup> Otros reportan la aplicación del producto en el

cierre de fístulas en el esófago.<sup>80</sup> Herold y Danz reportaron el caso de una mujer de alto riesgo quirúrgico a quien se le aplicó exitosamente Histoacryl para el sellado por vía endoscópica de una fístula bilio-hepato-cutánea.<sup>81</sup>

El Tisuacryl, producto que fue desarrollado en el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana, se obtuvo a partir de la modificación de un método de síntesis reportado en la literatura.<sup>39, 82-85</sup>

El Tisuacryl ha pasado por todas las etapas de evaluación preclínica y clínica establecidas por las regulaciones del Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM)<sup>86</sup> para la obtención del Registro Médico en dos aplicaciones: cirugía (para el sellado de heridas cutáneas) y estomatología. Las pruebas incluyeron los ensayos preclínicos siguientes: citotoxicidad, genotoxicidad, irritación cutánea y de la mucosa oral, inmunotoxicidad (sensibilización) y toxicidad sistémica, e implantación subcutánea (histotoxicidad).<sup>39</sup> Estos estudios fueron realizados en el Departamento de Toxicología del Hospital Docente "Calixto García" y en la Facultad de Biología y el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana y en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Una vez finalizada la etapa de evaluación preclínica, se realizaron los ensayos clínicos necesarios en las aplicaciones especificadas, hasta la Fase III (postventa).<sup>87,88</sup> Estos ensayos demostraron la eficacia, seguridad y efectividad del producto en las aplicaciones cutáneas y estomatológicas.

Entre otros aspectos, se ha podido constatar que la utilización del Tisuacryl en heridas producidas por traumas es mucho más económica que el tratamiento convencional con sutura, debido fundamentalmente al ahorro en anestesia, materiales y en el tiempo de tratamiento, además de no ser necesaria una segunda visita al médico para retirarlo pues son de remoción espontánea.<sup>89-91</sup>

A continuación se reportan las ventajas de la utilización del adhesivo tisular Tisuacryl en las aplicaciones cutáneas y en la mucosa bucal.

Ventajas del Tisuacryl en el tratamiento de heridas cutáneas y en la mucosa bucal.<sup>89</sup>

- No se reportan eventos adversos.
- Fácil de aplicar.
- En traumatología no es necesario el uso de anestesia para unir los bordes del tejido.
- Sellado hermético de la zona intervenida.
- En profesionales entrenados se disminuye considerablemente el tiempo quirúrgico.
- En heridas de dimensiones superiores a los 4-5 cm puede eliminarse más de 50 % de la sutura.
- En estomatología permite el cepillado de la zona operada y la ingestión de alimentos inmediatamente después de la intervención.

- En cirugía maxilofacial impide la exfoliación de biomateriales colocados en los defectos óseos.
- En los injertos gingivales, se protege el sitio donante de manera perfecta, favoreciendo la cicatrización también del sitio donado.
- Puede ser empleado como apósito periodontal.
- En urgencias es mucho más económico que el tratamiento convencional con sutura.
- Representa un mayor confort para los pacientes durante el tratamiento y en el postoperatorio.

Estudios realizados han identificado tres variables que influyen en la aparición de dehiscencia en el tratamiento de las heridas con Tisuacryl: <sup>92-94</sup>La experiencia del médico en el uso de los adhesivos, la localización y el tamaño de la herida, así como la adecuada conservación del producto.

Además de los ensayos clínicos realizados en las aplicaciones registradas, se reportan casos que permiten realizar una evaluación preliminar de la eficacia del Tisuacryl en aplicaciones otorrinolaringológicas<sup>93</sup> y en endoscopia gastrointestinal.<sup>94</sup> También se ha comprobado el carácter antimicrobiano del producto frente a organismos *grampositivos*.<sup>64</sup>

Después de conocer las propiedades y aplicaciones de los adhesivos puede pensarse que su elección es fácil y realmente no es así; porque aún se trabaja en la disminución del riesgo de infección que pudieran producir, sobre todo los

adhesivos de origen natural y en lograr mayor fortaleza en las uniones obtenidas.

Son muy variadas las aplicaciones de los adhesivos tisulares en cirugía, pero desafortunadamente la idea de unir dos tejidos con goma o sellar un orificio sangrante no es tan simple como parece. El uso de estos materiales es más complejo de lo que podría parecer en un inicio y requiere de cierta preparación y destreza de los cirujanos. En la cirugía de la mama, por ejemplo, algunos estudios plantean que el empleo de los adhesivos reduce el drenaje linfático y disminuye la incidencia de seromas en la mastectomía y el vaciamiento axilar.<sup>95-97</sup> Sin embargo, otros estudios han expresado resultados opuestos.<sup>98-100</sup>

En realidad, se ha demostrado que la correcta utilización de los adhesivos tisulares mejora los resultados quirúrgicos, pero su uso inadecuado puede empeorar la situación al actuar como una barrera para la cicatrización, si polimeriza antes de que los tejidos se afronten de forma adecuada.<sup>101</sup>

### Justificación de la investigación

La cirugía del esófago especialmente la resectiva constituye una de las áreas más complejas de la cirugía digestiva, asociada, además, con una elevada morbimortalidad, estancias hospitalarias largas y elevados costos sanitarios.<sup>1-7</sup>

Las condiciones anatómicas de este órgano son de las peores para realizar anastomosis, su acceso quirúrgico es difícil, la irrigación es muy pobre, los

efectos combinados de carecer de serosa, un plano muscular débil y la submucosa fina favorecen la aparición de fístula esofágica por dehiscencia anastomótica complicación frecuente en esta cirugía, cuya incidencia oscila entre 8 % y 40 % en diversas estadísticas nacionales y extranjeras.<sup>3, 8-10, 102-104</sup>

Numerosos estudios exponen las posibles causas de aparición de esta complicación, y algunos autores preconizan determinadas técnicas quirúrgicas y anastomóticas para disminuir su incidencia, pero si bien es cierto que actualmente algunos grupos han logrado cifras muy bajas, sigue siendo un problema a resolver por los cirujanos.<sup>7-10</sup>

Desde el comienzo de su existencia una preocupación fundamental del hombre ha sido la salud, aspecto que en la actualidad indiscutiblemente tiene total vigencia. Es por ello que con el desarrollo científico técnico actual la búsqueda y obtención de nuevos productos destinados a la salud cobra una importancia trascendental.

Los adhesivos tisulares constituyen un antiguo sueño de la cirugía, dada su firme capacidad de adherencia que permite resolver con facilidad y rapidez problemas reconstructivos, la unión de tejidos o la oclusión de trayectos fistulosos. Se ha preconizado su uso con fines hemostáticos y en el sellado de fístulas. Su aplicación por vía endoscópica mediante broncoscopios pareció muy adecuada para los intentos de oclusión de las fístulas traqueoesofágicas recurrentes. Resultan evidentes las ventajas que proporciona un método tan mínimamente invasivo en la solución de un problema que de otro modo

requeriría gran agresión quirúrgica, por lo que tras la aparición de los primeros productos con estas propiedades y con histotolerancia adecuada, comienzan a aparecer las publicaciones preconizando su uso.<sup>26-33</sup>

Los cianoacrilatos de alquilo, en general, son adhesivos que pueden emplearse para enlazar una amplia gama de sustratos y desde hace algunos años han comenzado a utilizarse como adhesivos quirúrgicos para reemplazar suturas. Esto ha sido posible debido a la facilidad que poseen los cianoacrilatos de formar uniones resistentes con los tejidos y a sus características bacteriostáticas y hemostáticas. El cianoacrilato de n-butilo es, dentro de esta familia, uno de los más utilizados como adhesivo.<sup>39-45</sup>

Dados los antecedentes de los adhesivos tisulares y los resultados obtenidos con la aplicación del Tisuacryl en las investigaciones realizadas con anterioridad en el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana se consideró la posibilidad de utilizar el producto para reforzar la anastomosis esofágica y de esta manera intentar disminuir la aparición de fístula por dehiscencia anastomótica, que a su vez elevaría la calidad de vida en estos pacientes.

## **II. INFORMACIÓN GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN**

## **Capítulo II. Información general de la investigación**

Nombre del equipo médico: Tisuacryl

Indicación estudiada: Sellado de anastomosis esofágicas.

Diseño del ensayo clínico:

Ensayo clínico Fase II (según la clasificación de equipos médicos) multicéntrico, controlado, aleatorizado, a simple ciegas.

Centro promotor:

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana.

Fecha de inicio y terminación del ensayo clínico:

Inicio: Enero 1998

Terminación: Febrero 2005

Investigador principal:

Dra. Rosalba Roque González.

Profesora Auxiliar de Cirugía General. Especialista de 1er. y 2do. grado en Cirugía General. Máster en Ciencias. Investigadora Auxiliar.

Investigadores participantes:

Dr. Alejandro García Gutiérrez (Tutor)

Profesor de Mérito del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La

Habana. Doctor en Ciencias. Especialista de 1er. y 2do. grado en Cirugía General.

† Dr. Francisco Roque Zambrana. Profesor Auxiliar en Cirugía General.

Especialista de 1er. y 2do. grado en Cirugía General.

Dr. Abigail Cruz Gómez. Asistente en Cirugía General. Especialista de 1er. grado en Cirugía General.

Dr. Armando Leal Mursulí (Asesor). Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Cirugía General. Especialista de 1er. y 2do. grado en Cirugía General

Nota: El resto de los especialistas de los servicios de Cirugía General de los Hospitales General “Calixto García” y “Miguel Enríquez”, colaboró en la ejecución del ensayo clínico.

Centro Patrocinador:

Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana

Responsable por el centro patrocinador:

Dra. en Ciencias Químicas Rosa Mayelín Guerra Bretaña.

Jefa del Departamento de la Calidad, BIOMAT (Asesora).

Monitor:

Licenciada Elena Bomant Cuang,

Especialista A de Calidad, Centro de Biomateriales.

Instituciones donde se realizó el ensayo clínico:

Hospital Universitario General Calixto García.

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Miguel Enríquez.

#### Identificación de la investigación:

Investigación aplicada o de desarrollo tecnológico con vistas a la obtención del Registro Médico para esta nueva aplicación, ya que el producto está registrado solamente para aplicaciones cutáneas y en mucosa oral.

## Abreviaturas y definiciones de términos

#### Abreviaturas:

AIC- Asistente de Investigación Clínica

BIOMAT- Centro de Biomateriales

CCI- Consejos Científicos Institucionales

CCEEM- Centro de Control Estatal de Equipos Médicos

CENCEC- Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

CRD- Cuaderno de Recogida de Datos

CRE- Comité de Revisión y Ética

EA- Evento Adverso

GP- Gerente de Proyectos

HC- Historia Clínica

SPSS- Paquete informático que debe su nombre a las siglas en inglés de Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales

## ANOVA- Prueba estadística

### Términos:

**Sellado:** Afrontamiento de los bordes de la anastomosis en toda su extensión.

**Dehiscencia:** Abertura natural o espontánea de una parte de tejido u órgano suturado.

**Anastomosis:** Es una conexión quirúrgica entre dos estructuras. Generalmente quiere decir una conexión creada entre estructuras tubulares, como los vasos sanguíneos o las asas del intestino.

**Fístula:** Es una conexión anormal entre un órgano, un vaso o el intestino y otra estructura. Generalmente, las fístulas son el producto de traumas o cirugías, pero también pueden resultar de infecciones o inflamaciones.

**Calidad de Vida:** Es el resultado de la compleja interacción entre *factores objetivos y subjetivos*; los primeros constituyen las condiciones externas: económicas, sociopolíticas, culturales, personales y ambientales que facilitan o entorpecen el pleno desarrollo del hombre, de su personalidad; los segundos están determinados por la valoración que el sujeto hace de su propia vida.

**Equipo médico:** Cualquier instrumento, equipo, aparato, material u otro artículo que se emplee solo o en combinación con otro, incluyendo el software

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

necesario para su adecuada aplicación, el cual el fabricante ha concebido para ser utilizado en seres humanos con el fin de:

- diagnosticar, prevenir, controlar, tratar o aliviar la enfermedad,
- diagnosticar, controlar, tratar, aliviar o compensar una lesión o incapacidad,
- investigar, sustituir o modificar la anatomía o un proceso fisiológico;
- controlar la concepción,

el cual no logra alcanzar la principal acción que se ha concebido en o sobre el organismo humano a través de medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que dichos medios pueden ayudar en su función.

Equipo médico implantable: Cualquier equipo médico destinado para:

- Ser total o parcialmente introducido en el cuerpo humano o en un orificio natural de éste.
- Reemplazar una superficie epitelial o la superficie de los ojos, mediante una operación quirúrgica.
- El cual se pretende que permanezca al menos 30 días después de su colocación.

Equipo médico implantable Clase III: Equipos biológicamente activos, se absorben parcial o íntegramente en el cuerpo humano.

### *III. MATERIAL Y MÉTODO*

## **Capítulo III. Material y método**

### Concepción general de la investigación

Se realizó un ensayo clínico Fase II controlado, aleatorizado, multicéntrico a simple ciegas, para la comparación entre dos tratamientos: la sutura convencional de eficacia conocida y el reforzamiento de ésta con el adhesivo tisular en estudio, Tisuacryl, para lo cual se conformaron dos grupos homogéneos, uno control y otro experimental. Ambos tratamientos se aplicaron utilizando la lista de números aleatorios generada en el Departamento de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (Dra. Rosa María Ortiz, 1998). En cada caso, el cirujano conoció el tratamiento a emplear, después de seleccionado el paciente según su número de inclusión en el ensayo.

### *Universo de estudio*

El universo estuvo constituido por todos los pacientes de ambos sexos que acudieron a los servicios de cirugía del Hospital “Calixto García” y “Miguel Enríquez” o estaban ingresados en el Instituto de Gastroenterología, independientemente de su procedencia, durante el periodo comprendido entre enero 1998 a febrero 2005 y cumplían con los criterios diagnósticos establecidos en el estudio (116 pacientes).

### Criterios diagnósticos

Pacientes con cáncer de esófago (Estadio I o II y los de Estadio III que tuvieran criterio de operabilidad) y/o estenosis benigna, diagnosticados por

esofagograma con bario y endoscopia con biopsia, que requirieran la resección del esófago con o sin porciones del estómago y en quienes se pretendiera restablecer la continuidad digestiva con una anastomosis en la que participara el esófago.

La clasificación por etapas se realizó en el grupo multidisciplinario, siguiendo el sistema TNM aprobado en 1992 por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) <sup>105</sup> y la Union Internacionale Contre le Cancer (UICC), utilizada también en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba.<sup>106</sup>

#### Clasificación por etapas TNM para el carcinoma de esófago

Categoría T	Categoría N	Categoría M	
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2, 3	N0	M0
Estadio IIB	T1, 2	N1	M0
Estadio III	T3	N1	M0
T4	Cualquier N	M0	
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Muestra: Total de pacientes con posibilidades de intervención quirúrgica por enfermedad esofágica, que requerían resección y anastomosis (58 pacientes) y

cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, quedando conformada por 27 pacientes en el grupo experimental y 25 en el control para un total de 52 pacientes (6 pacientes salieron del estudio).

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes llegan a la consulta en una fase tardía de la enfermedad, que impide intervenciones curativas en los diagnosticados con cáncer o en malas condiciones generales producidas por estenosis esofágicas benignas, se optó por aquellos criterios de inclusión que permitieran operar a pacientes con mejores condiciones físicas para tratar de asegurar un resultado satisfactorio, y que el equipo quirúrgico ganara en experiencia en el uso del Tisuacryl como una nueva alternativa terapéutica que ampliaría el uso del producto en nuestro el país.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 70 años, ambas inclusive.
2. Pacientes que otorguen su consentimiento de participación.
3. Pacientes de ambos sexos.
4. Pacientes que cumplan con los criterios de operabilidad.
5. Pacientes que cumplen con la evaluación clínica de la capacidad funcional Grado 0 a 2 según los criterios de la OMS.

La edad del paciente es un factor pronóstico importante, pues las complicaciones frente a la anestesia y el postoperatorio son elevadas en las personas mayores de setenta años por la alteración fisiológica debido al envejecimiento, las secuelas de

una eventual enfermedad pulmonar, sin hablar de la repercusión posible que otros órganos pudieran tener sobre la función respiratoria.<sup>104</sup>

Los criterios de operabilidad constituyen la posibilidad que tiene el paciente de ser explorado quirúrgicamente, por lo que los enfermos graves con muy mal estado de nutrición, insuficiencias parenquimatosas irreversibles, enfermedades sistémicas, propagaciones no solucionables quirúrgicamente (aorta, columna, pleuras, pericardio), propagación o fistulización al árbol traqueobroncopulmonar, con adenopatías cervicales o biopsia de Daniels positiva, parálisis de las cuerdas vocales, metástasis a distancia (hígado, pulmón), etcétera., o cánceres muy extensos (más de 10 cm) con dilatación supraestrictural acentuada, no son operados.<sup>104</sup>

Para determinar la evaluación clínica del paciente utilizamos los criterios de la OMS<sup>104</sup>, que se describen a continuación:

Grado 0: Capaz de llevar a cabo una actividad física normal sin restricciones.

Grado 1: Paciente ambulatorio capaz de llevar a cabo un trabajo ligero.

Grado 2: Paciente ambulatorio incapaz de realizar ningún trabajo, pero capaz de realizar sus cuidados personales; más del 50 % del tiempo vigil fuera de la cama.

Grado 3: Capaz de realizar sus cuidados personales, pero más del 50 % del tiempo confinado a la cama o silla.

Grado 4: Completamente incapaz de realizar ningún esfuerzo, confinado totalmente a la cama.

## Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto.
2. Pacientes menores de 18 años y mayores de 70 años.
3. Personas con incapacidad mental y/o trastornos psíquicos severos.
4. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
5. Pacientes que se niegan a participar en el estudio.
6. Pacientes que no cumplan con la evaluación de la capacidad funcional de Grado 0 a 2 según los criterios de la OMS.

## Criterios de salida del estudio y perdidos de vista

Es necesario aclarar que 6 pacientes a pesar de ser incluidos en el estudio por cumplir con los criterios de inclusión no fueron considerados en los resultados y el análisis de esta investigación. Fueron pacientes que no pudieron ser operados por no ser posible la resección del tumor, o que presentaron complicaciones graves en el transoperatorio o en el postoperatorio inmediato.

Se consideraron pacientes perdidos de vista aquellos que no concurrieron a las consultas de seguimiento después de haber sido dados de alta y/o ser citados dos veces por telegrama. Estos pacientes fueron valorados como un fracaso del tratamiento; sin embargo, no se presentó ninguno en el estudio.

## Evaluación de la respuesta

Variables de respuesta principal: Fístula esofágica por dehiscencia de la anastomosis detectada a través de criterios clínicos e imageneológicos. Para medir la respuesta en los cambios de esta variable se utilizó la siguiente categorización:

1. Respuesta completa: Cierre de la anastomosis sin aparición de fístula.
2. Respuesta parcial: Cuando la fístula cerró antes de los 25 días.
3. No respuesta: Cuando la fístula no cerró antes de los 25 días.

Criterios clínicos: Se diagnosticó la presencia de fístula cervical o torácica, si el paciente presentaba fiebre en el postoperatorio sin causa aparente, signos inflamatorios de la herida cervical y/o salida de líquido a través de la misma, signos de sepsis o falla respiratoria, o cualquier otro síntoma de alerta que indicara dehiscencia de la anastomosis.

Criterios imageneológicos: Se realizó esofagograma con contraste hidrosoluble y radiografía de tórax, para observar si existía o no salida de contraste a través de la anastomosis o la presencia de hidroneumotórax.

Variables de respuesta secundarias:

Tiempo de aparición de la fístula: Se reportó en días, a partir de la fecha de la operación, con diagnóstico clínico e imageneológico.

Estenosis de la anastomosis: Se diagnosticó por los síntomas referidos por el paciente (Disfagia) y mediante esofagograma con bario y/o endoscopia.

Variables de control: Edad, sexo, color de la piel, experiencia del cirujano en la cirugía esofágica, órgano sustituto, tipo de lesión, técnica quirúrgica.

Variables relacionadas con la seguridad:

La seguridad se evaluó por la aparición de Eventos Adversos (EA), recogándose las respuestas siguientes:

- Ocurrencia de algún EA en el sujeto: Se evaluó mediante la respuesta dicotómica Sí/No
- Descripción del EA: Se describió el evento adverso en el anexo correspondiente.
- Intensidad del EA: Se evaluó mediante los criterios:  
1: Ligera, 2: Moderada, 3: Menos grave, 4: Grave.
- Resultado después del tratamiento: Se evaluó mediante los criterios:  
1: Recuperado, 2: Mejorado, 3: Persiste, 4: Secuelas
- Relación de causalidad: Se evaluó mediante los criterios:  
1: Producto, 2: Técnica quirúrgica.

Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo y escala	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Fístula esofágica	Cualitativa Nominal	Es una conexión anormal entre un órgano, un vaso o el intestino y otra estructura.	Éxito: Respuesta completa y parcial  Fracaso: No respuesta.	Frecuencia absoluta relativa.
Tiempo de aparición de la fístula	Cuantitativa Discreta	Tiempo comprendido desde la operación hasta el diagnóstico de aparición de fístula.	Cantidad de días.	Frecuencia absoluta y relativa, media, mediana, desviación estándar.
Estenosis de la anastomosis	Cualitativa Nominal	Disminución postoperatoria del diámetro de la anastomosis esofágica.	SI/NO	Frecuencia absoluta y relativa.
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de la entrevista.	De 18-28 años De 29-39 años De 40-49 años De 50-59 años De 60-70 años	Frecuencias absolutas y relativas.  Media, desviación estándar, intervalo de confianza.

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

Sexo	Cualitativa Nominal	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.	Femenino, Masculino	Frecuencias absolutas y relativas, Chi cuadrado.
Color de la piel	Cualitativa Nominal	Grupos en que se subdividen las especies (humanas y no humanas).	Blanca, negra, mestiza.	Frecuencias absolutas y relativas, Chi cuadrado.
Experiencia del equipo quirúrgico	Cuantitativa discreta	Años de experiencia en la cirugía esofágica.	15-20 años 21-30 años 31 y más	Frecuencias absolutas y relativas. Media, desviación estándar, intervalo de confianza, mediana poblacional.
Órgano sustituto	Cualitativa Nominal	Órgano de reemplazo del esófago resecado.	Estómago, colon, yeyuno.	Frecuencias absolutas y relativas, Chi cuadrado.
Tipo de lesión	Cualitativa Nominal	Calificativo que se da a los tumores que aparecen en el organismo.	Maligna, benigna.	Frecuencias absolutas y relativas, Chi cuadrado.

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

Técnica quirúrgica	Cualitativa Nominal	Vía a través de la cual se realiza la resección del esófago.	Esofagectomía transhiatal, esofagectomía transtorácica derecha, esofagectomía transtorácica izquierda.	Frecuencias absolutas y relativas, Chi cuadrado.
Eventos adversos	Cualitativa nominal	Complicaciones relacionadas con la aplicación del producto y la técnica.	Ocurrencia, descripción, intensidad, resultado, relación de causalidad.	Frecuencia absoluta y relativa.
Estadía hospitalaria	Cuantitativa Discreta	Tiempo que media desde el ingreso del paciente en la institución hasta su alta.	Cantidad de días.	Días/estadía.

## Procedimiento

Los pacientes atendidos en el Hospital “Calixto García” y el Instituto de Gastroenterología fueron evaluados por el grupo multidisciplinarios de cirugía torácica del Hospital “Calixto García”, esta reunión se realizó todos los jueves a las 12:00 m. en el teatro del Instituto de Gastroenterología y fue dirigida por los Profesores Alejandro García Gutiérrez de Cirugía y Manuel Paniagua de Gastroenterología, además acudieron cirujanos, clínicos, radiólogos, patólogos, residentes de cirugía, gastroenterología y alumnos de medicina.

En el Hospital “Miguel Enríquez” se realizó esta reunión los lunes a las 11:00 a.m. en el Departamento de Radiología, dirigida por el Profesor Armando Leal Mursulí y con la participación del resto de los compañeros del equipo.

Es importante señalar que en ambas instituciones se realizan un promedio anual de 6 a 8 esofagectomías y los cirujanos que realizan estas intervenciones tienen una experiencia en la cirugía esofágica de más de 20 años, además los grupos multidisciplinarios tienen una experiencia reconocida a nivel nacional en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedades esofágicas.

Los pacientes que llegaron a esta consulta multidisciplinaria traían consigo los exámenes complementarios necesarios para su valoración, en caso de alguna duda con los resultados o de faltar un examen éste se indicaba por el grupo. A

los pacientes remitidos de otros centros se les orientó todo el chequeo de ser necesario y si eran del interior fueron ingresados en salas de medicina y completados sus estudios.

Con el conocimiento previo de los investigadores acerca de los pacientes que se encontraban ingresados para tratamiento quirúrgico después de ser seleccionados por el grupo multidisciplinario, se realizó la valoración de los mismos por la investigadora principal u otro investigador participante para evaluar la inclusión o no del paciente en el ensayo clínico.

La asignación al tratamiento se realizó por lista aleatoria, que se encontraba en la oficina de cirugía del Hospital "Calixto García" y fue única para los pacientes de ambos centros. El día antes de la intervención quirúrgica la investigadora principal u otro de los investigadores participantes revisaba si al paciente le correspondía o no la aplicación del producto, en caso de que correspondiera, se llevaba la ampollita que se encontraba en refrigeración en la sala de cirugía al salón de operaciones para ser utilizado.

En el caso de los pacientes del Hospital "Miguel Enríquez" el investigador se comunicaba con la investigadora principal previo a la intervención quirúrgica para conocer si correspondía aplicar o no el producto al paciente incluido en la investigación.

El producto fue entregado por el centro patrocinador a los dos hospitales participantes en el ensayo clínico.

## Descripción y modo de empleo del Tisuacryl

Clasificación del equipo médico:

Para la aplicación en estudio del Tisuacryl se considera un equipo médico Clase III (implantable).

Descripción del equipo en estudio:

Características generales:

El Tisuacryl es un adhesivo tisular basado en 2-cianoacrilato de n-butilo, con la propiedad de endurecerse en presencia de los líquidos biológicos y adherirse fuertemente a los tejidos, permitiendo el sellado de heridas recientes. Además, presenta propiedades hemostáticas y bacteriostáticas. Es un producto biodegradable a largo plazo en el interior del organismo y son mínimos los efectos tóxicos atribuibles a sus productos de degradación. En aplicaciones cutáneas y en la mucosa bucal la eliminación del producto ocurre alrededor de los siete días, permitiendo la reparación del tejido sin que haya necesidad de retirarlo.

Presentación y composición:

Se presenta en ampolletas de polipropileno monodosis que contienen 0.15 mL del producto con la siguiente composición:

Nombre del componente	Cantidad	Función
Cianocrilato de n-butilo	97-99 %	Principio activo
Violeta de genciana	0.020-0.025 %	Colorante
Hidroquinona Acido p-toluensulfónico	0.1-0.3 %	Inhibidores de la polimerización

Fabricación y Almacenamiento:

El Tisuacryl es fabricado por el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana. Debe almacenarse *por debajo de 5°C*, preferiblemente a temperatura de congelación (refrigerador doméstico) y protegido de la luz y de las radiaciones ultravioletas. Bajo esas condiciones es estable durante dos años. De no garantizarse las condiciones de refrigeración planteadas, el producto polimeriza lentamente y ocurre un aumento gradual de su viscosidad. No debe utilizarse el producto si no conserva su total fluidez.

Procedimiento para la aplicación del Tisuacryl

La aplicación del producto se realizó por la investigadora principal o por el cirujano actuante en presencia de la misma. Se realizó la exéresis del esófago según las técnicas establecidas en el servicio de cirugía de los hospitales

“Calixto García” y “Miguel Enríquez” tanto para el grupo experimental como para el control. La anastomosis del esófago con los demás órganos del tubo digestivo se efectuó con sutura manual en un plano, con puntos separados de material no absorbible (Poliéster 3-0), con aguja curva atraumática; primero se dio un punto de anclaje para poder continuar la sutura de la cara posterior, teniendo la precaución de anudar con el nudo para afuera hasta la mitad de la circunferencia donde se dio el segundo punto de anclaje que fue muy útil para aplicar el producto en la cara posterior de la anastomosis. Al terminar de dar los puntos en la cara anterior, se toma el primer punto y se pasa por detrás del órgano y esto permite visualizar la anastomosis por su cara posterior permitiendo aplicar el producto sin ninguna dificultad en el grupo experimental. Posteriormente, y con la ayuda de este punto, se colocó la anastomosis en su posición normal y se aplicó el producto por su cara anterior, con esto se garantiza un adecuado sellado de la línea de sutura de la anastomosis. Se aplicaron gotas finas de Tisuacryl en cantidad suficiente sobre toda la línea de sutura de forma que el producto formara una capa que cubriera y reforzara la anastomosis.

### Cuidados y precauciones

En el salón de operaciones la ampolleta fue colocada en una riñonera con hibitane hidroalcohólico hasta el momento en que se aplicaba sobre la anastomosis.

Se evitó el contacto del producto con guantes de goma, gasa, algodón o cualquier otro material que pudiera adherirse a la línea de sutura.

La dosis de material a emplear fue del orden de los microlitros, un simple desliz del cuello del ampulla plástica sobre la anastomosis es cantidad suficiente para lograr que se adhiriera a los bordes del tejido; el uso excesivo de material crea una capa polimérica densa, poco flexible y muy frágil.

Una vez finalizada la aplicación, si quedaba producto remanente en el ampulla, éste se desechó, ya que no se debía emplear en otro paciente.

## Recolección de los datos

Siempre que se entrevistó a un paciente con posibilidades de tratamiento quirúrgico, el investigador lo interrogó y examinó todo el tiempo necesario para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad. Igualmente, el investigador explicó detalladamente al paciente las características y detalles del ensayo con vistas a obtener su Consentimiento de Participación.

Una vez confirmado que el paciente cumplía con los criterios de inclusión y no presentaba ningún criterio de exclusión, se recogieron sus iniciales, fecha y número de inclusión en el Registro de Incluidos y No Incluidos correspondiente (anexo 2). Los datos de aquellos pacientes que no resultaron incluidos fueron incorporados en el Registro de Incluidos y No Incluidos, especificando la causa de no inclusión.

Una vez incluido, el investigador completó los modelos de inclusión y evaluación inicial (anexo 4 y anexo 5). La evaluación quirúrgica, correspondió al cirujano, el día de la intervención (anexo 5).

Evaluación a los 10,15, 25, días de aplicado el producto:

En el 10mo. día del postoperatorio se realizó una evaluación clínica e imageneológica a fin de detectar la presencia de fístula y la aparición de eventos adversos. Estos aspectos se reflejaron en un modelo Evaluación de la Respuesta. (anexo 6)

### Criterios para la evaluación de la respuesta

Criterio de evaluación de la eficacia:

Se considera que el producto en estudio es eficaz, si una vez evaluados todos los pacientes, se logra una respuesta total y parcial superior a la del grupo control.

Criterios de fracaso terapéutico:

- Cuando el producto no logra su adhesión a la línea de sutura.
- Cuando la fístula no cerró antes de los 25 días.

En las consultas externas, o en salas (días 15 y 25), se realizó una evaluación clínica a fin de detectar la presencia de fístula y la aparición de eventos adversos. Estos aspectos quedaron reflejados en los modelos evaluación de la respuesta. (anexo 6) y eventos adversos (anexo 7), en caso de aparición de los mismos.

Al concluir los tres meses de tratamiento (día noventa) el paciente fue evaluado desde el punto de vista clínico e imageneológico, momento en que se completó el modelo de evaluación final del tratamiento (anexo 8).

Evaluación de seguimiento:

Se efectuó a los noventa días posteriores al tratamiento. En esta evaluación se realizaron exámenes clínicos e imageneológicos para evaluar la variable principal fístulas esofágicas; así como la ocurrencia de eventos adversos y estenosis anastomóticas. Los datos fueron recogidos en el Modelo «Evaluación de Seguimiento» (anexo 8) y «Eventos Adversos» (anexo 7).

## Eventos adversos

Eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos:

En estudios anteriores no fue reportado ningún evento adverso tras la aplicación del producto y existían evidencias escritas respecto a la biocompatibilidad y biofuncionabilidad del mismo en diferentes aplicaciones. Los eventos adversos pudieran estar asociados al tratamiento quirúrgico, no obstante manifestarse, se recogieron en el modelo Eventos Adversos (anexo 7). Como no hay conocimiento hasta el momento de algún evento adverso, cualquiera que se presentó en la investigación fue considerado como *inesperado*.

Conducta a seguir frente a los eventos adversos:

En los casos que se presentaron, se actuó en correspondencia con su naturaleza e intensidad, y se tomaron las medidas necesarias para su disminución y eliminación. Se clasificaron los EA según la intensidad, resultado después de aplicado el tratamiento y la relación de causalidad, siguiendo los criterios que aparecen en el anexo 3 «Criterios para la clasificación de los EA atendiendo al Grado de Intensidad y Relación de Causalidad».

Datos para el reporte de los eventos adversos:

Además de reportarse en el anexo 7, los EA graves inesperados se notificaron al CCEEM y al promotor, si se consideraban en relación con el producto, en caso contrario, sólo se reportó en el anexo 7.

A continuación, se relacionan los nombres de las personas a las que se debía comunicar cualquier eventualidad con los teléfonos y direcciones.

Nombre y Apellidos	Responsabilidad en el EC	Institución	e-mail y teléfonos
Dra. Rosalba Roque González	Investigadora Principal	Hospital Clínico Quirúrgico "Calixto García"	rrg@infomed.sld.cu Teléfono: 8382197
Dra. Rosa Mayelin Guerra Bretaña	Responsable por el Promotor	BIOMAT	mayelin@biomat.uh.cu Teléfono: 8783867

## Consideraciones éticas

El Protocolo de la investigación fue revisado y evaluado desde el punto de vista metodológico, científico y ético por el Comité de Revisión y Ética de los hospitales “Calixto García” y “Miguel Enríquez”, especialmente aprobado a tal efecto, los cuales dictaminaron el cumplimiento de los principios éticos en la investigación, a través de su Carta de Aprobación. Así mismo, fue revisado y aprobado por los Consejos Científicos Institucionales de cada uno de los centros participantes.

### Consideraciones éticas generales

El estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de Helsinki, última versión correspondiente a la Asamblea General de Edimburgo, Escocia (2000).<sup>107</sup> Además se rigió por las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba.<sup>87,108</sup> Para ello:

- El Protocolo de Investigación fue revisado y evaluado desde el punto de vista metodológico, científico y ético por especialistas del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, quienes avalaron el cumplimiento de los principios éticos en la investigación.
- El Protocolo de Investigación fue sometido a la aprobación del Consejo Científico y del Comité de Ética de los hospitales “Calixto García” y “Miguel Enríquez”, así como a la aprobación del Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM).

- El Tisuacryl se encuentra registrado (No. Registro 79 GBJ, 79 MFI) por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM) para su uso en heridas cutáneas y de la mucosa bucal. El presente estudio evaluará la eficacia y seguridad del producto en una nueva aplicación.
- En estudios anteriores con este producto se evidenció su eficacia, efectividad y la no aparición de reacciones adversas en las aplicaciones ya registradas.
- El personal médico participante conoció los detalles sobre el producto en estudio, la experiencia clínica que se ha tenido con su uso y los procedimientos para la conducción del ensayo.
- La información relacionada con la identidad de los sujetos fue tratada confidencialmente, empleándose códigos para identificarlos. Estos datos fueron manejados sólo por el personal especializado que participó en la investigación y no se publicaron datos sobre la misma.
- La información sólo fue revisada durante las visitas de monitoreo, o en caso de que ocurriera un evento adverso grave inesperado, que implicara el reporte expedito.
- En caso de que ocurriera un evento adverso durante el estudio, se tomarían las medidas necesarias para contrarrestarlos, de acuerdo a su naturaleza e intensidad.
- El paciente dio su consentimiento después de suministrarle toda la información oral y escrita acerca del ensayo.

- El paciente podía abandonar el estudio en cualquier momento si lo decidiera y sin previa explicación. Esto no repercutirá en su atención posterior ni en sus relaciones con el médico.

Información a los sujetos y consentimiento informado:

El paciente recibió la información necesaria para decidir su participación en el estudio, por vía escrita (Hoja de Información sobre el Ensayo Clínico, anexo 1) y oral (brindada por el investigador), según establecen las normas de Buenas Prácticas Clínicas. Entre otros aspectos, se explicaron los objetivos del estudio, los beneficios esperados, el tratamiento que se ofrecería en caso de aparecer cualquier evento adverso y otras precisiones que permitían al paciente valorar la aceptación o no de su incorporación en el estudio.

Se contó siempre con el consentimiento de participación por escrito de los pacientes, obtenido a través de la firma del modelo de Consentimiento Informado, donde aparecería también la fecha en que se firmó (anexo1).

Se les explicó a los pacientes que la información relacionada con su identidad sería tratada de manera confidencial, mediante códigos de identificación que serían asignados al inicio del estudio.

La información oral y escrita cuidó de no dar la impresión de que el paciente renunciaba a cualquier derecho legal o liberaba al investigador, a la institución,

al productor y centros relacionados con el estudio, de sus obligaciones ni de sus responsabilidades en caso de producirse negligencia por alguna de estas partes. No se utilizó un lenguaje técnico, sino práctico y comprensible para el paciente, se le explicó tantas veces fuera necesario las características del producto y el ensayo hasta estar convencidos de que el paciente y sus familiares entendían la explicación.

El personal médico estuvo debidamente preparado para enfrentar las posibles reacciones adversas que se presentaran durante el estudio y de esta forma garantizar la seguridad del paciente.

El investigador no coaccionó ni influenció al paciente para participar o continuar participando en el estudio en caso de que éste decidiera abandonarlo.

Se respondieron de forma satisfactoria todas las cuestiones de interés para el paciente.

## Instrumentos para la recolección de los datos

Registro de la información:

Se elaboró el Modelo de Consentimiento Informado, a través del cual los sujetos dieron el consentimiento de participación en el estudio.

Los modelos elaborados para el registro de la información relacionada con los tratamientos aplicados, las variables a evaluar y los datos sobre los sujetos

involucrados, integran el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), dividido en modelos que contenían la siguiente información:

- Modelo Inclusión: Datos generales del sujeto, de la institución y verificación de los criterios de selección (anexo 4).
- Modelo Evaluación inicial y quirúrgica (anexo 5).
- Modelo Evaluación de la respuesta (anexo 6).
- Modelo Eventos adversos (anexo 7).
- Modelo Evaluación final (anexo 8).

Se elaboraron los registros, cuyas especificaciones se detallan a continuación:

Registro de incluidos y No incluidos: Contempla las iniciales del sujeto, número de inclusión asignado y fecha de inclusión, si es Incluido, y la causa de no-inclusión si es un No incluido (anexo 2).

Los modelos fueron llenados en su totalidad, sin dejar ninguna pregunta en blanco, para asegurar la calidad de la entrada de la información en las Bases de Datos, su posterior procesamiento, análisis estadístico y obtención de los resultados finales.

Manejo de datos y procedimientos para conservar la información:

Se completó un CRD por paciente, que se conservó en el Archivo del Investigador hasta su entrega al Promotor. El llenado y rectificación de los CRD

solamente se realizó por parte de los Investigadores clínicos participantes. De igual forma, el modelo de Consentimiento informado fue conservado por el investigador clínico. A partir de los CRD se introdujeron los datos en una tabla en Microsoft Excel y se chequearon luego de introducidos, para asegurar su veracidad. Toda la documentación será conservada durante quince años por el centro promotor.

El llenado de los documentos se efectuó por la investigadora principal y los investigadores participantes en el ensayo clínico, desde la inclusión del paciente hasta el seguimiento posterior al tratamiento, conjuntamente con su médico de asistencia, siendo cada uno de ellos responsables máximos de la calidad y fidelidad de la información recogida en los modelos que llenó. Los anexos de la tesis conformaron el Cuaderno del Paciente. El llenado de los modelos correspondientes a cada caso se mantuvo al día.

Procesamiento de la información:

El procesamiento estadístico de la información se realizó por una especialista en estadística y la investigadora principal, a través de toda la investigación y una vez concluida la misma.

Control de calidad y auditorias:

A los tres meses de comenzar la ejecución del ensayo, hubo un primer control de calidad, para detectar si la inclusión de pacientes tenía la velocidad adecuada. Se realizaron dos controles más durante la ejecución del ensayo, y otro al finalizar

éste, previo a la escritura del informe. En estos controles, el monitor y el controlador de la calidad, conjuntamente con los investigadores principales, evaluaron el cumplimiento del protocolo, de las consideraciones éticas y de las Buenas Prácticas Clínicas.

El informe final de la investigación fue realizado y analizado inicialmente por los investigadores participantes en el ensayo y presentado para su evaluación y discusión ante el centro patrocinador (BIOMAT), participando además de los investigadores principales, especialistas de ambos servicios de cirugía y los técnicos que trabajan en el proceso de fabricación del producto.

En el momento actual toda la documentación se entregó al Centro de Control Estatal de Equipos Médicos para su evaluación y el análisis de los resultados en relación a una nueva aplicación del producto.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Determinación del tamaño de muestra

La fórmula para tamaños muestrales correspondiente al diseño del ensayo realizado es <sup>109</sup>

$$n = \left( \frac{\sqrt{\pi_0(1-\pi_0)}z_{1-\alpha} + \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)}z_{1-\beta}}{\delta} \right)^2$$

Donde:

$\alpha$  = nivel de significación o error de tipo I       $\pi_0$  = proporción establecida de éxito

$\beta$  = error de tipo II ( ó  $1-\beta$  = potencia del test )       $\pi_1$  = proporción esperada de éxito

$\delta = \pi_1 - \pi_0$  = diferencia mínima a detectar

Asumiendo un nivel de significación del 5%, una potencia del 80%, un valor de la diferencia mínima a detectar igual a 0.16, los valores para estos parámetros fueron:

$$\alpha = 0.05, \beta = 0.20, \pi_0 = 0.77, \pi_1 = 0.92, \delta = 0.16$$

De este modo se calculó inicialmente 35 pacientes en cada grupo, por lo que se asumió incluir una muestra general para el ensayo de 70 pacientes.

Cambios en el tamaño de la muestra:

Teniendo en cuenta la incidencia de la enfermedad objeto del ensayo, con estadísticas históricas que recogen un promedio de 6 a 8 pacientes anuales en ambas instituciones, con posibilidades de tratamiento quirúrgico, este estudio incluyó finalmente un total de 58 pacientes, de los cuales 6 salieron de la

investigación por complicaciones fatales. Finalizaron el estudio 25 pacientes en el grupo control, y 27 en el experimental, ya que una muestra mayor lo hubiera alargado desmedidamente.

Por otra parte, en el caso de las neoplasias los pacientes están generalmente en estadios avanzados de la enfermedad, lo que limita las posibilidades de tratamiento quirúrgico. Existen también situaciones institucionales que reducen las posibilidades de turnos quirúrgicos.

El cambio en el número de pacientes fue discutido entre los participantes en el estudio y el patrocinador, además de ser aprobado por el Consejo Científico de ambas instituciones, y no tuvo implicaciones al interpretar los datos del ensayo, pues el tamaño de la muestra resultó suficiente para realizar la inferencia estadística de la diferencia entre las proporciones de éxito en los dos grupos en estudio.

Plan de análisis estadístico:

Análisis de la Homogeneidad de la muestras.

El objetivo de este análisis fue verificar la homogeneidad de los grupos de estudio en el momento inicial, con respecto a las variables de interés. Para cada variable de control se realizó una prueba  $t$  con respecto a la variable grupo de tratamiento, si se verificaba la hipótesis de normalidad. En caso contrario se

aplicaron pruebas no paramétricos (Prueba de Mann-Whitney), siendo las hipótesis a contrastar sobre el parámetro M (mediana) en ambas poblaciones.

Análisis de los resultados de la Investigación.

Se realizaron pruebas de Chi cuadrado para las variables de control respecto a la variable grupo de tratamiento tratando de identificar aquellas variables de significación estadística que podían influir en la respuesta al tratamiento.

Para todas las variables de control (cuantitativas) se determinaron estadígrafos descriptivos (media, desviación estándar, intervalo de confianza) y se construyeron histogramas que permitieron observar las distribuciones. Se realizaron pruebas de normalidad (Prueba de Kolmogorov-Smirnov), todos estos análisis se realizaron en general y por grupo de tratamiento. Para todas las variables se realizaron tablas de frecuencias en general y por grupo de tratamiento.

Para la variable secundaria de respuesta tiempo de aparición de la fístula, se determinaron estadígrafos descriptivos (media, mediana, desviación estándar, intervalo de confianza) se realizó una prueba de comparación de mediana poblacional con respecto a la variable grupo de tratamiento. Se realizó un análisis de correlación a través del coeficiente de correlación de Pearson (r) y de regresión lineal (F) (ANOVA) para la variable fístula esofágica (eficacia) con respecto a la variable edad del paciente y experiencia del cirujano en la cirugía esofágica.

Se realizó el análisis de correlación entre la aparición de fístula esofágica, tipo de lesión y estenosis a través del coeficiente de contingencia(C) para tabulaciones cruzadas.

Se estimó el costo promedio por pacientes en cada grupo, el ahorro por paciente y total de los pacientes del grupo experimental, así como el incremento de la estadía por aparición de fístula y la estadía total en cada grupo.

El análisis estadístico se realizó a través de los paquetes estadísticos SPSS, y los resultados se expresaron en tablas que permitieron establecer las relaciones entre las variables, analizar coherentemente los eventos, y comparar los resultados con la bibliografía nacional e internacional y así dar salida a los objetivos trazados en la investigación.

Análisis de la eficacia:

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del Tisuacryl para la prevención de la aparición de dehiscencias y/o fístulas en la anastomosis del esófago con segmentos de estómago, yeyuno y colon. La variable principal de respuesta es la aparición de fístula por dehiscencia de la anastomosis. A partir de ella se definieron tres niveles de respuesta:

1. Respuesta completa: Cierre de la sutura sin aparición de fístula.
2. Respuesta parcial: Cuando la fístula cerró antes de los 25 días.
3. No respuesta: Cuando la fístula no cerró antes de los 25 días.

A partir de estas respuestas para la evaluación de la eficacia se generó una variable dicotómica: [Éxito (RC+ RP) y Fracaso (NR)].

En calidad de análisis principal, se aplicó la prueba unilateral de comparación de dos proporciones. Las hipótesis a contrastar fueron:

$$H_0: \pi_E \leq \pi_C$$

$$H_1: \pi_E > \pi_C$$

Siendo el estadístico de prueba la diferencia entre proporciones muestrales, o sea:

$$\hat{p}_E - \hat{p}_C$$

$\hat{p}_E$  : Proporción de éxitos en el grupo experimental

$\hat{p}_C$  : Proporción de éxitos en el grupo control.

Al estandarizar la diferencia de proporciones, bajo la hipótesis de nulidad, se obtiene la expresión de la variable Z dada por:

$$Z = \frac{\hat{p}_E - \hat{p}_C}{\sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}}$$

$$\text{Siendo } P = \frac{n_E \hat{p}_E + n_C \hat{p}_C}{n_E + n_C}$$

$n_A$  y  $n_B$  los tamaños de las muestras correspondientes a ambas poblaciones.

Se estableció como regla de decisión: «Rechazar la hipótesis de nulidad siempre que el p-valor asociado a la variable Z sea menor que el valor prefijado para el nivel de significación, denotado por  $\alpha$ », que se consideró en todo el análisis estadístico como 0,05.

Eficacia/Grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar medio
Experimental	27	93	0,2669	5,136
Control	25	64	0,4899	9,798

Resultado de la prueba de hipótesis:

Prueba t de Student para igualdad de medias

Eficacia	t	Grados de libertad	p	Diferencia media	Error estándar	Intervalo de confianza
	2,585	36,461	0,01	0,285	0,116	- ,5105 - 6,17

Se obtiene una probabilidad de 0,01 para el estadístico t, que al ser inferior que el nivel de significación prefijado, se llega a la decisión de rechazar la hipótesis de nulidad, por lo que la proporción de éxitos en la población del grupo experimental es significativamente superior a la proporción de éxitos de la población del grupo control.

## **IV. RESULTADOS**

## Capítulo IV. Resultados

En las tablas 1 y 2 se muestran los resultados de la inclusión o no de los pacientes en el estudio y sus causas; observamos que 116 pacientes en total se presentaron en consulta durante el periodo establecido para la investigación, con diversas enfermedades de esófago y no fueron incluidos en el ensayo 58 pacientes por diferentes causas, de las cuales el 65,5% fueron debido a pacientes que no cumplieron con los criterios de operabilidad o que no cumplieron con los criterios de capacidad funcional de la OMS. Sólo 15 pacientes eran mayores de 70 años, para un 12,9 % del total de pacientes consultados. Uno de estos pacientes, de 73 años, fue incluido en el grupo experimental, lo que constituyó una desviación de los criterios de inclusión establecidos en el protocolo, discutida y aprobada por el equipo investigador.

Tabla 1. Distribución de pacientes incluidos, no incluidos y salidos del estudio según hospital de procedencia.

Hospital de Procedencia	Pacientes Incluidos							
	Incluidos		No Incluidos		Salidos del estudio		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Hospital Calixto García	46	79,3	41	70,7	6	10,3	87	75
Hospital Miguel Enríquez	12	20,7	17	29,3	0	0	29	25
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>10,3</b>	<b>116</b>	<b>100</b>

FUENTE: Registro del cuaderno de recogida de datos.

Finalmente, participaron en principio en la investigación 58 pacientes, 46 pertenecientes al Hospital “Calixto García”, de ellos 6 salieron del estudio posteriormente por complicaciones graves durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato, y 12 al Hospital “Miguel Enríquez”, quedando la muestra conformado por 52 pacientes.

Tabla 2. Distribución de pacientes no incluidos según sus causas.

Causas de no inclusión	Total	%
Pacientes que no otorgan su consentimiento participación	6	10,3
Pacientes mayores de 70 años	14	24,1
Pacientes que no cumplieron con los criterios de operabilidad	20	34,5
Pacientes que no cumplieron con los criterios de capacidad funcional de la OMS	18	31
Total	58	100

*FUENTE:* Registro del cuaderno de recogida de datos.

\*Nota: Se incluyó un paciente de 73 años en el Grupo Experimental por consenso del equipo de investigación.

La edad en la muestra general osciló en un rango entre los 18 y 73 años, con un edad media de 49 años (desviación estándar: 15,27, intervalo de confianza: 45,12-53,63). El rango etario de 50 a 59 años, representó el 32,4% de la población, seguido del grupo de 60 a 73 años con un 25%. En el grupo control el rango de edad estuvo comprendido entre los 18 y 69 años (desviación estándar: 16,41, intervalo de confianza: 42,73-56,28) y en el experimental entre los 21 y 73 años (desviación estándar: 14,46, intervalo de confianza: 43,52-54,96) (tabla 3 y 4).

Tabla 3. Distribución de la muestra estudiada según la edad y grupo de tratamiento.

Grupos de edades	Grupo de tratamiento					
	Grupo control		Grupo experimental		Total	
	No	%	No	%	No	%
18 a 28 años	6	24	3	11,1	9	17,3
29 a 39 años	1	4	5	18,5	6	11,5
40 a 49 años	5	20	2	7,4	7	13,5
50 a 59 años	5	20	12	44,4	17	32,4
60 a 73 años	8	32	5	18,5	13	25
Total	25	100	27	100	52	100

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

Tabla 4. Comportamiento de la edad en relación con el grupo de tratamiento.

Pacientes	Edad			Desviación estándar	Intervalo de confianza
	Mínimo	Máximo	Media		
Total de Pacientes	18	73	49,42	15,27	45,12-53,63
Grupo Control	18	69	49,56	16,41	42,73-56,28
Grupo Experimental	21	73	49,29	14,46	43,52-54,96

Las tablas 5 y 6 muestran los resultados de los grupos de tratamiento por sexo y color de la piel, se observa en general y por grupos un predominio del sexo masculino sobre el femenino (67.3% y 32.7% respectivamente para el total), lo que da una relación de 2:1, siendo la raza blanca la más afectada (59,6%). Ambas variables no fueron estadísticamente significativas en relación a las respuestas al tratamiento de los grupos en estudio ( $p=0,21$ ).

Tabla 5. Distribución de la muestra estudiada según el sexo y grupo de tratamiento.

Sexo	Grupo de tratamiento				Total	
	Control		Experimental			
	No	%	No	%	No	%
Masculino	15	60	20	74,1	35	67,3
Femenino	10	40	7	25,9	17	32,7
Total	25	100	27	100	52	100

Estadígrafo  $X^2 = 1,169$  gl=2 p=0,21

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

Tabla 6. Distribución de la muestra estudiada según el color de la piel y grupo de tratamiento.

Color de la piel	Grupo de tratamiento				Total	
	Grupo Control		Grupo Experimental			
	No	%	No	%	No	%
Blanca	15	60	16	59,3	31	59,6
Negra	5	20	5	18,5	10	19,2
Mestiza	5	20	6	22,2	11	21,2
Total	25	100	27	100	52	100

Estadígrafo  $X^2 = 0,046$  gl=2 p=0,97

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

La tabla 7 refleja el comportamiento de los grupos en relación al órgano seleccionado como sustituto del esófago y se observa que en 33 pacientes (63,5%) el elegido fue el estómago, seguido del colon y el yeyuno con 12 y 7 pacientes respectivamente, de igual forma la selección del órgano sustituto no influyó en los grupos de tratamiento ( $p=34$ ).

Tabla 7. Órgano sustituto del segmento esofágico resecado según grupo de tratamiento.

Órgano sustituto	Grupo de tratamiento				Total	
	Grupo Control		Grupo Experimental			
	No	%	No	%	No	%
Estómago	14	56	19	70,4	33	63,5
Colon	8	32	4	14,8	12	23,1
Yeyuno	3	12	4	14,8	7	13,5
Total	25	100	27	100	52	100

Estadígrafo  $X^2 = 2,160$   $gl=2$   $p=0,34$

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

El cáncer de esófago fue la lesión más frecuente en ambos grupos (67,3%). La resección del órgano se realizó por vía transhiatal en el 65,4% de los pacientes, siendo la técnica quirúrgica más utilizada, seguida de la esofagectomía transtorácica derecha (28,8%). Tanto el tipo de lesión ( $p=0,42$ ), como la técnica quirúrgica utilizada ( $p=0,85$ ), no fueron significativas estadísticamente en relación a los grupo de tratamiento (tablas 8 y 9).

Tabla 8. Distribución de las lesiones del esófago según tipo y grupo de tratamiento.

Tipo de lesión	Grupo de tratamiento				Total	
	Grupo Control		Grupo Experimental			
	No	%	No	%	No	%
Maligna	16	64	19	70,4	35	67,3
Benigna	9	36	8	29,6	17	32,7
Total	25	100	27	100	52	100

Estadígrafo  $X^2 = 239$   $gl=1$   $p=0,42$

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

Tabla 9. Técnicas quirúrgicas utilizadas para la esofagectomía según grupo de tratamiento.

Técnica quirúrgica	Grupo de tratamiento				Total	
	Grupo Control		Grupo Experimental			
	No	%	No	%	No	%
Esofagectomía transhiatal	17	68	17	63	34	65,4
Esofagectomía transtorácica derecha	7	28	8	29,6	15	28,8
Esofagectomía transtorácica izquierda	1	4	2	7,4	3	5,8
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

Estadígrafo  $X^2 = 0,324$   $gl=2$   $p=0,85$

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

La experiencia del cirujano en la cirugía del esófago, en ambos grupos fue similar, con un promedio de 21 años realizando estas intervenciones, en un rango entre los 15 y los 30 años y un intervalo de confianza para el grupo control entre los 19 y los 23 años y en el experimental, entre los 19 y los 22 años (tabla 10). De igual forma la experiencia del cirujano no estuvo relacionada de forma significativa a la respuesta por grupo de tratamiento ( $p=0,38$ ) (tabla 10).

Tabla 10. Años de experiencia del cirujano en cirugía esofágica según grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Experiencia del cirujano en cirugía esofágica					
	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación estándar	Intervalo de confianza
Grupo control	15	30	21	20	4,30	19,97-23,52
Grupo experimental	15	30	21	20	4,16	19,22-22,52
Total	15	30	21	20	4,21	20,12-22,46

U=301,500 P=0,38

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

## Resultados obtenidos con la aplicación del Tisuacryl

En la tabla 11 se observa la distribución de los pacientes según la respuesta al tratamiento y vemos que los 25 pacientes del grupo control, 16 tuvieron una respuesta completa o parcial o sea el 64% fue clasificado como éxito mientras que 9 pacientes no tuvieron respuesta. El grupo experimental por su parte exhibió un 93% de éxitos o sea se obtuvieron 25 respuestas completas o parciales y solamente en 2 pacientes no hubo respuesta. Esta diferencia fue corroborada con los resultados de la aplicación de la Prueba t de Student para la comparación de proporciones la cual arrojó resultados que nos permiten afirmar en este estudio que la proporción de éxitos en la población del grupo experimental es significativamente superior a la proporción de éxitos en la población del grupo de control ( $p= 0,014$ ).

Tabla 11. Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento y grupo de estudio.

Grupo de tratamiento	Respuesta al tratamiento						Total	Éxito (%)	Fracaso (%)
	Completa		Parcial		No respuesta				
	No	%	No	%	No	%			
Grupo control	12	36	4	50	9	82	25	64	36
Grupo experimental	21	64	4	50	2	18	27	93	7
Total	33	100	8	100	11	100	52	79	21

$t=2,58$   $p=0,014$  Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

En relación al tiempo de aparición de la fístula esofágica se observa en general (tabla 12) que el número de pacientes con fístulas en el grupo control es aproximadamente dos veces mayor que en el experimental. En el grupo control el 52% de los pacientes tuvieron fístula, con una distribución más o menos similar por días de aparición y un tiempo medio de aparición de 8 días a partir de la intervención quirúrgica, mientras que en el grupo experimental solamente el 22.2 % presentaron fístula, y en el 50% de los casos la aparición fue entre el 5to y el al 8vo día con un tiempo medio de aparición de la fístula de 10 días. Como puede observarse, desde el punto de vista clínico existió en el grupo experimental una aparición más tardía de la fístula, sin embargo el análisis del tiempo medio de aparición de la fístula en los pacientes de ambos grupos, no fue estadísticamente significativo ( $p=0,24$ ) lo que puede estar dado por la

diferencia de los tamaños muestrales o sea del número de pacientes con fístula en ambos grupos (tabla 13).

Tabla 12. Tiempo de aparición de la fístula esofágica en relación al grupo de tratamiento.

Tiempo de aparición de la fístula/días	Grupo de tratamiento				Total	
	Grupo Control		Grupo Experimental			
	No	%	No	%	No	%
De 5 a 7 días	5	38,46	1	16,66	6	31,57
De 8 a 10 días	4	30,76	3	50	7	36,84
11 días y más	4	30,76	2	33,33	6	31,57
Total	13	100	6	100	19	100

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

Tabla 13. Comportamiento del tiempo de aparición de la fístula en los grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Tiempo de aparición de la fístula/días			
	Media	Mediana	Desviación estándar	Intervalo de confianza
Grupo control n=13	8	9	2,20	7,38 - 10,05
Grupo experimental n=6	10	10	1,89	7,95 - 11,94
Total n=19	9	9	2,14	8,07 - 10,01

U=25,500 p=0,24

La estenosis de la anastomosis esofágica se presentó en 8 pacientes, 4 del grupo experimental y 4 pacientes del grupo control. De estos pacientes, 4 habían tenido una respuesta completa, 2 una respuesta parcial y 2 no respondieron al tratamiento (tabla 14).

Tabla 14. Distribución de la muestra estudiada según la aparición de fístula esofágica y la estenosis postoperatoria de la anastomosis.

Fístula esofágica	Estenosis de la anastomosis							
	Grupo experimental				Grupo control			
	Si		No		Si		No	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Respuesta completa	2	50	19	82,6	2	50	10	47,6
Respuesta parcial	2	50	2	8,7	0	0	4	19
No respuesta	0	0	2	8,7	2	50	7	33,3
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

La aparición de fístula esofágica en nuestro juicio es un indicador negativo del uso de Tisuacryl en el reforzamiento de la anastomosis esofágica y es por ello que debemos realizar el análisis exhaustivo de la misma tomando en cuenta aquellos factores que podrían estar relacionados con su aparición. Los

resultados expresados en las tablas 15 a la 17 muestran la información al respecto.

Tabla 15. Correlación entre la fístula esofágica, la edad del paciente y la experiencia del cirujano en cirugía esofágica.

Fístula esofágica	Edad		Experiencia del cirujano	
	Grupo Control	Grupo Experimental	Grupo Control	Grupo Experimental
Coeficiente de Correlación de Pearson	0,43	0,27	0,10	0,19
Regresión lineal F	5,35	2,07	0,23	0,94
Grados de libertad	1	1	1	1
Significancia	0,06	0,16	$p=0,63$	0,34
N	N=25	N=27	N=25	N=27

Variable dependiente: Fístula esofágica

Variables independientes: Edad del paciente, Experiencia del cirujano en cirugía esofágica.

La correlación para las variables correspondientes refleja muy poca relación entre las mismas tomadas dos a dos, obteniéndose que la correlación entre la fístula esofágica y la edad del paciente ( $r=0,43$  y  $0,27$ ), al igual que con la experiencia del cirujano ( $r=0,10$  y  $0,19$ ), no son estadísticamente significativas, lo que se confirma con el análisis de regresión lineal. Este resultado indica que la edad del paciente y la experiencia del cirujano no estuvieron relacionadas con la respuesta de los pacientes al tratamiento en ninguno de los dos grupos.

Como se mostró en la tabla 8, las lesiones malignas predominaron en ambos grupos de tratamiento, sin embargo en la tabla 16 donde el tipo de lesión se relaciona con la eficacia (respuesta total o parcial al tratamiento) se observa que en el grupo experimental, el 100% de los pacientes con lesiones malignas, tuvo una respuesta exitosa, y sólo en 2 pacientes con lesiones benignas la respuesta se consideró fracaso (no respuesta), pues las fístulas cerraron después de los 25 días en relación al grupo control. Llama la atención el hecho de que en 7 de los 16 pacientes con lesiones malignas en el grupo control o sea en el 43.7% de los casos hubo fracaso del tratamiento, lo que ocurrió sólo en 2 de los pacientes operados por lesiones benignas.

Tabla 16. Distribución de la muestra estudiada según la aparición de fístula esofágica y el tipo de lesión.

Fístula esofágica	Tipo de lesión							
	Grupo experimental				Grupo control			
	Maligna		Benigna		Maligna		Benigna	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Éxito	19	100	6	75	9	56,3	7	77,8
Fracaso	0	0	2	25	7	43,8	2	22,2
Total	19	100	8	100	16	100	9	100

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

En la tabla 17 se pueden observar los resultados del análisis de correlación entre la fístula esofágica, el tipo de lesión y la estenosis de la anastomosis para cada uno de los grupos de tratamiento, donde se observa que en ninguno de los grupos la respuesta al tratamiento estuvo relacionada con el tipo de lesión, ni tampoco hubo relación con la estenosis postoperatoria.

Tabla 17. Correlación entre la aparición de fístula esofágica, tipo de lesión y la estenosis postoperatoria de la anastomosis según grupo de tratamiento.

<i>Fístula esofágica</i>	<i>Tipo histológico</i>		<i>Estenosis</i>	
	<i>Coefficiente de contingencia</i>	<i>p</i>	<i>Coefficiente de contingencia</i>	<i>p</i>
<i>Grupo control</i> N=25	0,27	0,37	0,19	0,59
<i>Grupo experimental</i> N=27	0,40	0,07	0,38	0,09
<i>Total</i> N=52	0,07	0,86	0,13	0,63

*Variable dependiente: Fístula esofágica*

*Variables independientes: Tipo lesión, estenosis de la anastomosis.*

En la tabla 18 se observa que en el grupo control 11 pacientes tuvieron eventos adversos, de ellos 6 menos graves y 4 graves mientras que en el grupo experimental solo existieron 10 pacientes con eventos adversos, 3 menos graves y 7 graves.

Tabla 18. Ocurrencia de los eventos adversos según grupo de tratamiento.

Intensidad del Evento Adverso	Grupo control		Grupo experimental		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Moderada	1	8,3	0	-	1	4,76
Menos grave	6	58,3	3	30	9	42,85
Grave	4	33,3	7	70	11	52,38
Total	11	52,38	10	47,61	21	100

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

En la tabla 19 se describen los eventos adversos para ambos grupos y como se observa, las complicaciones respiratorias son las más frecuentes apareciendo en 16 pacientes con una intensidad entre menos grave y grave. Hubo 11 pacientes con complicaciones postoperatorias en el grupo control (52,38%) y 10 pacientes en el grupo experimental (47,61%).

Tabla 19. Descripción del evento adverso y su intensidad según grupo de tratamiento.

Eventos adversos	Grupo control			Grupo experimental		
	No. ptes.	%*	Intensidad	No. ptes.	%*	Intensidad
Arritmia ventricular	0	0,0		2	7,4	4
Atelectasia bibasal	1	4,0	4	1	3,7	3
Dilatación gástrica aguda	0	0,0		1	3,7	3
Hemoneumotórax derecho	0	0,0		1	3,7	4
Hemoneumotórax izquierdo	0	0,0		2	7,4	4
Hidroneumotórax izquierdo	0	0,0		1	3,7	3
Neumotórax derecho	4	16,0	3	1	3,7	4
Neumotórax bilateral	0	0,0		1	3,7	4
Hemotórax derecho	1	4,0	3	0	0,0	
Empiema pleural	1	4,0	4	0	0	
Necrosis del órgano	1	4,0	3	0	0	
Neumonía bibasal	1	4,0	2	0	0	
Neumonía derecha	1	4,0	4	0	0	
Neumotórax izquierdo	1	4,0	4	0	0	
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>52,38</b>	<b>-</b>	<b>10</b>	<b>47,61</b>	

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

Los beneficios económicos que pudiera reportar el uso del Tisuacryl en cuanto al ahorro por concepto de estadía hospitalaria se reflejan en la tabla 20, donde se constata que el ahorro proporcionado para el grupo experimental con respecto al grupo control, fue de \$ 20 824,64 pesos en moneda nacional.

Este ahorro se calculó a partir de determinar un grupo de indicadores, que son los siguientes:

Grupo control

- ✓ Incremento de la estadía por aparición de fístula: 32 días
- ✓ Estadía total: 558 días
- ✓ Estadía promedio: 22,32 días

Grupo experimental

- ✓ Incremento de la estadía por aparición de fístula: 13 días
- ✓ Estadía total: 418 días
- ✓ Estadía promedio: 15,48 días

Costo/ día cama en sala de cirugía: \$ 112,76

Tabla 20. Relación del ahorro por estadía hospitalaria según grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	No Pacientes	Estadía promedio por paciente/días	Costo de estadía promedio por paciente
Control	25	22,32	\$ 2516,80
Experimental	27	15,84	\$ 1745,52
Ahorro medio por paciente/ grupo experimental - \$ 771,28			
Ahorro total pacientes/ grupo experimental – \$ 20 824,64			

Fuente: Registro del cuaderno de recogida de datos.

## V. DISCUSIÓN

## **Capítulo V. Discusión**

Considerando los criterios de inclusión definidos en el estudio, limitados hasta los 70 años de edad, no se hallaron diferencias en comparación con los resultados procedentes de otras investigaciones revisadas, según las cuales las neoplasias del esófago y algunas enfermedades benignas tales como las estenosis cáustica, acalasia, y estenosis por reflujo gastroesofágico, son más frecuentes entre los 20 y 70 años, con un predominio en el sexo masculino<sup>11, 23,101,110</sup>. Sin embargo, existen otras series como la reportada por Orringer,<sup>111</sup> con pacientes entre los 14 y 89 años con enfermedades benignas, a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico, y un grupo entre los 29 y años, operados por carcinoma de esófago. En ambos casos el sexo masculino fue también el más afectado.

En Cuba el Doctor García Gutiérrez y cols.<sup>11,23,101,112</sup> incluyen en sus series, con predominio del sexo masculino, a pacientes mayores de setenta años, a quienes se le realizaron sustituciones esofágicas. No obstante estos reportes, en este trabajo se consideró incluir en el ensayo clínico con el nuevo producto a pacientes hasta setenta años para que su estado de salud, por avanzada edad, no interfiriera de alguna forma en los resultados.

En la opinión de la autora, la selección de aquellos pacientes con una reserva fisiológica adecuada para poder resistir la agresión traumática que supone la

esofagectomía y su difícil curso postoperatorio es fundamental para reducir la morbimortalidad hospitalaria; una edad superior a setenta años no es contraindicación de esofagectomía, siempre que se seleccione con meticulosidad a este grupo de pacientes en relación con las enfermedades asociadas y se siga un tratamiento perioperatorio muy cuidadoso.

De forma general, el cáncer del esófago afecta en nuestro país fundamentalmente a los varones,<sup>113-117</sup> aunque la tendencia creciente en el hábito de fumar y la ingestión de bebidas alcohólicas entre las mujeres podría incrementar la aparición de la enfermedad en ese sector poblacional. Esta situación podría constituir en el futuro un problema de salud, por lo que es necesario que las autoridades sanitarias continúen realizando campañas de promoción de salud a nivel local y en los grupos de alto riesgo.

Una tendencia interesante es el predominio del cáncer de esófago en varones de la raza negra en los Estados Unidos, mientras que la enfermedad disminuye en la población blanca,<sup>116</sup> lo que difiere de los resultados de este ensayo, donde se vio más afectada la raza blanca. Cabe aclarar que entre los investigadores estadounidenses sólo existen especulaciones en cuanto a las razones de estas diferencias epidemiológicas.

Las sustituciones esofágicas se realizaron con estómago y colon principalmente, ambos órganos son los más utilizados en todas las series revisadas,<sup>11,23,101,118-122</sup> y cada uno de ellos tiene sus propias ventajas. Orringer<sup>111,121</sup> considera que el estómago, tanto en el cáncer como en las enfermedades benignas, es la mejor opción por su mejor vascularización, sólo requiere una anastomosis, técnicamente es más fácil. Además, los resultados funcionales a largo plazo son excelentes, con disfagia leve que no requiere de dilataciones, poca regurgitación y diarreas postoperatorias que se controlan con medicamentos. Akiyama<sup>122</sup> coincide con Orringer al señalar también que la esofagoplastia con colon requiere de tres anastomosis, mientras que con el estómago es una sola e insiste en la posición isoperistáltica del órgano y la construcción de un tubo gástrico.

Sin duda alguna, las sustituciones con estómago se prefieren cuando la lesión esofágica requiere la resección, como en el cáncer, donde la supervivencia a largo plazo es poco probable. En ese caso, la extensión de la disección quirúrgica y la agresión fisiológica resultante son menores que cuando se utiliza el colon. Ahora bien, si la dimensión o la vascularización del estómago resulta insuficiente, si es asiento de alguna enfermedad, o fue objeto de alguna operación previa, la sustitución será realizada con colon y, en última instancia, con yeyuno.<sup>11,23,123-126</sup> Se utiliza el colon en los pacientes con estenosis benignas para reemplazar el esófago a largo plazo y, aunque también existen

síntomas funcionales postoperatorios, el resultado final total es satisfactorio.<sup>127-</sup>

133

En resumen, consideramos que la selección del órgano se debe adecuar a cada paciente en particular, teniendo en cuenta la causa de la lesión, la edad, el estado general, la localización y extensión de la lesión, las características del órgano que se pretende utilizar y las operaciones previas realizadas al paciente.

Aunque la incidencia del cáncer de esófago en Cuba es baja, el tipo de lesión más frecuente en este órgano es la neoplásica y su aparición está asociada con el consumo de alcohol y tabaco más que con los hábitos dietéticos.<sup>2,115,116</sup> Esa tendencia difiere ostensiblemente con la de otros países como los asiáticos, Estados Unidos y Puerto Rico, donde los factores dietéticos influyen marcadamente en la aparición de la enfermedad.<sup>116</sup> Se ha demostrado que la ingestión de alcohol y el hábito de fumar tienen una influencia importante en el desarrollo del carcinoma de células escamosas. En especial, los destilados clandestinos contienen compuestos N-nitrosos, que aumentan la activación metabólica y disminuyen la detoxicación de carcinógenos potenciales.<sup>2,134,135</sup>

La operación más realizada en el transcurso de este ensayo fue la esofagectomía transhiatal (ETH), que corresponde al tipo de incisión abdominal y cervical, y fue la preferida por los cirujanos, sobre la base de su experiencia con esta técnica y la localización del tumor, aunque como indican Laine:<sup>136</sup>

La técnica quirúrgica debe adaptarse a las peculiaridades de cada caso: Características del tumor, estado fisiológico del paciente, vía de acceso quirúrgico más conveniente, extensión de la resección y de la linfadenectomía. El cirujano debe actuar con «mentalidad abierta» a la hora de seleccionar la operación más apropiada para un paciente concreto y no debe reducir sus posibilidades técnicas a una sola variante de una intervención. El «juicio clínico» sigue siendo un componente muy importante de la cirugía, aunque ésta pretenda estar basada en la evidencia. Un buen conocimiento clínico y una experiencia suficiente en el área de la cirugía esofagogástrica son fundamentales para que el cirujano, al revisar los datos de la bibliografía, seleccione de forma individualizada y aplicando su juicio clínico la opción técnica más apropiada.

En el Hospital “Calixto García” a partir de 1985 se comenzó a utilizar la vía transhiatal, en el intento de disminuir la morbimortalidad asociada a la esofagectomía transtorácica y se prefiere hasta este momento, ya que tiene la ventaja de realizar la anastomosis en el cuello, que disminuye la posibilidad de sepsis por fístulas anastomóticas intratorácicas<sup>11,23</sup> y menor morbilidad, sobretodo respiratoria, al evitar la realización de una toracotomía en pacientes que tienen una función respiratoria deteriorada.<sup>137-140</sup> Quienes proponen esta técnica sostienen, además, que es una alternativa válida a la esofagectomía de Ivor Lewis (incisión abdominal y torácica derecha), con una morbilidad, mortalidad y supervivencia similares en ambas.<sup>121,139-144</sup>

En todos los pacientes operados en el Hospital "Miguel Enríquez" se realizó esofagogastrectomía por vía torácica derecha, técnica quirúrgica que comenzó a utilizarse en este centro desde el año 1970 con estadísticas favorables en cuanto a complicaciones postoperatorias y morbilidad.<sup>2,114</sup>

Existen otros centros a nivel internacional que muestran una disminución de la morbilidad y mortalidad en pacientes tratados con esta técnica quirúrgica, resultados que se sustentan en algunos casos con una experiencia de más de 30 años en esta cirugía.<sup>145,146</sup>

Los resultados comparando los abordajes transtorácico (TT) y transhiatal (TH) han sido controversiales, sin embargo, ambas técnicas quirúrgicas pueden practicarse en la mayoría de los pacientes que requieren resección esofágica por enfermedad maligna o benigna, pues no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a morbilidad y supervivencia. Consideramos que ninguna operación puede ser considerada como la ideal o de elección para "todos" los pacientes, cada cirujano debe desarrollar su propia operación estándar tras el análisis crítico de todos los aspectos relacionados con las características del paciente y su enfermedad. La elección de la técnica quirúrgica, además de su objetivo potencialmente curativo, debe tener muy en cuenta la necesidad de reducir progresivamente la tasa de complicaciones postoperatorias.

Orringer y cols.<sup>8,15,121</sup> que presentan una de las mayores series revisadas, relaciona la experiencia del equipo quirúrgico con el tiempo de la operación, las complicaciones en general, la morbimortalidad y los resultados funcionales a largo plazo. Estos autores consideran que en la cirugía esofágica no sólo son importantes los años como cirujano, sino también la experiencia específica que se tenga en ella, siendo necesaria, además, la existencia de una relación estrecha con el equipo de anestesia que participa en la operación. Así, ellos concluyen que la experiencia del equipo quirúrgico es uno de los aspectos más importantes para lograr el éxito de la cirugía y disminuir la mortalidad. En este estudio las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por personal de larga experiencia en cirugía general, con un tiempo de trabajo medio en la especialidad de veintiún años y alta pericia en la cirugía del esófago específicamente.

Villegas Álvarez y Olbera Durán<sup>147</sup> también insisten, por sus resultados en un estudio experimental, en que la experiencia del equipo quirúrgico en la cirugía esofágica es uno de los factores que disminuyen las complicaciones postoperatorias y la mortalidad. Por otra parte, se ha estudiado el efecto de la experiencia específica del cirujano en el resultado de la cirugía, definiendo como cirujano ocasional al que realiza tres resecciones por año, y cirujano frecuente al que realiza seis o más resecciones en el mismo período. Ciertamente, existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad entre los cirujanos ocasionales y frecuentes. Esas conclusiones se

corroboran con la información sobre el mayor número de fístulas, tanto con suturas manuales como mecánicas, que aparece en los reportes de las series colectivas, en relación con los análisis aportados por los grandes centros que se dedican a la cirugía esofágica.<sup>148,149</sup>

En relación a los criterios anteriores, debo plantear que la esofagectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más exigente. A pesar de los considerables avances en la evaluación del riesgo preoperatorio, de las técnicas quirúrgicas y del cuidado postoperatorio, la mortalidad hospitalaria se mantiene elevada y el pronóstico para el paciente es sombrío, por lo que considero que la experiencia en cada uno de los centros y del cirujano en la cirugía esofágica es muy importante para elegir la técnica quirúrgica a realizar en cada paciente de forma individual.

Como ya hemos señalado, las fístulas esofágicas constituyen un problema práctico y real en la cirugía del esófago, y no resuelto, pese a que se han utilizado numerosas técnicas quirúrgicas con suturas manuales y mecánicas.<sup>22,150,151</sup> Para solucionar esta complicación, una de las alternativas de tratamiento en el mundo es la utilización de adhesivos titulares,<sup>29,152,153</sup> aspecto que ha servido como justificación para la ejecución de esta investigación.

En este estudio se asumió como hipótesis que la utilización del Tisuacryl para el reforzamiento de las anastomosis esofágicas con segmentos del tubo digestivo, disminuye la aparición de fístula esofágica por dehiscencia de la anastomosis, respecto a la sutura convencional. Esta hipótesis quedó demostrada con los resultados de la investigación, donde se obtuvo un beneficio del 29 % en la no aparición de fístulas con el empleo del Tisuacryl, respecto a la eficacia del tratamiento convencional.

Para analizar estos resultados es necesario recordar que por primera vez en el país se le da esta aplicación al producto, aunque se conoce de su empleo en el selle de anastomosis intestinales no esofágicas. Pero los estudios sobre esa aplicación no han sido sometidos a protocolo, ni se ha utilizado un grupo control para poder evaluar científicamente los beneficios del producto en esta aplicación. Vale aclarar que reportes encontrados en la literatura internacional, mencionan que desde los años cincuenta del siglo XX se usan los adhesivos tisulares para cerrar fístulas traqueoesofágicas, esofagopleurales y en anastomosis y fístulas bronquiales con efectos satisfactorios.<sup>75-81</sup>

Una eficacia similar a la obtenida en este trabajo fue mostrada por Ozmen y colaboradores,<sup>154</sup> quienes realizaron anastomosis colonicas con cianoacrilatos, sin sutura en un estudio experimental. No obstante, estos autores consideraron que, a pesar de los resultados satisfactorios obtenidos, los datos son aún

insuficientes para demostrar la eficacia del producto en esta aplicación, ya que no incluyeron en su experimento a un grupo control.

El estudio de la literatura internacional sobre este tema determinó que la mayoría de los autores<sup>152-155</sup> emplean los adhesivos una vez que aparece la fístula, realizando un tratamiento conservador que disminuye la morbilidad que ésta produce cuando se trata quirúrgicamente. En pediatría el tratamiento de fístulas traqueoesofágicas recurrentes, con la utilización de los sellantes de fibrina y los cianoacrilatos por vía endoscópica, es un proceder seguro y altamente efectivo que no tiene asociada morbilidad relacionada con los adhesivos. Sin embargo, los resultados del cierre a largo plazo son discutidos, pues en algunos pacientes ha sido necesario repetir el procedimiento, debido a que la fístula ha reaparecido después de doce meses de aplicado el producto.<sup>152</sup> No obstante estos reportes, se considera que técnicamente el hecho de repetir la endoscopia para sellar la fístula es mucho más inocuo en comparación con la retoracotomía que tradicionalmente se realiza a estos pacientes y que está asociada a una alta mortalidad.<sup>156</sup>

Otros autores consideran que la eficacia de la aplicación endoscópica de los cianoacrilatos, como parte del tratamiento de las fístulas, depende de su tamaño y localización, por lo que recomiendan que si el diámetro es mayor de 0,5 cm, el proceder endoscópico no debe ser utilizado, siendo necesario prevenir cualquier estenosis distal que favorezca su reapertura.<sup>157,158</sup>

Schubert<sup>159</sup> y De Giacomo<sup>160</sup> también reportan la aplicación por vía endoscópica de cianoacrilatos en pacientes con fístulas esofágicas torácicas, a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico (drenaje pleural) y sellado de la fístula con Histoacryl. Ambos autores concluyen que es una opción terapéutica segura y relativamente no invasiva.

Según muestran otras publicaciones internacionales,<sup>161,162</sup> el cierre de fístulas con adhesivos tisulares es aún controversial. Sin embargo, los adhesivos de cianoacrilato son considerados de elección para prevenir fugas de aire, líquido, y dehiscencias anastomóticas.

Matsumoto,<sup>158</sup> de la Universidad de California, comenta acerca de los resultados satisfactorios de la utilización de cianoacrilatos para reforzar anastomosis bronquiales. Destaca que el número de dehiscencias fue significativamente inferior al del grupo control y hubo mayor resistencia en la línea de sutura sin aparecer infecciones en la misma.

Tarik y colaboradores<sup>163</sup> señalan que los adhesivos tisulares son una alternativa para proteger la sutura en situaciones de alto riesgo, como son las anastomosis realizadas en emergencias, en muñones con riesgos de infección o necrosis y en áreas anatómicas inseguras, como el esófago y el recto, o en pacientes con trastornos metabólicos, y esto lo confirman a través de su experiencia en un

ensayo clínico en cerdos, donde se reforzó la sutura con el octyl-cianoacrilato, y a los diez días de la cirugía, observaron que la fuerza tensil de la anastomosis del grupo experimental era superior a la del control, con resultados finales superiores en el grupo experimental.

De acuerdo con Thorson<sup>164</sup> y Valleix<sup>165</sup> son promisorios los resultados obtenidos en la utilización de los adhesivos tisulares como sellantes en las anastomosis esofágicas y es una aplicación en la cual se deben ampliar los ensayos clínicos.

En el análisis realizado no se pudo demostrar una diferencia significativa en cuanto al tiempo de aparición de la fístula en ambos grupos, sin embargo, por lo observado clínicamente en la evolución de los pacientes del grupo experimental y por lo señalado anteriormente en el marco teórico<sup>26-29</sup>, consideramos que el empleo del adhesivo tisular Tisuacryl favorece la hemostasia, nutrición, cicatrización de los bordes de la anastomosis, rápida recuperación del tejido, disminución del edema y evita complicaciones como infección y reacción del tejido a cuerpo extraño, lo cual coincide con lo revisado en la literatura.<sup>166</sup> Este resultado que no es el esperado, podría ser una línea de trabajo a dilucidarse en investigaciones posteriores.

Una de las complicaciones tardías más frecuentes de la cirugía del esófago es la estenosis de la anastomosis del órgano transpuesto con el esófago,

generalmente secundaria al proceso cicatrizal después de una fístula esofágica por dehiscencia de ella y, por lo general, cuando aparece fístula se considera como una consecuencia directa de la aparición y cicatrización posterior de una fístula.<sup>11,23,101</sup>

En ese sentido Cassivi<sup>167</sup> y Briel<sup>168</sup> señalan que la estenosis es la complicación tardía más frecuente en los pacientes con fístula, coincidiendo con lo reportado por Schmidt,<sup>169</sup> quien plantea así mismo la incidencia más elevada de esta complicación en las anastomosis realizadas en el cuello, a pesar de que sus resultados funcionales a largo plazo son significativamente mejores que en los pacientes con anastomosis intratorácicas.

En investigaciones realizadas por García Gutiérrez y cols,<sup>9,23,101,112</sup> también se confirma un mayor número de estenosis en los pacientes con fístulas y en las sustituciones con colon. En general, hay una relación causa efecto entre estas dos complicaciones, que puede estar dada por el deficiente suministro de sangre y la tensión excesiva en la anastomosis.<sup>170</sup>

En un estudio comparativo, en cuanto a la aparición de fugas y estenosis con sutura manual y mecánica, se demuestra igualmente que la aparición de fístulas en estas anastomosis produce mayor número de estrecheces esofágicas que en los casos de anastomosis manuales.<sup>171,172</sup>

En general, las causas de estenosis postoperatorias pueden ser varias, pero en lo que sí coincidimos con estos autores es que en los pacientes con fístulas esa complicación aparece con mayor frecuencia y la estenosis es más fibrosa requiriendo repetidas dilataciones. El hecho de que en la muestra estudiada no se reporte esta relación puede ser un hecho fortuito y no constituye un argumento sólido para negar la misma. Si bien existen otros autores<sup>173,174</sup> que plantean que los adhesivos podrían producir estenosis anastomóticas a largo plazo y optan por ver ese problema como un objeto de estudio futuro, en nuestro ensayo se observó la misma incidencia de estenosis en el grupo experimental con el adhesivo tisular que en el tratamiento convencional.

Del análisis realizado en relación a la influencia de la edad del paciente y la experiencia del cirujano con la aparición de fístula esofágica surgen criterios que por este resultado poco o no esperado pueden ser considerados de diferentes maneras.

En primer lugar, es necesario señalar que aunque la edad del paciente por sí sola no fue un elemento significativo, estos pacientes con edad avanzada asocian otros elementos que en su conjunto conforman un sin número de factores de real incidencia en la génesis de la fístula esofágica, como son: sexo masculino, fumador, alcohólico, enfermedades cardiovasculares, todos elementos la mayoría de las veces en común de estos pacientes, criterio este que coincide con lo planteado por otros autores<sup>2, 5, 11, 23,114,175,176</sup>

En relación a la experiencia del cirujano en la cirugía esofágica, sucede lo mismo, aunque no se demuestra estadísticamente relación con la aparición de fístula esofágica en la muestra investigada, reiteramos que es un factor con real trascendencia demostrada, al igual que el volumen hospitalario y por número de casos por cirujanos sobre la morbimortalidad y la sobrevida a largo plazo después de cirugía por cáncer esofágico, una cuestión de obvia relevancia clínica.<sup>177,178</sup>

Metzger y cols<sup>179</sup> realizaron un metanálisis donde concluyen que el punto de corte en el volumen quirúrgico para lograr una baja mortalidad perioperatoria y mejores resultados alejados es de 20 ó más esofagectomías anuales.

En la opinión de la autora, aunque la incidencia de cáncer esofágico en nuestro medio es baja comparado a otros países, al igual que la frecuencia de enfermedades esofágicas que requieren resección, la edad de los pacientes y la experiencia del cirujano en cirugía esofágica son factores necesarios a tener en cuenta. El cirujano con una especial dedicación y formación en la cirugía esofágica debe ser competente a la hora de elegir y desarrollar cada una de las posibles opciones técnicas con el fin de aplicar la que sea más apropiada a una situación clínica concreta, de hecho, ya existen en Cuba centros con experiencia en la cirugía esofágica, que pueden exhibir resultados alentadores con respecto a la disminución de la incidencia de esta complicación.

Con relación a la variable preoperatoria vinculada al tipo de lesión no se comprobó que estuviera relacionada a la respuesta al tratamiento, pero este resultado nos sugiere sobretodo que si en nuestra muestra la aparición de fístula no se relacionó con el tipo de lesión, en estudios posteriores esta variable debería estudiarse no globalmente, sino por tipo histológico de la lesión y teniendo en cuenta además otros antecedentes del paciente como la desnutrición, hipoalbuminemia y los resultados anatomopatológicos de los bordes de sección que evidenciarían la infiltración o no de células tumorales en los pacientes con cáncer de esófago, siendo estos factores elementos importantes que podríamos vincular a la aparición de fístula y respuesta de los pacientes al tratamiento. Existen varias revisiones<sup>180-183</sup> que tienen resultados similares a los nuestros pero han correlacionado otras variables.

Respecto a la seguridad de la utilización del producto, el Tisuacryl ha sido evaluado siguiendo un riguroso esquema de ensayos preclínicos, entre los cuales se encuentran los siguientes: ensayo de irritación dérmica, implantación, toxicidad oral aguda, histotoxicidad, citotoxicidad y esterilidad, entre otros. Además, en los ensayos fase II y III realizados en diferentes aplicaciones cutáneas y estomatológicas se ha evaluado la seguridad del producto sin que se reportaran eventos adversos atribuibles a su utilización y se mantiene abierta la posibilidad de realizar otros estudios, según se deseen ampliar los protocolos para otras aplicaciones.<sup>28, 39, 64, 82-85</sup>

Los eventos adversos observados en este estudio clínico fueron similares en el grupo experimental y el control, por lo tanto se considera que no estuvieron relacionados con el producto en estudio, sino con la técnica quirúrgica en sí.

Además, los eventos adversos relacionados con la esofagoplastia son los mismos planteados por otros autores utilizando las técnicas de sutura convencionales, fundamentalmente son las complicaciones respiratorias, cardiovasculares, sépticas y necrosis del órgano transpuesto.<sup>9,11,23,101-104</sup> Por otra parte, en los ensayos clínicos donde se ha utilizado el 2-cianoacrilato de n-butilo (Histoacryl), para la escleroterapia endoscópica de várices sangrantes en esófago y estómago,<sup>53,75-79,181,184-186</sup> se han realizado exámenes histológicos que demuestran una respuesta inflamatoria normal.

En la literatura revisada no hallamos referencias en cuanto al análisis económico para esta aplicación, pero sí existen reportes de otras aplicaciones en los que este aspecto es analizado, demostrándose que es un proceder eficaz, seguro y menos costoso que otros de los empleados tradicionalmente.<sup>176</sup>

Bruce y Stephfen,<sup>187</sup> reportan una elevada eficacia a largo plazo con este tratamiento, y disminución de los costos en relación a resangrado, estadía hospitalaria y utilización de otros medicamentos.

Consideramos que para analizar la eficacia de determinado procedimiento se deben contemplar los gastos económicos en que se incurre, así como el ahorro

económico que reporta, ya que la salud y la economía constituyen un binomio inseparable. Las decisiones que se adoptan en el campo de la salud tienen una implicación económica, dado que todos los recursos, proyectos formación de personal e investigaciones suponen actividades económicas, así como la industria farmacéutica, que se relaciona directamente con la salud. Finalmente, el costo económico que conlleva cualquier proceso asistencial constituye otro aspecto importante que no puede ignorarse a la hora de evaluar de forma global la calidad de la asistencia en cualquier sistema sanitario. Es, en definitiva, la relación entre el costo y el resultado clínico final lo que define el nivel de la calidad en la cirugía.<sup>188-190</sup>

Con el objetivo de mejorar la calidad de la asistencia es prioritario que dirijamos nuestros esfuerzos a reducir las complicaciones relacionadas con la esofagectomía, ya que éstas contribuyen de forma significativa a incrementar la utilización de los recursos sanitarios.

Se considera que lo más relevante de la aplicación del Tisuacryl no es sólo el ahorro económico al disminuir la estadía hospitalaria de los pacientes y el uso de la antibioticoterapia, sino es el beneficio que se obtiene con la mejora de la salud y la calidad de vida de los enfermos operados por las afecciones estudiadas, que aunque no estuvo concebida para ser medida en esta investigación, el solo hecho de disminuir la estadía hospitalaria y el beneficio que reportó para pacientes y familiares permiten percibir para médicos,

pacientes y familiares un beneficio para el paciente en su calidad de vida. Estos constituyen beneficios no sólo científicos y/o económicos, sino también sociales, dado que el individuo se incorpora de forma rápida a la sociedad y además de forma útil.

La utilización del adhesivo tisular Tisuacryl en el reforzamiento de la sutura, únicamente aporta un costo adicional al tratamiento de menos de 50 centavos por paciente. Las ventajas, sin embargo, son mucho mayores, si se consideran los menores gastos en tratamientos postoperatorios en que se incurre, al disminuir las complicaciones del tratamiento, específicamente las fístulas, en un 29 % con respecto al tratamiento convencional.

En general, se considera que el reforzamiento de la anastomosis esofágica con el adhesivo tisular Tisuacryl, es una opción terapéutica válida por su alta eficacia y seguridad. Además, es una alternativa al tratamiento quirúrgico, cuando aparece la fístula esofágica.

Si bien los resultados obtenidos, así como el análisis de los mismos, realizado en base a la literatura científica disponible demuestran que la correcta utilización de los adhesivos tisulares mejora los resultados quirúrgicos en esta aplicación, es conocido que una inadecuada utilización de los mismos pueden

empeorar la situación, actuando como barrera para la cicatrización si se deja polimerizar el producto antes de que los tejidos se afronten de forma adecuada.

No hay razón para pensar que la curva de aprendizaje en esta tecnología sea diferente a las de otros avances en Cirugía, ya que al ponerla en práctica no se reconoce su amplio potencial o utilidad hasta no perfeccionar su uso y esto solamente se logra con la experiencia en su aplicación. En otras palabras, la eficacia del agente mejorará en la medida en que los cirujanos aprendan a maximizar los beneficios de sus propiedades, ya que deben ser usados correctamente en el paciente adecuado para obtener mejores resultados, sólo de esta forma se puede evaluar el importante papel que pueden jugar los adhesivos tisulares en Cirugía.

El futuro de los adhesivos tisulares puede ser tan amplio como la imaginación lo permita, ya que en la actualidad se exploran nuevas vías para su producción mediante fuentes alternativas de productos sanguíneos y la aparición de otros adhesivos sintéticos. Estos productos proveen una fuente adyuvante en la Cirugía por sus bondades, sin llegar a sustituir totalmente las técnicas convencionales de sutura que utilizan los cirujanos. Lo que sí está claro es que para poder utilizarlos al máximo es necesario un amplio conocimiento de sus propiedades e indicaciones.

## CONCLUSIONES

Los resultados alcanzados en este trabajo han permitido llegar a un grupo de conclusiones, algunas de las cuales constituyen aportes novedosos en el campo de la cirugía del esófago.

1. El reforzamiento de la sutura de la anastomosis esofágica, con otros segmentos del tubo digestivo, aplicando el adhesivo tisular Tisuacryl alcanzó una eficacia del 93 % referida a la *no aparición* de fístulas o a su curación temprana (antes de los 25 días), superior en un 29 % a la del grupo control.
2. La incidencia de fístula esofágica en el grupo control fue dos veces mayor que en el grupo experimental, no existiendo diferencia significativa en cuanto al tiempo de aparición de la fístula en los pacientes de ambos grupos.
3. La aparición de la fístula esofágica no estuvo relacionada con la edad del paciente y la experiencia del cirujano en la cirugía esofágica.
4. En ambos grupos de estudio y en la muestra en general no se demostró correlación entre la aparición de la fístula esofágica, la estenosis y el tipo de lesión.
5. Los eventos adversos reportados no son atribuibles a la utilización del producto ya que aparecen de manera similar en el grupo control y en el experimental.
6. Se incrementa el ahorro por disminución de la estadía hospitalaria en los pacientes tratados con Tisuacryl.

## RECOMENDACIONES

- Realizar proyectos de investigación que permitan evaluar la eficacia del Tisuacryl en la prevención y tratamiento de la fístula esofágica en estudios comparativos con otras formas de tratamiento, y en nuevas aplicaciones como el reforzamiento de anastomosis bronquiales.
- Continuar el aprendizaje por parte del personal médico y paramédico en la utilización del Tisuacryl.

## **Referencias bibliográficas**

1. Brewer LA. History of surgery of the esophagus. Am J Surg. 1980;139:730-743.
2. García Gutiérrez A, Delgado García G, González Hernández L. Cirugía del esófago en Cuba: siglos XIX al XXI. Investigación bibliográfica. Rev Cubana Cir, jul.-dic. 2004, vol.43, no.3-4, p.0-0. ISSN 0034-7493.
3. García Gutiérrez A, Roque Zambrana F, Delgado García G. Historia de la Cirugía del Esófago en el Hospital Universitario "General Calixto García". Rev Cubana Cir, sep.-dic. 1997, vol.36, no.3, p.212-217. ISSN 0034-7493.
4. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. Ann Surg. 2002;236:376-84.
5. Parrilla Paricio P, García Marcilla JA, Martínez de Haro L, Ortiz Escandell MA, Castellanos Escrig G. Factores pronósticos del cáncer de esófago resecado. Análisis uni y multivariante de 107 casos. Rev Cir Esp. 2002;55:196-200.
6. Wilkins EW. Técnicas de reconstrucción esofágica. En: Shackelford RT, Zuidema GD, editores. Cirugía del aparato Digestivo. 3ra ed. Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 223- 42.
7. Akiyama H, Tusurumar L. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus. Ann Surg. 1981;149:438-46.
8. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. Ann Surg. 2007;246(3):363–374.

9. Akiyama H, Tusurumaru L. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg.* 1994;220(3):364-72.
10. Vita ML, Piraino A, Tessitore A, Cusumano G, Congedo MT, Porziella V, et al. Transhiatal esophagectomy (THE). *Rays.* 2006;31(1):63-6.
11. García Gutiérrez A, Morandeira Martín A. Posibilidades de las sustituciones esofágicas. *Rev Cubana Cir.* 1987;26(1):125-151.
12. Skinner DB, Belsey RHR. History of esophageal surgery in management of esophageal disease. Filadelfia: Saunders;1988.
13. Jamieson G, Duranceau A. The anatomy of the thoracic oesophagus and mediastinum. En: Jamieson GG, editor. *Anatomy of General Surgical Operations.* New York; 1992.
14. Pearl K. Anatomy of the esophagus. En: Nyhus LM, editor. *Mastery of Surgery.* Boston; 1992.
15. Orringer MB, Marschall B. Comparison of following Transhiatal or Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Carcinoma. *J thorac cardiovasc surg.* 2000;401:105-205.
16. Maschall B, Ianenotti MD. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-side stapled anastomosis. *J thorac cardiovasc surg.* 2002 Jun:57-157.
17. Keagy J, Worth HB, Raman JA, Diane MD, Caplan AL, Marion DW, et al. Transhiatal and transthoracic esophagectomy: a comparative study. *J Surg Oncol.* 1999 Jul:51- 475.
18. Golfaden JL, Bolton AA, Abdo JC. Surgical management of esophageal cancer: a decade of change. *Ann Surg.* 1999 Jun 25;347(4):51-249.

19. Schimid C, Tor M, Turker H, Feifel D, Perry W, Bolesta S, et al. Quality of life associated with surgery for esophageal cancer: difference between collar and intrathoracic anastomoses. *World J Surg.* 2004;28(4):355-60.
20. Peracia A, Bonavina D, Pagani S. Evolution of anastomotic techniques in oesophageal surgery: experience at the Milan University Department of Surgery. *Chir Ital.* 2004;56(3):307-12.
21. Alanezi K, Urschel JD. Mortality secondary to anastomotic leak. *J thorac cardiovasc surg.* 2004;10(2):71-5.
22. Hsu HH, Chen JS, Lee JM. Comparison of manual and mechanical cervical esophagogastric anastomosis after esophageal resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(6):1097-101.
23. García Gutiérrez A, Pérez Oramas H, Roque Zambrana F, Rodríguez Cabrales I, Cruz Gómez A. Evaluación de los resultados de 230 esofagoplastias con segmentos pediculados de colon, yeyuno y estómago. *Rev Cubana Cir, jul.-set.* 2001, vol.40, no.3, p.205-227. ISSN 0034-7493.
24. Fekete F, Breil P. EEA Stapler and Omental Graff in Esophagogastrectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002 Mar:56-675.
25. Laws S, Fok M. Thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Surgery.* 2002 Nov:122-8.
26. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2 Suppl):S40-4.
27. Roque González R, García Gutiérrez A, Guerra Breña RM, Roque Zambrana F, Leal Mursulí A, Cruz Gómez A. Adhesivos tisulares en Cirugía. *Rev Cubana Cir, Dic* 2006, vol.45, no.3-4, p.0-0. ISSN 0034-7493.

28. Guerra Bretaña RM, Pérez Álvarez MC. La gestión del riesgo en la industria de los biomateriales. Tisuacryl, un caso de estudio. Rev CENIC Ciencias Biológicas, 2006;37(3):177-181.

29. Fekete F, Gayet B, Panis Y. Contribution of fibrin glue to the reinforcement of esophageal anastomoses. Presse Med.1992;21(4):157-9.

30. Roque González R, García Gutiérrez A, Guerra Bretaña RM, Roque Zambrana F, Leal Mursulí A, Cruz Gómez A. Utilización de Tisuacryl en anastomosis esofágicas. Rev Cubana Cir, Jun 2006, vol.45, no.2, p.0-0. ISSN 0034-7493.

31. Guerra Bretaña RM, Bomant Cuang E, Pérez Álvarez MC. Vigencia de la tecnología de la adhesión tisular con cianoacrilatos [ponencia en línea]. En: Memorias V Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería; 2003 jun 10-13; Habana, Cuba. **Disponible en:**

[www.memsocbio.sld.cu/habana2003/Articles/T\\_0047.pdf](http://www.memsocbio.sld.cu/habana2003/Articles/T_0047.pdf)

[consultado:23 May 2003].

32. Spotnitz WD, Welker RL. Clinical uses of fibrin sealant. En: Mintz PD, editor. Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. Bethesda (MD): AABB Press;2000. p. 199-221.

33. Joch C, Witzke G, Groner A, Elmasane FN, Matbouli SA, Zuberi MS, et al. Clinical safety of fibrin sealants. En: IX World Conference of Cardio-Thorac Surgeons; 2003 Jun 14-17.

34. Zárate-Kalfópulos B, Estrada-Villaseñor E, Lecona-Buitrón H, Arenas-Sordo M, Garza-Hernández AC, Reyes-Sánchez A. Use of fibrin glue in combination with autologous bone graft as bone enhancer in posterolateral spinal fusion. An experimental study in New Zealand rabbits. *Cir Cir.* 2007;75(3):201-5.
35. 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;6(2):125-31.
36. Kucukaksu DS, Akgul A, Cagli K. Beneficial effect of BioGlue surgical adhesive in repair of iatrogenic aortic dissection. *Texas Heart Inst J.* 2003 Mar:307-27.
37. Hewitt CW, Marra SW, Kann BR. BioGlue surgical adhesive for thoracic aorta repair during coagulopathy: efficacy and histopathology. *Ann Thorac Surg.* 2005;71 Oct:1609 -12.
38. Dusick JR, Mattozo CA, Esposito F, Kelly DF. BioGlue for prevention of postoperative cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery: A case series. *Surg Neurol.* 2006;66(4):371-6.
39. Guerra Bretaña RM, Pérez Álvarez M, Roque González R, Bomant Cuang E, González Rodríguez Y, Palenzuela Matriz T. Efectividad del adhesivo tisular Tisuacryl en el cierre de heridas cutáneas. *Rev Cubana Med Gen Integr [serie en Internet].* 2005 [citado 20 Feb 2008];21(1-2):[aprox. 21 p.].  
Disponibile en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252005000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

40. Ozturan O, Miman MC, Aktas D, Oncel S. Butylcyanoacrylate tissue adhesive for columellar incision closure. *J Laryngol Otol.* 2001;115(7):535-540.
41. Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, Murphy K, Cabrol P, Moulin G, et al. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). *J Neuroradiol.* 2003;30(2):95-102.
42. Simeonova M, Antcheva M, Chorbadjiev K. Study on the effect of polybutyl-2-cyanoacrylate nanoparticles and their metabolites on the phagocytic activity of peritoneal exuded cells of mice. *Biomaterials.* 2003;24(2):313-20.
43. Kojima K, Imazu H, Matsumura M, Honda Y, Umemoto N, Moriyasu H, et al. Sclerotherapy for gastric fundal variceal bleeding: is complete obliteration possible without cyanoacrylate? *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1701-06.
44. Knott PD, Zins JE, Banbury J, Djohan R, Yetman RJ, Papay F. A comparison of dermabond tissue adhesive and sutures in the primary repair of the congenital cleft lip. *Ann Plast Surg.* 2007;58(2):121-5.
45. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;116(5):546-50.
46. Wain JC, Kaiser LR, Johnstone DW, Yang SC, Wright CD, Friedberg JS, et al. Trial of a novel synthetic sealant preventing air leaks after lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1623-9.
47. Oz MC, Cosgrove DM 3rd, Badduke BR, Hill JD, Flannery MR, Palumbo R, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1376-82.

48. Renkens J, Payner T, Leipzig TJ. Multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent in spinal surgery. *Spine*. 2001;26:1645-50.
49. CoStasis Multi-center Collaborative Writing Committee. A novel collagen-based composite offers effective hemostasis for multiple surgical indications: Results of a randomized controlled trial. *Surgery*. 2001 Abr;129:445-50.
50. Coulthard P, Worthington H, Esposito M, Elst M, Waes OJF. Tissue adhesives for closure of surgical incisions (Revisión Cochrane). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
51. Chigira M, Akimoto M. Use of a skin adhesive (octyl-2-cyanoacrylate) and the optimum reinforcing combination for suturing wounds. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2005;39(6):334-8.
52. Kheirabadi BS, Acheson EM, Deguzman R, Crissey JM, Delgado AV, Estep SJ, et al. The potential utility of fibrin sealant dressing in repair of vascular injury in swine. *J Trauma*. 2007;62(1):94-103.
53. Vanscheidt W, Ukat A, Horak V, Bruning H, Hunyadi J, Pavlicek R, et al. Treatment of recalcitrant venous leg ulcers with autologous keratinocytes in fibrin sealant: a multinational randomized controlled clinical trial. *Wound Repair Regen*. 2007;15(3):308-15.
54. Nishimoto K, Yamamura K, Fukase F, Kobayashi M, Nishikimi N, Komori K. Subcutaneous tissue release of amikacin from a fibrin glue/polyurethane graft. *J Infect Chemother*. 2004;10(2):101-4.
55. Chen FA, Kuriakose MA, Zhou MX, DeLacure MD, Dunn RL. Biodegradable polymer-mediated intratumoral delivery of cisplatin for treatment

of human head and neck squamous cell carcinoma in a chimeric mouse model. *Head Neck*. 2003;25(7):554-60.

56. Erzurum VZ, Bian JF, Husak VA, Ellinger J, Xue L, Burgess WH, et al. R136K fibroblast growth factor-1 mutant induces heparin-independent migration of endothelial cells through fibrin glue. *J Vasc Surg*. 2003;37(5):1075-81.

57. Zarge JI, Husak V, Huang P. Fibrin glue containing fibroblast growth factor type 1 and heparin decreases platelet deposition. *Am J Surg*. 1997;74:188-92.

58. Cañizares Grupera ME, Carral Novo JM. Empleo del alquicianoacrilatos en suturas quirúrgicas. *Rev Cubana Med Milit*. 2001;30(1):15-20.

59. Butler SP, Van Cott K, Subramanian A. Current progress in the production of recombinant fibrinogen in the milk of transgenic animals. *Thromb Haemost*. 1997;78:537-42.

60. Lord ST, Strickland E, Jayjock E. Strategy of recombinant multichain protein synthesis: fibrinogen B chain variants as thrombin substrates. *Biochemistry*. 1996;35:2342-8.

61. Toriumi DM, Raslam WF, Friedman M, Tardy ME. Variable Histotoxicity of Histoacryl When Used in a Subcutaneous Site: An Experimental Study. *Laryngoscope*. 1991;101:339-343.

62. Ciapetti G, Stea S, Cenni E, Sudanese A, Marraro D, Toni A, et al. Cytotoxicity testing of cyanoacrylates using direct contact assay on cell cultures. *Biomaterials*. 1994;15:63-67.

63. [Kaplan M](#), [Baysal K](#). In vitro toxicity test of ethyl 2-cyanoacrylate, a tissue adhesive used in cardiovascular surgery, by fibroblast cell culture method. [Heart Surg Forum](#). 2005;8(3):169-72.

64. González Rodríguez Y, Durán Guerra I, Guerra Bretaña RM. Evaluación del carácter antimicrobiano y de la esterilización con radiación gamma del cianoacrilato de n-butilo [ponencia en línea]. En: Memorias III Congreso Internacional de Biomateriales BIOMAT'03; 2003 La Habana. Disponible en: [www.memsocbio.sld.cu/habana2003/Articles/T\\_0047.pdf](http://www.memsocbio.sld.cu/habana2003/Articles/T_0047.pdf) [consultado: 25 May 2003].
65. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA. N-2-butylcyanoacrylate: Risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. J emerg med. 2004;13(4):581-585.
66. Quinn J, Maw J, Ramotar K. Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model. Surgery. 1997;122:69-72.
67. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA, Moir PJ. N-2butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination and its antimicrobial effects. J emerg med. 1995;13:581-5.
68. Inal S, Yilmaz N, Nisbet C, Guvenc T. Biochemical and histopathological findings of N-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: an experimental study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(6):14-7.
69. Pelissier P, Casoli V, Le Bail B, Martin D, Baudet J. Internal use of n-butyl 2-cyanoacrylate (Indermil) for wound closure: an experimental study. Plast Reconstr Surg. 2001;108(6):1661-6.
70. Schonauer F, Pereira J, La Rusca I, Harris J, Cullen K. Use of Indermil tissue adhesive for closure of superficial skin lacerations in children. Minerva Chir. 2001;56(4):427-9.

71. Sinha S, Naik M, Wright V, Timmons J, Campbell AC. A single blind, prospective, randomized trial comparing n-butyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive (Indermil) and sutures for skin closure in hand surgery. *J Hand Surg [Br]*. 2001;26(3):264-5.
72. Silvestri A, Brandi C, Grimaldi L, Nisi G, Brafa A, Calabrò M, et al. Octyl-2-cyanoacrylate adhesive for skin closure and prevention of infection in plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2006;30(6):695-9.
73. Osmond MH, Quinn JV, Sutcliffe T. A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the management of selected pediatric facial lacerations. *Acad Emerg Med*. 1999;6:171-7.
74. Rajimwale A, Golden BK, Oottomasathien S, Krishnamurthy M, Ullrich NO, Koyle MA. Octyl-2-cyanoacrylate as a routine dressing after open pediatric urological procedures. *J Urol*. 2004;171(6):2407-8.
75. Lo GH, La KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology*. 1995;22(2): 466-471.
76. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, Tanoue K, Tomikawa M, Okita K, et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery*. 2002;131(1):76-81.
77. Pecsí G, Karasz T, Racz I. Treatment of extra-esophageal variceal bleeding with cyanoacrylate. *Orv Hetil*. 2007;148(11):503-8.
78. Kuo MJ, Yeh HZ, Chen GH, Poon SK, Yang SS, Lien HC, et al. Improvement of tissue-adhesive obliteration of bleeding gastric varices using

adjuvant hypertonic glucose injection: a prospective randomized trial. *Endoscopy*. 2007;39(6):487-91.

79. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):1010-5.

80. Samalin E, Audin H, Senesse P. Endoscopic treatment of oesophageal fistulae with glue injections cyanoacrylate. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(5):612-3.

81. Herold G, Danz B. Endoscopic (-ERC) fibrin sealing and histoacryl sealing of an abscess induced bilio-hepatico-cutaneous and a bilio-hepatico-phrenico-bronchial fistulous system. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1995;33(10):605-609.

82. Barroso Palomino M. Utilización del adhesivo tisular tisucryl en Estomatología: Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Estomatol [serie en Internet]*. 2005 [citado 9 Nov 2007];42(3):[aprox. 20 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072005000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072005000300006)

83. Pérez Álvarez MC, Guerra Bretaña RM. Acción analgésica del adhesivo tisular Tisuacryl en laceraciones de la mucosa Bucal. *Rev. Bioingeniería y Física Médica Cubana*, 2005;6(1):34-38.

84. Silva LN, Fernández MJ, Gálvez GRL, Herrera VJ, Guerra RM. Eficacia y seguridad del adhesivo tisular Tisuacryl en el cierre de la piel de la episiotomía. *Biomecánica*. 2003;(11): 53-58.

85. Cañizares Graupera ME, Carral Novo JM, Arteaga E, et al. Estudio toxicológico agudo in vivo de adhesivos quirúrgicos con base cianoacrílica. Rev Cub Med Mil. [online]. abr.-jun. 2005, vol.34, no.2 [citado 26 febrero 2006], p.0-0. Disponible en la World Wide Web:  
<[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0138-65572005000200007&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0138-65572005000200007&lng=es&nrm=iso)>. issn 0138-6557.
86. Centro de Control Estatal de Equipos Médicos GE-1. Guía para la evaluación y registro de equipos médicos implantables. La Habana, Cuba;1993.
87. Pérez Álvarez MC, Cachimaille Benavides Y, Galvez Villa SF, Uranga Piña R, Marrero Miragaya MA, Guerra Bretaña RM, Bomant Cuang E. Ensayo clínico fase III. Empleo del adhesivo tisular Tisuacryl en el cierre de heridas del complejo buco-facial. Rev CENIC Ciencias Biológicas, 2006;37(3):131-135.
88. Barreras Tacher MA, Barreras Pestana LM, Guerra Bretaña RM. Eficacia del Tisuacryl en las intervenciones quirúrgicas periodontales. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 2006;37(3):143-146.
89. Pérez Álvarez MC, Guerra Bretaña RM. Experiencia de cinco años de empleo del adhesivo tisular Tisuacryl en la estomatología asistencial en Cuba. Rev Cubana Farm. 2004;38(supl 2).
90. Guerra RM, Bomant E, Pérez M, Sosa C. Evaluación económica del Tisuacryl vs. Sutura en el tratamiento de laceraciones cutáneas [ponencia en línea]. En: Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica; 2001 May 23-25; La Habana, Cuba. ISBN 959-7132-57-5. Disponible en: <http://www.hab2001.sld.cu/arrepdf/00150.pdf> [consultado: 20 Jul 2001].

91. Roque González R, Guerra Bretaña RM, Pérez MC. Tisuacryl un adhesivo eficaz. Av Med Cuba. 2006 Oct-Dic:13(45).
92. Pérez MC. Variables que influyen en la aparición de dehiscencia en la aplicación del Tisuacryl [ponencia en línea]. En: Memorias III Congreso Internacional de Biomateriales Habana´2003. Disponible en: [bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol12\\_supl1\\_06/articulos/a5\\_v12\\_supl106.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol12_supl1_06/articulos/a5_v12_supl106.htm) [consulta: 20 Jul 2003].
93. Escobar F , Hernández LR, Pérez T, Limonta R, Rodríguez U, Hidalgo A. Utilización del TISUACRYL en la resección quirúrgica del septum nasal [ponencia en línea]. II Congreso Latinoamericanos de Órganos Artificiales y Biomateriales COLAQB II; 2001 Dic 5-8; Belo Horizonte, Brasil Disponible en: [www.bibliociencias.cu/gsd/collect/tesis/index/assoc/HASH0152.dir/doc.pdf](http://www.bibliociencias.cu/gsd/collect/tesis/index/assoc/HASH0152.dir/doc.pdf) [consultado:16 Ene 2002].
94. Pérez MC, Guerra RM. Acción analgésica del adhesivo tisular Tisuacryl en laceraciones de la mucosa Bucal. Rev. Bioingeniería y Física Médica Cubana, 2005;6(1):34-38.
95. Gilly FN, Francois Y, Sayag-Beaujard AC. Prevention of lymphorrhea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial. Eur Sur Res. 1998;30:439-43.
96. Moore M, Burak WE Jr, Nelson E, Kearney T, Simmons R, Mayers L, et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. J Am Coll Surg. 2001;192(5):591.

97. Moore MM, Nguyen DH, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: a randomized prospective trial. *Am Surg.* 1997;63:97-102.
98. Udén P, Aspegren K, Balldin G, Garne JP, Larsson SA. Fibrin adhesive in radical mastectomy. *Eur J Surg.* 1993 May;159(5):263–5.
99. Vaxman F, Kolbe A, Stricher F. Does fibrin sealant improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective randomized study in humans. *Eur Surg Res.* 1995;27:346- 52.
100. Dinsmore R, Harris J, Gustafson R. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial. *Am Surg.* 2000;66:982- 5.
101. García Gutiérrez A, Roque Zambrana F, Pérez Oramas H, Área AE, Cruz Gómez A, Fernández RI. Evaluación de los resultados de 181 esofagoplastias con segmentos pediculados de colon, yeyuno y estómago. *Revista SILAC.* 1993;1(2):7-35.
102. Scripcariu V, Diaconu C, Stoian M, Dragomir C. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal diseases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2004;108(2):390-6.
103. Phillipi D, Valleix D, Descottes B. Les oesophagoplasties. *Med Chir Dig.* 1991;20:321-326.
104. Mc Cull P. Mortality and morbidity in oesophageal cancer surgery: inicial result ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2003;327(22).
105. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging Cancer. Philadelphia: JB Lippicont Company;1992.

106. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Registro Nacional de Cáncer de Cuba. La Habana; 1996.
107. Declaración de Helsinki, Asamblea General de Edimburgo. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Escocia;2000.
108. Centro de Control Estatal de Equipos Médicos. Guía para la confección del protocolo y el informe final de investigaciones clínicas. CCEEM. GE-4. La Habana,Cuba;1993.
109. Lwanga SA, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios. Manual Práctico. Ginebra: OMS; 1991.
110. Hijuelos E, Avaluce BJ. Esofagocoloplastia utilizando colon transversal e izquierdo. Una variante técnica prometedora y poco usada. MULTIMED. 2000;3(1).
111. Orringer MB, Becky MD, Iannetoni MD. Transhiatal Esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease. World J Surg. 2001;25:196-203.
112. García Gutiérrez A, Roque Zambrana F. Métodos de sustitución esofágica. Rev Cubana Cir. 1981;20:469-475.
113. Rodríguez Ramírez R. Actualización sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer esofágico. MEDISAN. 2000;4(4):49-60.
114. Roque González R, Ramírez Hernández E, Leal Mursulí A. Resultados de la técnica de Ivor Lewis en el cáncer de esófago. Rev Cuba Cir. 1999;38(3):36-9.
115. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Registro Nacional de Cáncer de Cuba. La Habana; 2004.

116. Blott M, Fraumeni JF. Geographic epidemiology of cancer in the United States. En: Schottenfeld D, Fraumeni J, editores. Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia: WB Saunders;1999.p. 179-193.
117. García Gutiérrez A., Roque Zambrana F. Resultados de la coloesofagoplastia. Rev Cubana Cir. 1976;15:47-61.
118. Watson TJ, De Meester TR, Kauer WK. Esophageal replacement for end-stage benign esophageal disease. Journal Thorac Cardiovasc Surg. 2001;115(6):1241-7.
119. Rao YG, Pal S, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant conditions. Am J Surg. 2002;184(2):136-42.
120. Hadidi AT. A technique to improve vascularity in colon replacement of the esophagus. Eur J Pediatr Surg. 2006;16(1):39-44.
121. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy: complication and survival rates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119(2):277-88.
122. Akiyama H, Miyazono H. Use of the stomach as an esophageal substitute. Ann Surg. 1999;188:666.
123. Hankins JR, Cole FN, McLaughlin JS. Colon interposition for benign esophageal disease: experience with 23 patients. Ann Thoracic Surgery. 1999; 37 (3):192-6.
124. García Gutiérrez A, Roque Zambrana F. Reemplazo del esófago con segmentos pediculados de yeyuno. Rev Cubana Cir. 1998:37-1.

125. García Gutiérrez A, Roque Zambrana F. Interposición yeyunal esofagogástrica. Indicaciones, técnica y resultados. Rev Cubana Cir. 1972;11:347-345.
126. Jiménez Carrazana A. Esófago –yeyunostomía en Y de Roux: Una alternativa para la sustitución del esófago. Rev Cubana Med Milit. 2001;30(3):202-5.
127. Jiménez Carrazana A. Sustituciones esofágicas: una experiencia. Rev Cubana Med Milit. 2001;30(1):11-4.
128. Knezevic J, Randelovic T, Radovanovic N. Anastomosis suture technic and complications of esophagocoloplasty in corrosive lesions. Acta Chir. 2000;41(2):235-7.
129. Ribet M, Barrat C. Colonic esophagoplasty for benign lesions. Ann Chir. 2002;49(2):133-7.
130. Renzulli P, Joeris A, Strobel O, Hilt A, Maurer CA, Uhl W, Buchler MW. Colon interposition for esophageal replacement: a single-center experience. Langenbecks Arch Surg. 2004;389(2):128-33.
131. Hsu HS, Wang CY, Hsieh CC, Huang MH. Short-segment colon interposition for end-stage achalasia. Ann Thorac Surg. 2003; 76(5):1706-10.
132. Fürst H, Hartl WH, Löhe F, Schildberg FW. Colon interposition for esophageal replacement: an alternative technique based on the use of the right colon. Ann Surgery. 2000;231(2):173-8.
133. Gorman JH 3rd, Low DW, Guy TS 4th, Gorman RC, Rosato EF. Extended left colon interposition for esophageal replacement using arterial augmentation. Ann Thorac Surg. 2003;76(3):933-5.

134. Wang GQ, Jiao GG, Chang FB. Long term result operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1740-4.
135. Diez J, Pardo SH, Furtado CD. Factores de riesgo relacionados o cáncer de esófago no Rio Grande do Sul. *Rev Assoc Med Brass.* 1998; 44(41):269-72.
136. Laine L. Evidence-based medicine: clinical judgment is required. *Gastroenterology.* 2003;124:1726.
137. Barrera Ortega JC, Mederos Curbelos ON, Menchaca Díaz JL, Romero Díaz CA, Cantero Ronquillo A. Resultados quirúrgicos en el cáncer de esófago y cardías. *Rev Cubana Oncol.* 2002;2(16):116-9.
138. Saa Vidal R, Barrera Ortega JC, MederosCurbelos ON, Menchaca Díaz JL, Romero Díaz CA, Cantero Ronquillo A, Váldez Jiménez J. Afeciones quirúrgicas del esófago y cardías. *Rev Cubana Cir.* 2002;41(3):135-140.
139. Jacobi CA. Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2003: 174-320.
140. *Miskolc JI. Surgical complications of esophageal resection. Ann Thorac Surg.* 2004;57(4):201-8.
141. *Laurence MD, Ross CS, Aalstair MD. Comparison of outcomes following Transhiatal or Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Carcinoma. World Journ of Surgery.* 1999;23:271-276.
142. *Stark SP, Romberg MS, Thomas JH. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. Am J Surg.* 1996;172-74.
143. *Golmid M, Madder G, Launois B. Oesophagectomy by a Transhiatal approach or thoracotomy. Br J Surg.* 1993:367-80.
144. *Oñorbe PI, Spranger A, Obertop H. Quality of life in long- term survivor after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. British J Surgery.* 2000;87:1716-1721.
145. *Katlic MR, Wilkins JM, Grillo H. Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts General Hospital. J Thorac Cardiovascular Surg.* 1990;99:929-38.

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

146. Ellis H, Peter R. Surgery for Carcinoma of the lower esophagus and cardia. *World J Surg.* 1981;5:527-533.
147. Villegas A, Olbera D. Esophageal anastomotic failure: an experimental study. *Arch Med Res.* 2003;34(3):171-5.
148. Meyer T, Merkel S, Gohl J. Changes and complications rate in surgery for esophageal carcinoma. *Zentralbl Chir.* 2003;128(8):631-9.
149. Huttli TP, Geiger TK. Techniques and result of esophageal cancer surgery in Germany. *Langebecks Arch Surg.*2002;387(3-4):125-9.
150. Valverde A, Hay JM, Fingerhut MD. Manual versus mechanical esophagogastric anastomosis after resections for anastomosis: a controlled trial. *Surgery.*1996;120(3): 643-4.
151. Walther B, Johansson J, Johnsson F, Von Holstein CS, Zilling T. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. *Ann Surg.* 2003;238(6):803-12.
152. [Tzifa KT](#), [Maxwell EL](#), [Chait P](#), [James AL](#), [Forte V](#), [Ein SH](#), [Friedburg J](#). Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheoesophageal fistula with electrocautery and histoacryl glue. 2006; 70(5):925-30.
153. Rabago LR, Joya D, Herrera N. Esophageal perforation and postoperative fistulae of the upper digestive tract treated endoscopically with the application of Tissucol. *Gastroenterol Hepatol.*2000;23(2):82-6.
154. Ozmen MM, Ozalp N, Zulfikaroglu B, Abbasoglu L, Kacar A, Seckin S, Koc M. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. *ANZ J Surg.* 2004;74(12):1107-0.

155. Lopes MF, Pires J, Nogueira Brandao A, Reis A, Morais Leitao L. Endoscopic obliteration of a recurrent tracheoesophageal fistula with enbucrilate . Surg Endosc. 2003;17(4):657.
156. Meier JD, Sulman CG, Almond PS, Holinger LD. Endoscopic management of recurrent congenital tracheoesophageal fistula: a review of techniques and results. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71(5):691-7.
157. Truong S, Bohm G, Klinge U, Stumpf M, Schumpelick V. Results after endoscopic treatment of postoperative upper gastrointestinal fistulas and leaks using combined Vicryl plug and fibrin glue. Surg Endosc. 2004;18(7):1105-8.
158. Matsumoto T, Mitsughiro H, Naruns P. Bronchial anastomosis with a tissue adhesive. J. Thoracic Surg. 1998;93:344-9.
159. Schubert D, Pross M, Nestler G, Ptok H, Scheidbach H, Fahlke J. Endoscopic treatment of mediastinal anastomotic leaks. [Zentralbl Chir.](#) 2006;131(5):369-75.
160. De Giacomo F, Francioni F, Venuta F. Bening oesophageal-respiratory fistulae. The surgical treatment and result of 10 cases. Minerva Chir. 1993;15(7):311-6.
161. Kubota M, Okuyama N, Hariyama Y. A new method to closed an intestinal wall defect using fibrin glue and polyglycolic acid felt sealant. J Pediatr Surg. 2007 Jul;42(7):1225-30.
162. *Gutierrez San Román C, Barrios JE, Lluna J, Ibanez J, Henández E, Ayuso L. Long-term assessment of the treatment of recurrent tracheoesophageal fistula with fibrin glue associated with diathermy. [J Pediatr Surg.](#) 2006 Nov;41(11):1870-3.*

*Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas*

163. Tarik ZF, Anarat MD, Sedat Y. The effect of adhesive tissue, octyl cyanoacrylate, on the healing of experimental high- risk and normal colonic anastomoses. *Amn J Surg.*2004;187:28-32.
164. Thorson GK, Perez-Brett R, Lillie DB, Ambrus JL, Karakousis C, Takita H, Williams PD, Reddington MM, Cohen H. The role of the tissue adhesive fibrin seal (FS) in esophageal anastomoses. *J Surg Oncol.* 2005;24(3):221-3.
165. Valleix D, Descottes B, Dixneuf B, Philippi D, Aubard Y. Value of Tissucol in cervical anastomosis of esophagoplasty. *J Chir.* 2006;126(8-9):471-2.
166. Rodriguez Calzadilla O, Pérez Álvarez MC, Gutiérrez Hernández R, Ávila Castillo F. Síntesis de heridas bucofaciales con aplicación de Tisuacryl. *Rev Cubana Estomatol.* [online]. ene.-abr. 2003, vol.40, no.1 [citado 16 Febrero 2008], p.0-0. Disponible en la World Wide Web: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072003000100003&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072003000100003&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0034-7507.
167. Cassivi SD. Leaks, stricture, and necrosis: a review of anastomotic complications following esophagectomy. *Cardiothorac Surg.* 2004;16(2):124-32.
168. Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis. *Am Coll Surg.* 2004;198(4):536-41
169. Schmidt CE, Bestman B, Kuchler T. Quality of life associated with surgery for esophageal cancer: differences between collar and intrathoracic anastomoses. *World J. Surg.* 2004;28(4):355-60.
170. Han Y, Cheng QS, Li XF. Surgical management of esophageal stricture after caustic burns: a 30 years of experince. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10(19):2846-9.
171. Law S, Suen DT, Wong KH, Kwok KF, Wong J. A single-layer, continuous, hand-sewn method for esophageal anastomosis: prospective evaluation in 218 patients. *Arch Surg.* 2005;140 (1):33-9.
172. Behzadi A, Nichols FC, Cassivi SD, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. Esophagogastrectomy: the influence of stapled versus hand-sewn anastomosis on outcome. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1031-40.
173. Pairolero P. Tracheal repair with cyanoacrylate. *J Cardiothorac Surg.* 2004;144(1):33-9.

174. Takanami I. Closure of a bronchopleural fistula using a fibrin-glue coated collagen patch. [Interact Cardiovasc Thorac Surg](#). 2003 Sep;2(3):387-8.
175. Page RD, Russel GN, Pennefather SH. Surgical treatment of anastomotic leaks after esophagectomy. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2005;27(2):337-43.
176. Dewar L, Gelfand G, Finley RJ, Evans K. Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastrectomy and gastric tube interposition. [Am J Surg](#). 1992 May;163(5):484-9.
177. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson E. Hospital volumen and surgical mortality in the United States. *N Engl JMed*. 2002;346:1128–1137.
178. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality and major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747–1751.
179. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D. Esophagectomía y mortalidad posoperatoria. *Dis Esophagus*. 2004;17(4):310-4.
180. Simon Law, Arcilla C, Kent-man C, John Wong. The Significance of Histologically Infiltrated Resection Margin after Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Am J Surg*.1995;169:634-640.
181. Law SY, Fok M, Wong J. Risk analysis in resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. *World J Surg*.1994;18:339- 346.
182. Tam PC, Siu KF, Cheung HC, et al. Local recurrences after subtotal esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Ann Surg*.1987;205:189-194.
183. Honk JK, Mand SB. *Randomized Clinicals Trials in esophageal cancer*.*J Clin Oncol*. Jan 2002;11(1):45-9.
184. Bergman I, Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Analyt Chem*. 2004;35:1961-5.

185. Halle JM, Bresnahan KA, Stair TO. Comparison of effects of suture and cyanoacrylate tissue adhesive on bacterial counts in contaminated lacerations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;39:559-24.
186. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel MA. Cost-Effectiveness of N-butyl cyanoacrylate glue injections Versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Ann J Gastroenterology.* 2003;98(12):2667-2693.
187. Bruce D, Stephen H, Elizabeth E. N-2-butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: A United States pilot study and cost analysis. *Ann J Gastroenterology.* 2003;98(9):1982-1987.
188. Hidalgo Prado, PL. Economía de la salud. *Rev Cubana Salud Pública.* [en línea]. ene.-mar. 2004, vol.30, no.1 [citado 09 Noviembre 2007], p.0-0. Disponible en la World Wide Web:  
<[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662004000100002&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000100002&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0864-3466.

189. Gálvez González, AM. Economía de la salud en el contexto de la salud pública cubana. Rev Cubana Salud Pública. [online]. oct.-dic. 2003, vol.29, no.4 [citado 27 Febrero 2006], p.0-0. Disponible en la World Wide Web: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662003000400011&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662003000400011&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0864-3466.
190. Roque González R, Pérez Gil IM, Neninger Navarro D. Impacto de la utilización del Tisuacryl en anastomosis esofágicas. [CD-ROM]. En: Jornada 43 Aniversario de los Estudios Económicos. Facultad de Economía, Habana, 15-16 diciembre 2005 ISBN 959-16-0377-0.

## **Producción científica de la autora sobre el tema de la tesis**

1. Resultados de la técnica de Ivor Lewis en el cáncer de esófago. Rev. Cubana. Cir. 1999; 38(3): 36-9. (Autora).
2. Esofagectomía subtotal de urgencias con sustitución gástrica en el traumatismo esofágico. Rev. Cubana. Cir. 1999; 38 (3):176-9. (Coautora).
3. Impacto de la utilización del Tisuacryl en anastomosis esofágicas. [CD-ROM]. En: Jornada 43 Aniversario de los Estudios Económicos. Facultad de Economía, Habana, 15-16 diciembre 2005 ISBN 959-16-0377-0
4. Efectividad del adhesivo tisular Tisuacryl en el cierre de heridas cutáneas. Rev Cubana Med Gen Integ 2005; 21(1-2). (Coautora).
5. Adhesivos tisulares en Cirugía. Rev Cubana Cir, Dic 2006, vol.45, no.3-4, p.0-0. ISSN 0034-7493.
6. Utilización de Tisuacryl en anastomosis esofágicas. Rev Cubana Cir, Jun 2006, vol.45, no.2, p.0-0. ISSN 0034-7493.
7. Tisuacryl un adhesivo eficaz. Revista Av Méd Cuba 2006; oct-dic: 13(45). (Autora).
8. Aplicaciones quirúrgicas de los adhesivos tisulares. Disponible en: Biblioteca virtual de Infomed. [www.infomed.sld.cu](http://www.infomed.sld.cu). 2005 .

## **Anexo 1**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### *Consentimiento de Participación en el Ensayo Clínico*

#### **Utilización del Tisuacryl en la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas**

##### **Información al Paciente**

Con la presentación de esta información y el Apartado de Declaraciones y Firmas, se le solicita su participación como sujeto de investigación en este Ensayo Clínico. Usted. tiene el derecho de conocer todo lo relacionado con la investigación, de modo de que pueda decidir si acepta o no participar en el estudio.

*Es preciso que comprenda qué ocurrirá si Usted. firma este modelo accediendo a participar en la investigación. La información puede contener palabras que Usted. no entienda. Por favor, pídale al médico (Investigador Responsable) que explique y aclare todas sus interrogantes, pues esa es su responsabilidad.*

##### **A quién llamar en caso de necesidad**

Dr. \_\_\_\_\_,

Investigador Responsable

Dirección y teléfonos:

---

##### **Propósito y concepción general del estudio**

Este ensayo clínico constituye una investigación que pretende determinar la efectividad y seguridad del adhesivo tisular Tisuacryl en el reforzamiento de la sutura en la cirugía de esófago. El producto será aplicado aleatoriamente a la mitad de los pacientes que participan en el ensayo. El resto será tratado con el procedimiento convencional (solo sutura).”

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

## **Características de la enfermedad**

La cirugía de esófago es un tratamiento que se aplica a los pacientes con patologías malignas y benignas de este órgano siempre y cuando estos cumplan con los criterios de operabilidad necesarios para ello.

Se le solicita su participación en este estudio, por ser Usted. portador de esta afección y por cumplir con los criterios de selección necesarios para ello. Si Usted. decide participar, será uno de los 60 pacientes que serán incluidos en el estudio.

## **Características del producto en estudio (Tisuacryl)**

El Tisuacryl es un biomaterial producido en Cuba, que se encuentra registrado por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM), para su uso en heridas cutáneas y de la mucosa oral, lo cual permitió su introducción y actual extensión en el Sistema Nacional de Salud. Su sustancia activa es el 2-cianocrilato de n-butilo (97 - 99%). Esta sustancia tiene la propiedad de endurecer en presencia de los fluidos biológicos y adherirse fuertemente a los tejidos, permitiendo el selle de las heridas recientes.

Hasta el momento, al Tisuacryl se le han realizado todas las evaluaciones preclínicas y clínicas exigidas para su Registro Médico en dos especialidades: para las aplicaciones cutáneas, quirúrgicas y traumatológicas, y para las aplicaciones en Cirugía Bucal y Odontología, se ha evaluado desde el punto de vista químico y microbiológico y se ha estudiado su estabilidad, obteniéndose buenos resultados. En estas aplicaciones se ha demostrado una eficacia mayor del 95 % en cuanto a la cicatrización, estética y hemostasia instantánea de las heridas, así como la mayor aceptación por los pacientes, evitando el retiro de las suturas y otras incomodidades. El producto debe almacenarse por debajo de 5°C, preferiblemente a temperatura de congelación.

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

## **Tratamiento**

El producto en estudio será aplicado sobre la sutura del esófago como capa protectora y de refuerzo de la misma. El paciente será evaluado clínicamente y mediante estudios radiológicos y endoscópicos, a los 10, 15, 25, y a los 90 días.

Usted. podrá recibir además tratamiento antibiótico y antiinflamatorio no esterooidal concomitante según el criterio médico y atendiendo al proceder establecido en la práctica habitual para estos casos.

## **Otros tratamientos empleados en la práctica médica**

Tradicionalmente, la anastomosis del esófago con otros segmentos del tubo digestivo ha sido realizada de forma manual o mecánica, sin la utilización de adhesivos tisulares para reforzar la línea de sutura.

## **Beneficios esperados**

En estudios anteriores este producto ha reportado beneficios tales como la cicatrización total, con la mínima incidencia de dehiscencia y/o infecciones, así como buenos resultados estéticos.

*Entre las ventajas del tratamiento estudiado cabe mencionar la más rápida recuperación de los pacientes.*

Una vez que culmine la investigación, la información obtenida podrá ser utilizada para extender el uso del Tisuacryl en el tratamiento de heridas esofágicas, por lo que podrán beneficiarse otras personas que en el futuro sufran estas afectaciones.

## **Posibles riesgos**

El 2-cianoacrilato de n-butilo, sustancia activa del Tisuacryl, no produce sensibilización cutánea ni irritación de las mucosas en las cantidades empleadas en el estudio (0,15 ml).

Según la experiencia clínica no debe esperarse la manifestación de alguna reacción alérgica.

En caso de presentarse algún evento de tipo alérgico los especialistas actuarán de acuerdo a su naturaleza e intensidad y se tomarán las medidas necesarias

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

## Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas

para la disminución y eliminación de los mismos, que incluyen la administración de antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos, en diferentes dosis según sea la intensidad del evento.

Cualquier manifestación de algún evento Usted. deberá informárselo al especialista cuanto antes.

### **Participación voluntaria e informada**

Su aprobación de participación en el estudio es totalmente voluntaria y no representa compromiso alguno con el médico, ni con el hospital, pues Usted. puede aceptar o no participar en el mismo con garantías de recibir la atención médica adecuada que necesite, en caso de no dar su aprobación. De igual forma puede abandonarla voluntariamente cuando lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en sus cuidados médicos.

Usted. tiene el derecho de tomarse el tiempo que estime conveniente para analizar este documento y su médico de asistencia está en el deber de aclarar cualquier inquietud que Usted. tenga al respecto. Además debe exigir que se le entregue una copia, que conservará y que podrá consultar con tiempo y en su casa, con sus familiares y allegados.

Puede consultar además, la información relacionada con el producto en estudio, de la cual existirá una copia en el archivo del investigador responsable, a quien la puede solicitar.

Su aprobación de participación en el estudio será dada cuando Usted. firme y feche el Apartado de Declaraciones y Firmas, que le será entregado por el médico, del cual también debe conservar copia.

### **Confidencialidad de la información**

La información que resulte de esta investigación, así como lo relacionado con su identidad y datos personales se mantendrán bajo confidencialidad y en caso de que se necesite hacer referencia a estos, se hará a través de un código de identificación que le será asignado desde el momento en que dé su aprobación por escrito. Sin embargo, al firmar este documento, Usted. autoriza a que representantes del centro productor accedan a dicha información cuando lo

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

## Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis esofágicas

necesiten. También los investigadores participantes en el estudio, así como auditores del mismo tendrán acceso a la información.

La información que se derive de este estudio podrá ser utilizada en publicaciones o presentaciones en eventos científicos, refiriéndose a su persona a través de códigos, nunca a través de su nombre.

Si Usted. decide abandonar el estudio, debe aclararle al médico si no quiere que sus resultados sean empleados en la investigación. De no hacerlo, los datos obtenidos hasta ese momento serán utilizados para el estudio.

### **Costos**

Todos los gastos relacionados con el estudio correrán a cargo de los patrocinadores y de las instituciones participantes. Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, ni tendrá que pagar los medicamentos y materiales que serán empleados en la cirugía.

### **Procedimientos legales**

*Previo a la inclusión de los pacientes, el estudio fue sometido al análisis por un Comité de Revisión y Ética, por el Consejo Científico de este hospital y por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, los cuales garantizarán que se cumplan con los requisitos éticos, metodológicos y científicos necesarios para la realización de esta investigación con el objetivo de proteger sus derechos como paciente y como individuo autónomo.*

### **Otros aspectos de relevancia**

Si durante el estudio se producen descubrimientos significativos como por ejemplo la aparición de eventos adversos graves que no se conozcan hasta el momento, Usted. recibirá la información al respecto.

En su Historia Clínica se recogerá que Usted. es un sujeto de investigación.

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis  
esofágicas

**Declaraciones y firmas del paciente**

Yo: \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del paciente)

He leído y comprendido la Hoja de Información que me ha sido entregada.

He podido hacer todas las preguntas que me preocupaban sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando yo lo desee.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He tenido contacto con el Dr. \_\_\_\_\_, el  
cual (Nombres y apellidos del investigador clínico)  
me explicó todos los aspectos relacionados con el ensayo clínico.

Y para expresar libremente mi conformidad de participar en el estudio firmo este  
modelo.

Firma del paciente: \_\_\_\_\_ Fechado por el paciente: |\_|\_|/ |\_|\_|/ |\_|\_|  
(Día/Mes/Año)

Firma del investigador responsable: \_\_\_\_\_

Fechado por el Investigador Responsable: |\_|\_|/ |\_|\_|/ |\_|\_|  
(Día/Mes/Año)

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/ |\_|\_|/ |\_|\_|



Utilización del Tisuacryl para la prevención de fístulas de las anastomosis  
esofágicas

**\*Ver causa de no inclusión detrás.**

Causas de no inclusión:

1. Pacientes adultos que no otorguen su consentimiento de participación por escrito.
2. Pacientes menores de 18 años y mayores de 70 años.
3. Personas con incapacidad mental y trastornos psíquicos severos.
4. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
5. *Pacientes que no cumplan con la evaluación de la capacidad funcional de grado 0 a 2, según criterios de la OMS.*
6. *Pacientes que no cumplan con los criterios de operabilidad.*
7. *Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto.*

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

### Anexo 3

#### Criterios para la clasificación de los EA atendiendo al Grado de Intensidad y Relación de Causalidad

<b>Clasificación del evento adverso según grado de intensidad:</b>
Evento adverso de intensidad <b>LIGERA</b> : El evento puede no interferir de manera significativa con el funcionamiento normal del sujeto, puede ser un evento transitorio o puede ser un evento que no requiera tratamiento.
Evento adverso de intensidad <b>MODERADA</b> : El evento puede producir deterioro del funcionamiento normal del sujeto sin constituir un riesgo para su salud o puede ser un evento que requiera tratamiento y ceda al mismo.
Evento adverso de intensidad <b>MENOS GRAVE</b> : El evento adverso puede producir deterioro significativo del funcionamiento del sujeto o de alguna función o estructura orgánica sin constituir un riesgo para la vida, puede ser un evento de menor significación clínica que se prolongue o se presente en su forma más severa, puede ser un evento que requiera tratamiento y no ceda al mismo o puede ser un evento que implique interrupción temporal del tratamiento.
Evento adverso de intensidad <b>GRAVE</b> : El evento adverso puede conllevar o implicar la muerte o disminución de la expectativa de vida del sujeto, puede ser un evento que conlleve o implique una incapacidad para asumir un patrón normal de vida, puede ser un evento que conlleve a interrupción definitiva del tratamiento o puede ser un evento que requiera de una intervención médica o quirúrgica de urgencia para eliminar o prevenir el deterioro de alguna función o el daño permanente de alguna estructura orgánica. Un evento adverso grave es cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis: <ul style="list-style-type: none"><li>– Produce la muerte del sujeto</li><li>– Amenaza la vida del sujeto: Entendiéndose como <i>Amenaza para la vida</i> cualquier riesgo inmediato de muerte debido a la ocurrencia del evento. No incluye un evento adverso que de ocurrir de una forma más severa pudo haber causado la muerte.</li><li>– Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente.</li><li>– Produce una incapacidad/invalidéz significativa o persistente, entendiéndose como incapacidad cualquier interrupción sustancial de las habilidades para llevar a cabo las funciones vitales.</li><li>– Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.</li></ul>

\* Extraído del algoritmo de la FDA (Turner WM . The Food and Drug Administration Algorithm. DrugInf J 1984:18: 259-266.

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

## Anexo 4

### INCLUSION

Datos de la Institución 1. Hospital: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Datos Generales del paciente

2. Iniciales del paciente: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

3. No. de Inclusión:

|\_|\_|\_|\_|

4. Fecha de Inclusión: |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (Día/Mes/Año)

5. Edad: |\_|\_|\_|\_| Años 1

6. Sexo: Masculino 1 Femenino 2

7. Color de la piel: Blanca 1 Negra 2 Mestiza 3

### Verificación de los Criterios de Selección

Inclusión (Una respuesta negativa, descalifica al individuo para entrar al estudio)	Sí	No
8. Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 70 años, ambas inclusive.	1	2
9. Pacientes adultos que otorguen su consentimiento de participación.	1	2
10. Pacientes de ambos sexos.	1	2
11. Pacientes que cumplan con los criterios de operabilidad.	1	2
12. Pacientes que cumplan con la evaluación de la capacidad funcional de Grado 0 a 2, según criterios de la OMS.		
Exclusión (Una respuesta positiva, descalifica al individuo para entrar al estudio)	Sí	No
13. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto.	1	2
14. Pacientes menores de 18 años y mayores de 70 años.	1	2
15. Personas con incapacidad mental y/o trastornos psíquicos severos.	1	2
16. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.	1	2
17. Pacientes que no cumplan con la evaluación de la capacidad funcional de Grado 0 a 2, según criterios de la OMS.	1	2
18. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.		

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|

## Anexo 5

### EVALUACIÓN INICIAL

Datos de la Institución 1. Hospital: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Datos Generales del paciente

2. Iniciales del paciente: |\_|\_|\_|\_|\_|

3. No. de Inclusión: |\_|\_|\_|\_|

Evaluación clínica inicial del paciente

4. Localización de la lesión: Tercio superior <sub>1</sub> Tercio medio <sub>2</sub> Tercio inferior <sub>3</sub>

5. Diagnóstico pre-operatorio:

5.1 Lesión maligna: sí |\_| <sub>1</sub> no |\_| <sub>2</sub>

5.2 Estadio I sí |\_| <sub>1</sub> II |\_| <sub>2</sub> III |\_| <sub>3</sub> IV |\_| <sub>4</sub>

5.3 Si lesión benigna Tipo: \_\_\_\_\_

6. Estado general de salud: 0 |\_| 1 |\_| 2 |\_|

7. Enfermedades asociadas: Cardiovascular sí |\_| <sub>1</sub> no |\_| <sub>2</sub>

Respiratoria sí |\_| <sub>1</sub> no |\_| <sub>2</sub>

### EVALUACIÓN QUIRÚRGICA

8. Fecha de la cirugía: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| (Día/Mes/Año)

9. Tipo de incisión:

Abdominal y cervical |\_| <sub>1</sub>

Abdominal y torácica der. |\_| <sub>2</sub>

Abdominal y torácica izq. |\_| <sub>3</sub>

10. Órgano sustituto: estómago |\_| <sub>1</sub> colon |\_| <sub>2</sub> yeyuno |\_| <sub>3</sub>

Experiencia del cirujano: \_\_\_\_\_ años

Complicaciones transoperatorias:

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Anexo 6

**EVALUACION DE LA RESPUESTA**

Datos de la Institución 1. Hospital: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Datos Generales del paciente

2. Iniciales del paciente: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| 3. No. de Inclusión: |\_|\_|\_|\_|\_|

Período de evaluación\_ |\_|\_| 1 10 días |\_|\_| 2 15 días |\_|\_| 3 25 días

Asistencia a la consulta:

4. ¿El paciente asistió a consulta? Sí 1 No 2

En caso de respuesta afirmativa señale a continuación:

Fecha de la consulta: |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (Día/Mes/Año)

Respuestas:

5. Evaluación imageneológica realizada: Sí |\_|\_| 1 No |\_|\_| 2

6. Dehiscencia: Sí 1 No 2

7. Fístula: Sí 1 No 2 Tiempo de aparición: \_\_\_\_\_ días

8. ¿Ocurrió algún Evento Adverso? Sí 1 No 2

En caso de ser afirmativa la respuesta llenar el modelo sobre eventos adversos.

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|

## Anexo 7

<b>EVENTOS ADVERSOS</b>
-------------------------

Datos de la Institución

1. Hospital: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Datos Generales del paciente

2. Iniciales del paciente: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

3. No. de Inclusión: |\_|\_|\_|\_|\_|

Datos sobre los eventos adversos

Evento Adverso	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)	Código Grado Intensidad	Código Resultado	Código relación de causalidad
	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _   _ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _

Grado de intensidad
1. Ligera
2. Moderada
3. Menos Grave
4. Grave

Resultado
1. Recuperado
2. Mejorado
3. Persiste
4. Secuelas

Relación de causalidad
1. Producto
2. Técnica quirúrgica

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Tratamiento de los Eventos Adversos

Número del Evento Adverso*	Tratamiento	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
_ _		_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _

**NÚMERO DEL EVENTO ADVERSO: Se colocará el número de la pregunta donde se describió el evento adverso**

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

## Anexo 8

### EVALUACION de seguimiento a los 90 días de aplicado el tratamiento

Datos de la Institución

Datos Generales del paciente

1. Hospital: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

2. Iniciales del paciente: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

3. No. de Inclusión: |\_|\_|\_|\_|\_|

#### Asistencia a la consulta

4. ¿El paciente asistió a consulta?      Sí      1      No      2

En caso de respuesta afirmativa señale a continuación:

Fecha de la consulta: |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (Día/Mes/Año)

#### Examen Clínico:

##### 5. Fístula

Respuesta completa	1	Cierre de la sutura sin aparición de dehiscencia y/o fístula.
Respuesta parcial	2	Cuando la fístula cierra antes de los 25 días.
No respuesta	3	Cuando la fístula no cierra antes de los 25 días.

6. Estenosis anastomótica      Sí      1      No      2

7. Biopsia \_\_\_\_\_

8. ¿Ocurrió algún Evento Adverso?      Sí      1      No      2

Fecha de aparición: |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (Día/Mes/Año)

En caso de ser afirmativa la respuesta llenar el modelo sobre eventos adversos

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

## Anexo 9

### Análisis estadístico de la eficacia

#### Comparación de la eficacia en el grupo experimental y el control

Comparando las proporciones de éxitos entre los grupos experimental (denotado por E) y de control (denotado C) donde se define el éxito como la obtención de respuesta completa o parcial, a partir de los resultados anteriores se contrastan las hipótesis:

$$H_0: \pi_E \leq \pi_C$$

$$H_1: \pi_E > \pi_C$$

Siendo el estadístico de prueba la diferencia entre proporciones muestrales, o sea,

$$\hat{p}_E - \hat{p}_C$$

siendo  $\hat{p}_E$  : proporción de éxitos en el grupo experimental

$\hat{p}_C$  : proporción de éxitos en el grupo control.

Al estandarizar la diferencia de proporciones, bajo la hipótesis de nulidad, se obtiene la expresión de la variable Z dada por:

$$Z = \frac{\hat{p}_E - \hat{p}_C}{\sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}} \quad \text{siendo } P = \frac{n_E \hat{p}_E + n_C \hat{p}_C}{n_E + n_C}$$

el cual permitirá establecer la regla de decisión: "Rechazar la hipótesis de nulidad siempre que el p-valor asociado a la variable Z sea menor que el valor prefijado para el nivel de significación, denotado por  $\alpha$ ", que se ha considerado en todo el análisis estadístico como 0,05.

#### Estadística de Grupo para la Eficacia

GRUPO	N	Media	Desviación estándar	Error estándar medio
Experimental	27	0,93	0,26	5,136E-02
Control	25	0,64	0,48	9,798E-02

Siendo  $n_A$  y  $n_B$  los tamaños de las muestras correspondientes a ambas poblaciones, se observa que la proporción muestral para la muestra del grupo experimental es 0,93 y la proporción del grupo de control es de 0,64. El resultado de la comparación de proporciones poblacionales es el siguiente:

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

### Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para igualdad de varianzas		Prueba t para igualdad de medias				
	F	p	T	Grados de libertad	p	Diferencia de medias	Diferencia del error estándar
Igualdad de varianzas asumida	37,862	0,000	2,640	50	0,011	0,2859	0,1082
Igualdad de varianzas no asumida			2,585	36,461	0,014	0,2859	0,1106

Este procedimiento lleva a la conclusión de rechazar  $H_0$  ya que la probabilidad es de 0,014 que es inferior al valor 0,05. Luego la proporción de éxitos en la población del grupo experimental es significativamente superior a la proporción de éxitos en la población del grupo de control.

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha (día/mes/año) /  
|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|