

Cianoacrilato: hemostático en trauma hepático. Estudio experimental en modelo animal

Cyanoacrylate: hemostatic in hepatic trauma. Experimental study in an animal model

Dr. David Rojas-Rueda, Dr. Alejandro Dimitri Hernández-García, Dr. Ricardo Alberto Sánchez-Obregón

Resumen

Objetivo: Conocer si el cianoacrilato es útil como agente hemostático para el manejo de lesiones hepáticas originadas por trauma.

Sede: Servicio de Cirugía Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato.

Diseño: Estudio experimental, longitudinal, prospectivo en un modelo animal.

Análisis estadístico: Análisis univariado.

Material y métodos: Se realizó un estudio utilizando 10 perros, sometidos a laparotomía durante la cual se realizan dos lesiones hepáticas con bisturí, de diferente profundidad. Se empleó etil-cianoacrilato en los sitios de lesión para favorecer la hemostasia y el afrontamiento. Se realizó una segunda laparotomía una semana después del primer evento para toma de biopsia y evaluación macroscópica de la lesión.

Resultados: Se logró la hemostasia en todos los animales de experimentación y en ambas lesiones. Un animal de experimentación falleció por causas distintas a la cirugía. El afrontamiento de las heridas también se observó de forma satisfactoria en todos los animales. Dos animales formaron adherencias pero sólo una en el sitio de la lesión. No hubo casos de infección. El estudio histopatológico no mostró evidencia microscópica del adhesivo 7 días después de su aplicación.

Conclusión: El etil-cianoacrilato es un adhesivo tisular efectivo para favorecer la hemostasia y afrontar el parénquima hepático en lesiones penetrantes de hígado en el modelo animal. Es bien tolerado, eficaz, de fácil aplicación y bajo costo.

Abstract

Objective: To establish the feasibility and efficacy of cyanoacrylate as a hemostatic agent in traumatic hepatic lesions.

Setting: Department of Experimental Surgery, School of Medicine, University of Guanajuato.

Design: Experimental, longitudinal, prospective study in an animal model.

Statistical analysis: Univariate analysis.

Material and methods: We performed a laparotomy in 10 dogs and performed two differently deep lesions using a surgical blade. We employed cyanoacrylate in the lesions sites to achieve hemostasis and tissue bonding. A second laparotomy was performed one week later for macroscopic evaluation and for biopsy sampling of the lesions.

Results: Hemostasis was obtained in all experimental animals and each of the lesions. One animal died due to causes unrelated to the surgery. Bonding of the tissue borders was also satisfactory in all lesions. Two animals formed adherences but only one at the lesion site. There were no cases of infection. The histopathological study revealed no microscopic evidence of the adhesive 7 days after its use.

Conclusions: Ethyl cyanoacrylate is an effective tissue adhesive useful to promote hemostasis and sealing of the hepatic parenchyma in penetrating trauma in the animal model. It is a well-tolerated, effective, easily applied and low cost agent.

Palabras clave: Cianoacrilato, hemostasia, hígado, trauma.

Cir Gen 2010;32:170-174

Key words: Cyanoacrylates, hemostasis, liver, trauma.

Cir Gen 2010;32:170-174

Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) León, Guanajuato y Servicio de Cirugía Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato.

Recibido para publicación: 30 junio 2010

Aceptado para publicación: 19 agosto 2010

Correspondencia: Dr. David Rojas-Rueda

Avenida Dr. Aiguader Núm. 88, Parc Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, CREAL, Cataluña, España, 08003, Tel. (+52-34) 93 316 0000, Cel. (+52-34) 648 522 872, Fax (+52-34) 933160019, E-mail: drojas@creal.cat

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

Introducción

El hígado, junto con el bazo, es uno de los órganos que más comúnmente se lesionan durante un trauma contuso o penetrante en el abdomen, y representa hasta el 5% de las admisiones hospitalarias por estas causas. A pesar de su localización, relativamente protegida, dado su tamaño, es el órgano que más frecuentemente resulta lesionado por traumatismo, ya sea abdominal o torácico.¹ Cuando un traumatismo afecta al hígado, es muy probable que ocurran lesiones en órganos a otros niveles (fracturas costales, hemotórax, lesión diafragmática, etc.), lo que aumenta la morbilidad y la inestabilidad hemodinámica ya existente en estos pacientes. Por lo anterior, para lograr un impacto positivo en el tratamiento de lesiones traumáticas hepáticas, la hemostasia constituye un punto fundamental.²

La hemostasia en cirugía hepática y, en especial, en cirugía de trauma debe ser segura, rápida, práctica y eficaz.³ Las lesiones pequeñas pueden producir hemorragias constantes e intensas. La lesión producida al suturar el parénquima hepático puede ocasionar mayor lesión y sangrado del mismo tejido, y requiere una técnica quirúrgica muy precisa.⁴

Los adhesivos tisulares han surgido como opciones terapéuticas para favorecer la hemostasia en distintos tejidos. Existe mucha experiencia con su uso en las áreas de cirugía plástica y maxilofacial con excelentes resultados, mostrando que el tiempo de tratamiento, por su fácil aplicación, se reduce, es más cómodo para el paciente, y no interfiere con la cicatrización.⁵ Se ha utilizado también en cierre de heridas quirúrgicas, control endoscópico para sangrado variceal, tratamiento de aneurismas y anomalías vasculares, reparación de nervios periféricos y perforaciones de córnea.⁶ En todos estos casos los adhesivos tisulares, como el cianoacrilato, han tenido muy buena eficacia como agentes terapéuticos. Recientemente, en cirugía general se ha sugerido su uso para realizar cierre de enterotomías o anastomosis intestinales.⁷

Pocos investigadores han realizado estudios sobre aplicaciones terapéuticas en órganos sólidos con fines hemostáticos.⁴ El cianoacrilato es un adhesivo resultado de la condensación de cianoacetato y formaldehído, en presencia de calor. El cianoacrilato es un monómero que es purificado removiendo los productos tóxicos de su síntesis.⁵ El resultado es un monómero plástico de baja densidad, biocompatible y estable. Al ponerse en contacto con sustancias aniónicas como la sangre, se polimeriza en largas cadenas, formando una capa sólida que une las heridas y crea hemostasia.⁵ Dentro de la familia de adhesivos tisulares del cianoacrilato existen cuatro tipos de adhesivos, dos de cadena corta (metil-2-cianoacrilato y etil-2-cianoacrilato) que crean uniones más fuertes y dos de cadena larga (2-butil-cianoacrilato y 2-octil-cianoacrilato) que se consideran más estables. El cianoacrilato también tiene propiedades bacteriostáticas.⁶

Dada su fácil aplicación, la reducción de los tiempos quirúrgicos, su biocompatibilidad, su efecto hemostático y bacteriostático, decidimos realizar este estudio con el objetivo de conocer si el cianoacrilato es útil como agente hemostático para el manejo de lesiones hepáticas originadas por trauma.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y descriptivo. Éste se hizo de acuerdo con un muestreo de conveniencia, en 10 perros adultos vivos, sendos sexos, raza híbrida, peso entre 12 y 18 kg, edad de 2 a 5 años, de aspecto saludable y sometidos a desparasitación y vacunación. El tamaño de la muestra fue pequeño dada la dificultad para recolectar animales de experimentación. El adhesivo utilizado en este trabajo, etil-cianoacrilato, marca K-1 (Industrias Kola Loka), presentación individual de 2 g, fue adquirido por los autores mediante recursos propios. Las suturas, fármacos, material de curación y alimento utilizado durante este estudio fueron donados por el Servicio de Cirugía Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato. El etil-cianoacrilato fue sometido a esterilización por gas (con óxido de etileno).

Se sometió el protocolo de investigación a la aprobación del Comité de Ética del Hospital Regional ISSSTE-León. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los lineamientos descritos en la NOM-062-ZOO-1999, que incluye las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Se solicitó y obtuvo la autorización del bioterio y Departamento de Cirugía Experimental, dependientes de la Universidad de Guanajuato, para realizar este estudio.

El estudio se inició con un periodo de 15 días de observación en cautiverio. Con ayuno preoperatorio de 12 horas se realizó a cada animal una laparotomía exploradora bajo anestesia general, con resguardo de la vía aérea y monitorización de signos vitales. Se procedió a la exposición del hígado, al que se le realizaron dos incisiones con bisturí, la primera (lesión 1) de 3 cm de longitud y 1 cm de profundidad y la segunda (lesión 2) de 3 cm de longitud y 4 de profundidad, grado II y III, respectivamente, de la escala de lesión hepática (American Association for the Surgery of Trauma), a una distancia entre ellas de 4 a 6 cm, todas localizadas en sitios correspondientes a los segmentos de Couinaud V y VI en el ser humano. Se realizó compresión manual de las heridas para control hemostático (en ningún caso se requirió maniobra de Pringle), tras lo cual se afrontaron los bordes de la incisión digitalmente, aplicando el cianoacrilato en sus bordes (en la lesión 1 se aplicaron 2 gotas de cianoacrilato y en la lesión 2 se aplicaron 4 gotas), manteniendo el afrontamiento digital durante 1 minuto, al término del cual se apreció adherencia de los bordes quirúrgicos, sin sangrado activo. Se inspeccionó durante 10 minutos que no existiera fuga de material hemático y, en caso de existir, poder controlar la hemostasia con otra aplicación del adhesivo, lo cual no fue necesario. Una vez descartada la presencia de sangrado se procedió al cierre de la pared abdominal y finalizó el procedimiento quirúrgico. Todos los perros se mantuvieron en ayuno postoperatorio por 24 horas. Se inició dieta, consistente en croquetas comerciales reblandecidas con agua y líquidos a libre demanda. Se monitorizó diariamente a cada uno de los animales de experimentación en busca de signos de infección o sangrado. Después de 1 semana

cada animal fue sometido a una segunda laparotomía, para exploración y toma de biopsias de los sitios de lesión 1 y 2, con un margen perilesional de 2 cm. En este mismo acto quirúrgico se sacrificó a cada animal mediante sobredosis de anestesia. Las biopsias fueron fijadas en formol al 10% de forma individual, se rotularon para identificación y se enviaron al Servicio de Patología del Hospital Regional ISSSTE-León para su estudio histopatológico, mediante tinción de hematoxilina-eosina, tinción de Masson y análisis en microscopio óptico. Se valoraron distintas variables dependientes: 1) hemostasia en la primera laparotomía (sí/no), 2) afrontamiento en la segunda laparotomía (sí/no), 3) presencia de adherencias durante la segunda laparotomía (sí/no), 4) infección en los sitios de lesión (sí/no) y 5) presencia microscópica del adhesivo durante la segunda laparotomía.

Se realizó análisis descriptivo univariado de los resultados mediante el software STATA 8.0.

Resultados

Se incluyeron 10 animales de experimentación, los cuales se sometieron a dos eventos quirúrgicos con una semana de diferencia. En los resultados se excluyó un animal que falleció a los 4 días del postoperatorio, sometido a laparotomía *post mortem*, sin encontrarse alteraciones abdominales que pudieran sugerir causa de muerte asociada con la intervención quirúrgica anterior o aplicación del hemostático, y observándose inicio de proceso cicatrizal en el sitio de lesión y ausencia de restos hemáticos en la cavidad. En los restantes nueve animales no se identificaron complicaciones postquirúrgicas.

Se examinaron de forma individual 20 muestras de tejido, dos por cada animal, una por cada lesión, incluyendo las del animal de experimentación que falleció.

Para verificar la obtención de hemostasia al término del primer evento, durante la segunda laparotomía se buscó de manera intencionada la presencia de hemoperitoneo, sin encontrar tampoco evidencia de hematomas subcapsulares en los sitios de lesión 1 y 2, que indica-

ran persistencia de sangrado al término de la primera intervención.

El afrontamiento también se consiguió en todos los casos y fue confirmado en la segunda laparotomía, no existiendo datos de dehiscencia.

Se identificaron dos animales que desarrollaron adherencias, uno en el sitio de la lesión 1 y otro en un sitio ajeno a la misma.

No se identificaron signos de infección en los sitios de lesión. A nivel histopatológico no se encontró evidencia microscópica del adhesivo a nivel hepático en ninguna de las muestras de las lesiones (exceptuando las del animal que falleció a los 4 días de la cirugía), el tejido afrontado presentó tejido cicatrizal con infiltrado de fibroblastos, macrófagos y vasos sanguíneos de neoformación (**Cuadro I**).

Discusión

El hígado es uno de los órganos que más comúnmente se ve afectado en un trauma penetrante de abdomen o durante una intervención quirúrgica. Las lesiones hepáticas por trauma penetrante pueden presentar una pérdida sanguínea de consideración, y su tratamiento amerita medidas terapéuticas eficaces, que no requieran de un tiempo quirúrgico prolongado, en especial, cuando estos pacientes se encuentran en un estado hemodinámico poco favorable. Las técnicas de sutura del parénquima hepático son el manejo más frecuentemente empleado para favorecer la hemostasia de estas lesiones, pero la sutura puede llegar a desgarrar el parénquima y producir mayor lesión a estructuras vasculares o conductos biliares (con el resultado de hematomas o hemobilia) o no permitir una hemostasia adecuada.

La oferta de diferentes productos que favorecen la hemostasia ha abierto nuevas opciones de tratamiento para los pacientes que sufren trauma abdominal y, en especial, las lesiones de órganos sólidos como el hígado, pero en pocos casos se han utilizado los adhesivos tisulares para este fin. El uso de adhesivos tisulares en

Cuadro I.
Variables por profundidad de herida.

Sujeto	Hemostasia		Afrontamiento		Adherencias		Infección		Evidencia microscópica del adhesivo	
	1 cm*	4 cm*	1 cm*	4 cm*	1 cm*	4 cm*	1 cm*	4 cm*	1 cm*	4 cm*
1	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
5	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
6	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No
7	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
8 ^a	Sí	Sí	Sí ^a	Sí ^a	No ^a	No ^a	No ^a	No ^a	No ^a	No ^a
9	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
10	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí

* La profundidad en cm de cada lesión; ^a Variable que se obtuvo *post mortem* 4 días después de primera laparotomía.

el parénquima hepático se presenta como una terapéutica eficaz, rápida y sencilla para el manejo del trauma abdominal leve.

Estas características se han demostrado en otros tejidos, en donde la mínima incidencia de dehiscencia e infecciones, asociado a su bajo costo y fácil aplicación, convierten al cianoacrilato en una excelente apuesta para el manejo de las lesiones penetrantes en el hígado.⁸ El poder hemostático del cianoacrilato también se ha demostrado en distintos estudios.⁸⁻¹¹ Se ha comparado también la resistencia de los adhesivos tisulares frente a las suturas, siendo su resistencia muy similar, después de 5 a 7 días de su aplicación.⁴

Nuestro estudio muestra la eficacia que tiene el cianoacrilato para favorecer la hemostasia y producir el afrontamiento del tejido hepático. En todos los animales de experimentación se observó un efecto hemostático satisfactorio, y buen afrontamiento del tejido. Se decidió incluir en el análisis univariado al animal de experimentación que falleció por causas distintas a la cirugía realizada. En el resto de los animales de experimentación durante la segunda laparotomía se tomó la biopsia de las lesiones, en donde fue notoria la resistencia y cicatrización del sitio de lesión. Además el cianoacrilato se presentó como un material que rápidamente desaparece del sitio de aplicación, al no encontrarse restos macroscópicamente del cianoacrilato en las biopsias 7 días después de su aplicación, corroborado mediante estudios histopatológicos de las lesiones. Hemos podido observar también que la reacción inflamatoria que se produce en el tejido es mínima, y que la formación de adherencias no se presenta con gran frecuencia. En un solo caso se presentó una adherencia en el sitio de lesión 1, y en otro animal se encontró en un asa de intestino delgado, que se relaciona más con la manipulación de los tejidos vecinos, que con la aplicación del hemostático.

Las propiedades bacteriostáticas del cianoacrilato podrían favorecer además que las infecciones en el sitio de lesión no se presenten de forma habitual. En nuestro estudio no encontramos ninguna lesión con signos de infección, y los animales no experimentaron alteraciones en las curvas térmicas, ni en las heridas quirúrgicas. Algunos autores consideran que la baja frecuencia de infecciones asociadas al uso de cianoacrilato se explica porque actúa como una capa protectora e impermeable de las heridas.¹¹ Existen características propias del uso de este adhesivo que pueden dificultar su aplicación inicial, pero en un lapso muy corto de tiempo se logra un buen aprendizaje para la correcta aplicación de este hemostático.

La manipulación adecuada del adhesivo es de gran importancia para su buen funcionamiento. Durante su aplicación, al reaccionar el cianoacrilato con la sangre, se produce una reacción exotérmica de polimerización formando un enlace covalente con los tejidos vivos. La finalidad del estudio era describir si el etil-cianoacrilato era eficaz y seguro para ser utilizado en el trauma abdominal penetrante leve de órganos sólidos como el hígado. Las características hemostáticas encontradas fueron muy satisfactorias. A diferencia de otros adhesivos

tisulares, el etil-cianoacrilato tiene la ventaja de tener un costo muy accesible. El gran inconveniente sería que, siendo un cianoacrilato de cadena corta, está asociado a una mayor producción de moléculas de degradación cuya concentración local se relaciona con la velocidad de degradación del adhesivo. Estas moléculas de degradación están asociadas con el desarrollo de toxicidad del producto. Esta toxicidad se puede disminuir al utilizar cianoacrilatos de cadenas largas, que liberan menos moléculas durante su degradación. Nuestro estudio presentó un caso de mortalidad, en el que no fue posible identificar el diagnóstico de muerte, por lo que no se descarta que la toxicidad del producto, aunque mínima, pudiera participar como causa de muerte.

El estudio nos lleva a concluir que el etil-cianoacrilato es un adhesivo tisular útil para favorecer la hemostasia de lesiones penetrantes en el parénquima hepático en el modelo animal, que su toxicidad y reacción local fueron mínimas, y que, por su costo, facilidad de aplicación y eficacia, puede ser considerado como una buena opción terapéutica en el trauma abdominal penetrante leve. Comparado con la sutura del parénquima hepático que conlleva un riesgo de desgarro o lesión (aunque sigue siendo el estándar de oro) o productos como las fibrinas que también favorecen la hemostasia, pero cuyo costo es mucho más elevado (con efectos adversos menores), el cianoacrilato podría ser una opción terapéutica más. Creemos que se deben realizar estudios clínicos en seres humanos para considerar el uso de los adhesivos tisulares para el manejo de trauma hepático. Las posibilidades terapéuticas de estos materiales, en un futuro, serán mayores a las consideradas hasta este momento, dado su eficacia y fácil manejo.

Podemos concluir que el uso de adhesivos tisulares, como el cianoacrilato, resultó ser una alternativa viable en el manejo de las lesiones hepáticas penetrantes en el modelo animal. Hacen falta estudios que permitan establecer su seguridad en los seres humanos, lo cual resultaría en una herramienta útil, rápida y accesible para el cirujano que realiza cirugía de trauma, donde la prioridad es lograr la estabilidad hemodinámica del paciente, mediante un adecuado control de daños.

Agradecimientos

A los Servicios de Cirugía Experimental y bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato, por el apoyo para realizar este proyecto. Al Servicio de Patología del Hospital Regional ISSSTE-León por realizar los estudios histopatológicos requeridos para este proyecto.

Referencias

1. González-Castro A, Suberviola CB, Holanda PMS, Ots E, Domínguez AMJ, Ballesteros MA. Liver trauma. Description of a cohort and evaluation of therapeutic options. *Cir Esp* 2007; 81: 78-81.
2. Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL, Jr., Burch JM, Bitondo CG, Cruse PA. Management of 1,000 consecutive cases of hepatic trauma (1979-1984). *Ann Surg* 1986; 204: 438-445.
3. Biondo-Simoes Mde L, Petrauskas R, Dobrowolski AG, Godoy G, Kaiber F, Ioshii SO. Validity of microporous polysaccharide

- hemispheres as a hemostatic agent in hepatic injuries: an experimental study in rats. *Acta Cir Bras* 2007; 22 (Suppl 1): 29-33.
4. Dávila-Serapio F, Islas-Muñoz HG, Carbonell CJM, Hernández GLM, Sánchez GDJ, Rivera CJM. Uso del 2 cianoacrilato de N-butilo en la reparación primaria de heridas penetrantes en hígado, bazo e intestino delgado: modelo experimental en perros. *Rev Sanid Milit* 2009; 63: 182-188.
 5. Singer AJ, Quinn JV, Hollander JE. The cyanoacrylate topical skin adhesives. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 490-496.
 6. Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg* 2007; 77: 209-213.
 7. Escalante-Pina O, García-Nieto G, Hernández-Jasso AR, Reyes-Castellanos L, Flores-Aragón M, Rivera-Cruz JM. Adhesivo tisular 2-octil cianoacrilato en el cierre de enterotomía comparado con sutura manual tradicional en dos capas. Modelo en perros. *Cir Cir* 2009; 77: 121-125.
 8. Yoo J, Chandarana S, Cosby R. Clinical application of tissue adhesives in soft-tissue surgery of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 312-317.
 9. Stutts JC, Williamson JE, Whitley T, Sheldon FC. Bicycle accidents and injuries: a pilot study comparing hospital- and police-reported data. *Accid Anal Prev* 1990; 22: 67-78.
 10. Quinn J, Wells G, Sutcliffe T, Jarmuske M, Maw J, Stiell I, et al. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. *JAMA* 1997; 277: 1527-1530.
 11. de Blanco LP. Lip suture with isobutyl cyanoacrylate. *Endod Dent Traumatol* 1994; 10: 15-18.