

Los cianocrilatos en la práctica médica. Cyanocrylates in medical practice.

Elier Morales Moreira(1), Manuel de Jesús Días Hernández(2), Delvis Granados Hernández(3), Gisela Sardiñas(4).

Resumen

Se realizó un estudio sobre la aplicación de los ésteres de cianocrilato en la práctica médica. Se determinó que estos productos han evolucionado desde su descubrimiento hasta nuestros días, lográndose formas químicas más seguras con excelentes propiedades, que justifican su amplia difusión en las diversas ramas de la medicina. Han sido utilizados como terapia alternativa con alentadores resultados en cirugía, oftalmología, pediatría y estomatología. En Cuba se desarrolló un adhesivo tisular que tiene la propiedad de adherirse a los tejidos vivos y puede cerrar heridas recientes llamado Tisuacryl, al cual se le han realizado pruebas de seguridad para su aplicación. Se concluyó que en el mundo no existen grandes estudios que incluyan un número significativo de pacientes.

Palabras clave: CIANOCRILATOS, ÉSTERES CIANOCRÍLICOS, ADHESIVO TISULAR, TISUACRYL.

1. Especialista de Primer Grado en Cirugía Máxilo Facial. Profesor Instructor.
2. Especialista de Segundo Grado en Cirugía Máxilo Facial. Profesor Instructor.
3. Especialista de Primer Grado en Farmacología. Profesor Instructor.
4. Especialista de Primer Grado en Otorrinolaringología. Profesor Instructor.

Introducción

Las heridas constituyen lesiones abiertas caracterizadas por una pérdida de la integridad o continuidad establecida en la piel o mucosas que se producen cuando un objeto o cuerpo físico con fuerza supera la resistencia mecánica de aquellos tejidos sobre los cuales actúa. 1

Una vez producidas, se desencadena de forma inmediata y espontánea una cascada de procesos biológicos destinados a formar el tejido reparador que ocupará el espacio de la lesión y unirá sus bordes de forma estable y definitiva. En cualquier herida este tejido reparador es de carácter conectivo-vascular y el resultado final será una cicatriz más o menos evidente.2,3

La cicatrización que sufre la herida puede clasificarse en tres tipos: por primera, segunda o tercera intención, pero en esencia es un fenómeno local caracterizado por una intensa actividad biológica donde intervienen mediadores químicos y numerosas moléculas mensajeras llamadas también hormonas de la herida. 4,5

Todo este complejo fenómeno biológico puede verse afectado por varios factores externos e internos que producen efectos indeseables al final del proceso de cicatrización. 1,5,6

Tradicionalmente, la sutura ha sido el método clásico para el afrontamiento de los bordes de la herida con vistas a favorecer la rápida cicatrización de los tejidos. Sin embargo, actualmente, en el mundo se utilizan adhesivos tisulares basados en ésteres cianocrílicos como una técnica alternativa a la sutura en el tratamiento de las heridas, tanto traumáticas como quirúrgicas.

Es por ello que el objetivo de este trabajo es mostrar la utilidad de los cianocrilatos en el amplio campo de la medicina y los buenos resultados obtenidos con estos productos.

Desarrollo

La utilización de los adhesivos de cianocrilato se ha ido incrementando paulatinamente a partir de su descubrimiento en la década de los años 50. Los primeros utilizados fueron los de etilo, metilo y posteriormente los de iso-butilo. Sin embargo, aunque estos productos tienen un buen comportamiento en cuanto al sellado de heridas, ellos se degradan rápidamente ocasionando citotóxicos significativos.7,8

Posteriormente fueron desarrollados otros con cadenas alquílicas más largas (n-butilo, n-octilo). Se ha demostrado que estos derivados son menos tóxicos y no tienen un potencial cancerígeno apreciable, específicamente los de n-butilo y n-octilo. Estos adhesivos son especialmente inertes cuando se secan, son bacteriostáticos y pueden ser aplicados sin provocar dolor. La degradación de estos derivados en aplicaciones subcutáneas es más lenta, por lo que el organismo puede eliminar los productos de degradación sin que se afecte el tejido circundante.⁹

Por sus características adhesivas los cianocrilatos impiden el intercambio del medio interno con el externo, evitando así la infección de la herida tratada; además se ha demostrado que estos productos presentan efecto antimicrobiano contra gérmenes Gram-positivos, tanto en experiencias in Vitro como in vivo.¹⁰⁻¹²

Un estudio realizado en el departamento de emergencias del hospital pediátrico de Ottawa en Canadá, demostró que la utilización del adhesivo 2-cianocrilato de n-butilo en la reparación de laceraciones faciales pediátricas es la opción preferida por la mayoría de los padres, además de ser más eficiente desde el punto de vista de la utilización de los recursos económicos. Para ello se tomó 3 \$ como el costo de una aplicación del adhesivo Histoacryl, el cual se oferta en ampollitas reutilizables de 0,5 ml, a un precio de más de 30\$ la unidad.¹³

Los adhesivos de cianocrilatos han sido utilizados como sellantes y hemostáticos de órganos cortados, para la anastomosis sin sutura en el trato digestivo y vascular, en el reforzamiento de aneurismas intracraneales y reposicionamiento de fracturas, como epitelio artificial de la córnea, como apósito periodontal en la cirugía bucal, entre otras aplicaciones. ^{7,8} No obstante de todas las aplicaciones mencionadas, es en el tratamiento de heridas cutáneas donde los adhesivos de cianocrilato han tenido una utilización realmente extensa, muy especialmente en pediatría.¹⁴⁻²³

Estudios clínicos controlados en pacientes con laceraciones limpias menores de 4 cm, demostraron que tanto la eficacia, como los resultados estéticos del uso de los adhesivos tisulares y la sutura son similares. No se encontraron diferencias significativas en la infección o la dehiscencia entre los dos tratamientos y el uso de los adhesivos resultó más ventajoso por ser más rápido y menos doloroso para el tratamiento de heridas traumáticas.^{20,24}

Los reportes de utilización de los adhesivos en la práctica estomatológica son realmente escasos y muchas veces constituyen reportes de casos y no de ensayos clínicos en los que se tratan un número considerable de pacientes.^{9,23,25-32}

A partir del desarrollo alcanzado por los adhesivos tisulares se realizaron grandes estudios para avalar la utilización de estos productos en estomatología; han sido utilizados como:

- Sellantes dentales.
- En la elaboración de materiales de restauración.
- Relleno de canales radiculares.
- Protectores de la pulpa dental.
- Apósito periodontal en cirugía gingival.
- En el tratamiento de lesiones aftosas recurrentes.
- En la colocación de brackets de ortodoncia.
- Como barnices temporales en coronas y puentes fijos.
- En el recubrimiento de alveolos post extracción dentaria. ²⁶⁻³²
- El Histoacryl (adhesivo tisular a partir del cianocrilato de n-butilo), producto alemán que ha tenido múltiples aplicaciones dentro de las que podemos citar:
- Enfermos de cáncer.
- Para la embolización por catéter.
- Varices hemorrágicas del esófago, estómago y duodeno.
- En el sellado de fístulas bilio-hepato-cutáneas por vía endoscópica.
- Hemostasia de sangramientos gastrointestinales.
- Cierre de fístulas en el esófago.
- Sangramientos difíciles de detener en duodeno.
- En pacientes en estado crítico.
- En hernias abdominales e hinguinales.

- Para fijar mallas de polipropileno por vía laparoscópica.
- En cirugía cardiovascular.
- En el reemplazo de discos intervertebrales.
- Para fijar huesos planos después de craneostomías.
- En la membrana timpánica.
- En rinoplastias.
- En enfermedades de la córnea, en el ojo seco asociado a la artritis reumatoide, ulceraciones de la córnea debido a atrofia post herpética y ulcera de Moren.
- En quemaduras.
- Como cierre de heridas post quirúrgicas por cesáreas, hidrocele.

En las manos para cerrar incisiones con buenos resultados.33-44

Otros autores han demostrado la efectividad de los cianocrilatos para los traumatismos producidos en competencias deportivas. 45

También en nuestro país, específicamente en el Centro de Biomateriales de La Universidad de La Habana se desarrolló un adhesivo tisular basado en cianocrilato de n-butilo, denominado Tisuacryl que tiene la propiedad de adherirse al tejido vivo y permite sellar heridas recientes. A este producto se le han realizado todas las evaluaciones preclínicas y clínicas exigidas para su Registro Médico otorgado por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos(CCEEM) del Ministerio de Salud Pública de Cuba en dos especialidades; para las aplicaciones cutáneas, quirúrgicas y traumatológicas, y para las aplicaciones de cirugía bucal y odontología.

Los ensayos preclínicos realizados fueron de citotoxicidad, genotoxicidad, irritación, inmunotoxicidad, y toxicidad sistémica. Como recomendación se realizaron además los ensayos de histotoxicidad para las posibles aplicaciones en órganos internos. De forma general no se observó respuesta irritante, reacción eritematosa, ni edema por lo que el producto no produce sensibilización cutánea ni irritación de la mucosa bucal; se observaron pocos cambios histológicos con la presencia de una débil reacción inflamatoria inicial que continúa con una respuesta reparativa y posterior eliminación del material; y no se observó actividad genotóxica ni signos clínicos que evidenciaran la toxicidad del producto.

Abstract

An study about the use of esters of cyanocrylates in medical practice was done. It was determined that this products have evolved since their discovery up to the present achieving more secure clinical forms with excellent properties that justify their broad use in different fields of medicine .they have been use as alternative therapy with encouraging results in surgery, ophthalmology, pediatrics and dentistry. In Cuba a tissue adhesive was developed that has the property to adhere to live tissues and can close recent wounds called Tisuacryl to which security test for its use have been done. It was concluded that are not important studies that include a significant number of patients.

Conclusiones

Se ha incrementado el uso de los adhesivos tisulares con el desarrollo de productos más efectivos y con escasos efectos indeseables o riesgos durante su uso.

Por las características adhesivas y propiedades antimicrobianas de los cianocrilatos han sido utilizados con excelentes resultados en laceraciones y heridas faciales.

Los ésteres de cianocrilato tienen importantes propiedades que garantizan su amplia aplicación en la medicina.

El uso de estos productos en estomatología es realmente novedoso y extenso, además es inocuo en la mucosa bucal.

No existen grandes investigaciones en el mundo que incluyan numerosos pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Méndez Martín J. Contusiones y heridas. Proceso de cicatrización. En: Tames Escobar S, Martínez Ramos C. Cirugía. Fisiopatología general. Aspectos básicos manejo del paciente quirúrgico. Editorial Médica Panamericana; 1997.p. 109-123.

2. Cherry GW, Hughes MA, Kingsnorth AN, Arnold FW. Wound healing. En: Morris PJ, Malt RA. Textbook of surgery. New York: Oxford University Press ;1994.p. 3-23.
3. Cohen IK, Diegelmann RF, Crossland MC. Cuidado y cicatrización de las heridas. En: Schwrtz SI, Shines GT, Specer FC. Principios de cirugía. México: Interamericana McGraw-Hill; 1995.p.287-312.
4. Sterns EE. Cicatrización de las heridas. En: Balderrama F, Gutiérrez Samperio C. Diagnóstico clínico en cirugía. Mexico: El Manual Moderno; 1991.p. 4 –13.
5. David H. Principios de cirugía. En: Kruger G. Cirugía Buco-Máxilo-Facial. México: Editorial Médica Panamericana ; 1986.p.13.
6. Modden JW, Arem AJ. Cicatrización de heridas. En: Sabiston DC. Tratado de Patología quirúrgica. México: Interamericana McGraw-Hill; 1995.p.187-202.
7. Toriumi DM, Raslam WF, Friedman M, Tardy E. Histotoxicity of Cyanoacrylate Tissue Adhesives : A comparative Study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990 ;116: 546-561.
8. Trott AT. Cyanoacrylate Tissue Adhesive. An Advance in Wound Care. JAMA 1997; 227: 1559-60.
9. Herod EL. Cyanoacrylates in dentistry: A review of the literature. Journal of Canadian dental Association 1990 ;56: 331-336.
10. 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.
11. Matthews SCW. Tissue bonding : the bacteriological properties of a commercially-available cyanoacrylate adhesive. British Journal of Biomedical Science 1993; 50:17-20.
12. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA, Moir PJ. N-2-butylcyanoacrylate: Risk of Bacterial Contamination with an Appraisal of its antimicrobial effects. J Emerg Med 1995;1314: 581-585.
13. Bruns TB, Simon HK, McLario DJ. Laceration Repair Using a Tissue Adhesive in Children's Emergency Department Pediatric. Pediatric Emergency Care 1996;98:673-675.
14. Osmond MH. Pediatric wound management: The role of tissue adhesives. Pediatric Emergency Care 1999;15(2):137-140.
15. Applebaum JS, Zalut T, Applebaum D. The Use of Tissue Adhesion for Traumatic Laceration. Repair in the Emergency Department. Ann Emergency Medicine 1993;22: 1190-1192.
16. Bruns TB, Simon HK, McLario DJ. Laceration Repair Using a Tissue Adhesive in Children's Emergency Department Pediatric. Pediatric Emergency Care 1996;98:673-675.
17. Elmasane FN, Matbouli SA, Zuberi MS .Use of Tissue Adhesive in the Closure of Small Incisions and lacerations. J Pediatric Surg 1995; 30: 837-838.
18. Mizrahi S, Bickel A, Ben Layish E. Use of Tissue Adhesives in the Repair of lacerations in children. J Pediatr Surg 1988; 23: 312-313.
19. Osmond MH, Quinn JV, Sutcliffe T, Jarmuske M, Klassen TP, Randomized a clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the management of selected pediatric facial lacerations. Acad Emerg Med 1999; 6: 19-31, 171-77.
20. Quinn JV, Drzewiecki A, Li MM, Stiell IG, Sutcliffe T, Elmslie TJ, et.al. Randomized a controlled trial comparing a tissue adhesive with suturing in the repair of pediatric lacerations. Annals of Emergency Medicine 1993;22:1130-1135.
21. Wang MY, Levi ML, Mittler MA, Liu CY, Johnston S, Mc Comb JG. A prospective analysis of use of cyanoacrylate tissue adhesive for wound closure in pediatric neurosurgery. Pediatr Neurosurg 1999; 30(4):186-188.
22. Amiel GE, Sukhotnik I, Kwar B, Siplovich L. Use of n-butyl-cyanoacrylate in elective surgical incision-long term outcomes. J Am Coll Surg 1999 ; 189(1):21-25.
23. Saxema AK, Willital GH. Octylcyanocrylate tissue adhesive in repair of pediatric extremity laceration. Am Surg 1999; 65(5): 470-172.
24. Osmond MH, Klassen TP. Economic Evaluation Comparing a Tissue Adhesive with Suturing in the Repair of Pediatric Facial Lacerations. J Pediatr 1995; 126: 892-895.
25. Quinn JV, Wells G, Sutcliffe T, Jarmuske M, Maw J, Stiell I, et.al. Randomized A Trial Comparing Octylcyanocrylate Tissue Adhesive and Sutures in the Management of Lacerations. JAMA 1997: 1527-1530.
26. Pérez M, Fernandez I, Marquez D, Guerra RM. Use of n-butyl Cyanoacrylates in oral surgery. Biological and clinical evaluation. J Com Dent Assoc 2000 ;24 (3): 241-243.

27. Grisdale J. The use of cyanoacrylate in periodontal therapy. *J Com Dent Assoc* 1998; 64:632.
28. Liebenberg WH. Dental dam match: an effective intraoral repair technique using cyanoacrylate. *Compend Contin Educ Dent* 1998; 19(10):1028-1032.
29. Kucher MJ, Ludlow JV, Samuelson AD, Campbell T, Pusek SN. Evaluation of a bioadhesive device for the management of aphthous ulcers. *Am Dent Assoc* 2001; 132(3):368-376.
30. Kucher MJ, Ludlow JV, Samuelson AD. Intraoral digital imaging documenting recurrent aphthous ulcer healing in 2-cyanoacrylateVs sham-treated lesions. *Oral Sug, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endodon* 2000; 89(4):425-431.
31. Al-Munajed MK, Gordon PH, McCabe JF. The use of cyanoacrylate adhesive for bonding orthodontics brackets: an ex-vivo study. *J orthodod* 2000; 27(3): 265-270.
32. Brochers L, Tavassol F, Tschernistschek H. Surface quality achieved by polishing and by varnishing of temporary crown and fixed partial denture resins. *J Prost Dent* 1999; 82(5): 550-556.
33. Ushakov AL, Bozhukov DA, Uzakova TM. The use of cyanoacrylate based composite material in operation on the alveolar processes of the jaws. *Stomatologia(Mosk)* 2000; 79(1):1719.
34. Zaki I, Scerri L. Split skin graftin on severally damage skin: A technique using absorbable tissue adhesive. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 1999; 20(12): 827-829.
35. Huang YH, Yeh GH, Chen CS, Chang CY, Wu SK, Poon HC, et. al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by n-butyl-2-cyanoacrylate injection; long term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000; 52:160-167.
36. Pollac JS, White RI. The use of cyanoacrylate adhesive in peripheral embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(8):907-913.
37. Gonzales E, Orta J, Quero C, Niemskik J, Galera R, Onay D, et. al. Ethyl-2-cyanoacrylate fixation of the craneal bone flap alters craniotomy. *J Surg Neurol* 2000; 53(3)288-289.
38. England RG, Roberts AC, Raines CH. Does indermil glue improve success rates in myringoplastic? Interim analysis of a prospective trial. *J Laringol otolaryngol* 2000; 121(2):91-93.
39. Gallemore RP, Green J, Shorr N, Goldberg RA. Use of isobutyl cyanoacrylate tissue adhesive to stabilize mucous of membrane graft in total socket reconstruction. *Ophtal Plast Reconst Surg* 1999; 15(3): 210-212.
40. Puri P. Tissue glue aided lid repositioning in temporary management of involution ectropion. *Eur J Ophtalmol* 2001; 11(3):211-4.
41. Gorozpe CJI, Gonzalez VJ, Santoyo HS, Castañeda VJ. Closure of the skin with cyanoacrylate in cesarean section. *Obstet mex* 1999;67: 491-496.
42. Steiner Z, Mogilner J. Histoacryl Vs Derma bond cyanoacrylate glue for closing small operative wounds. *Harefuah* 2000; 139(11): 409-411.
43. Canonico S, Campiello S, Santoniello A, Canonico R, Ciarleglio FA, Russo G. Sutureles skin closure in varicose vein surgery: preliminary result. *Dermatol Surg* 2000; 27(3) 306-308.
44. Ozturan O, Miman MC, Aktas D, Oncel S. Butylcyanoacrylate tissue adhesive for columellar incision closure. *J Laryngol Otolaryngol* 2001 Jul; 115(7):535-540.
45. 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. *Hand Surg* 2001; 26(3):264-265.