

Efectos de la N-butil-2-cianoacrilato como un método de fijación de malla, modelo experimental en ratas Wistar

Dra. Stefany **González-De Leo**,* Tte. Cor. M.C. Claudia Esther **Rodríguez**,[†] Dr. Israel **Benito**,[‡]
Dr. Emilio **Arch-Tirado**,[§] Dra. Irina **Chávez**,^{||} Mayor M.C. José Refugio **Medina**[¶]

Centro Médico ABC/Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Objetivo. Describir los efectos histopatológicos de la colocación de n-butil-2-cianoacrilato como fijador de mallas en tejido, analizando la posible presencia de efectos adversos por la utilización del material, así como la integración del material protésico (malla de polipropileno) fijado por medio de dicha sustancia.

Material y métodos. Para el estudio se utilizaron dos grupos de diez ratas de la cepa Wistar. Se realizaron cuatro incisiones; en tres de ellas, se colocaron mallas fijadas con una gota de Histoacryl® y en la última incisión se colocó únicamente el pegamento. Las mallas utilizadas fueron: Optilene® Mesh LP de B. Braun, Soft Mesh® de BardTM y Surgimesh® de BG Medical. Se cerraron todas las heridas con Histoacryl®. Se sacrificaron las ratas de ambos grupos a los 30 y 90 días, respectivamente. Se mandaron cinco muestras a patología para su análisis histológico.

Para el análisis de la información obtenida, las variables se ordenaron en bases de datos y se calcularon las proporciones con respecto a las diferentes mediciones obtenidas. Se determinaron intervalos de confianza para las proporciones al 95% de confiabilidad, con la finalidad de establecer la proporción mínima y máxima con respecto a los procesos inflamatorios agudos y crónicos en cada una de las cinco muestras obtenidas.

Resultados. Se obtuvieron ocho variables que fueron analizadas en ambos grupos, ordenando las mismas en tablas, gráficas y bases de datos. Se encontró una integración de las mallas fijadas con el pegamento n-butil-2-cianoacrilato de 100% y efectos adversos con el Histoacryl únicamente de 40% que disminuyeron a 20% a los 90 días.

Conclusiones. El pegamento n-butil-2-cianoacrilato es efectivo, seguro y eficaz como fijador de mallas al tejido, logrando una adecuada integración del material a la pared abdominal. Sus efectos adversos en el tejido son mínimos, así como la respuesta inflamatoria que ocasiona, misma que disminuye a los 90 días de la aplicación del mismo.

Palabras clave: N-butil-2-cianoacrilato, malla, cianoacrilato, hernia.

Effects of N-butyl-2-cyanoacrylate as a mesh fixating method, experimental model in Wistar rats

SUMMARY

Purpose. To describe short and long term histopathological effects of n-butyl-2-cyanoacrylate to fix meshes in the tissue and demonstrate that n-butyl-2-cyanoacrylate is a safe and efficient material to fix meshes, and could be used to substitute suture.

Material and methods. Two study groups were formed, the first group covered a 30 day time study and the second was 90 days, allocation to any of the groups was random, each group included n of 10 Wistar strain female rats, one month $\pm$ of age, and an average weight of 250 ± 50 g. Rats were submitted to a surgical procedure in which four 1 cm cross incisions were made in the rat abdomen, one for each one of the three types of polypropylene meshes fixed with one drop of Histoacryl® and one with only the glue. Meshes used by BG Medical. After placing the meshes wounds were closed with Histoacryl®. According to the group they belonged to, thirty or ninety days after surgery, rats were submitted to tissue pathological analysis.

Results. Mesh integration using n-butyl-2-cyanoacrylate glue occurred in 100% of the examined samples. In all of them, tissue was found over the mesh, including giant cells, neutrophils, fibroblasts, neoformation vessels and collagen.

Conclusion. The n-butyl-2-cyanoacrylate glue is effective, safe and efficient to fix meshes to tissue, resulting in an appropriate integration of the material to the abdominal wall. Side effects in the tissue were minimum, and the resulting inflammatory response decreases 90 days after its application.

Key words: N-Butyl-2-Cyanoacrylate, mesh, cyanoacrylate, hernia.

* Cirujano General. Centro Médico ABC, México D.F. [†] Patóloga, Hospital Central Militar, Departamento de Histopatología, México, D.F. [‡] Cirujano General, [§] Laboratorio de Bioacústica, Instituto Nacional de Rehabilitación. ^{||} Médico Interno de Pregrado. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Departamento de Cirugía, Centro Médico ABC, México D.F. [¶] Cirujano General. Centro Médico ABC, México D.F.

Correspondencia: Stefany González-De Leo

Tel.: 04455-2762781. Correo-e: fanygalez@hotmail.com, drjrmedinaleon@hotmail.com.

Recibido: Mayo 12, 2014.

Aceptado: Junio 28, 2014.

Introducción

La forma en que se realiza una plastia inguinal ha cambiado de manera drástica a lo largo del tiempo, siendo la introducción en la década de los ochentas con Stoppa y Lichtenstein de la barrera protésica y las técnicas sin tensión, lo que tuvo un mayor impacto en la disminución de la incidencia de recurrencias para¹ este procedimiento.

Por este motivo, en la actualidad el mayor porcentaje de plastias se realiza colocando una malla para reconstruir el piso del canal inguinal o anillo inguinal profundo según sea el caso. La sutura que se utiliza para fijar la malla ocasiona frecuentemente inguinodinia y granulomas, siendo ésta la principal complicación a largo plazo para los pacientes sometidos a este procedimiento.

Se han intentado múltiples opciones para disminuir la incidencia de dolor en estos pacientes, que van² desde la realización del procedimiento por vía laparoscópica, la nula o mínima fijación de la malla, evitar la colocación de grapas, sutura o tackers en ciertas zonas como el conocido “triángulo del dolor” hasta la utilización de materiales alternativos para su fijación como son los pegamentos a base de fibrina o cianoacrilato,³ con resultados prometedores a la fecha.

Una de las opciones viables por sus características biológicas, eficacia, seguridad y costo es el pegamento sintético absorbible n-butil-2-cianoacrilato. Sin embargo, existen pocos estudios experimentales investigando sus efectos a largo plazo en el tejido y su interacción con la adecuada integración de la malla.

Existe evidencia en la literatura que apoya la utilización del n-butil-2-cianoacrilato para la fijación de mallas debido a que logra resultados comparables con el material de sutura, grapas o tackers, disminuye la incidencia de dolor postoperatorio, tanto inmediato como de inguinodinia y es equiparable en cuanto a costo con la sutura.

Se ha planteado la interrogante de los posibles efectos histotóxicos al tener este material adherido a los tejidos y la falta de integración de la malla al piso del conducto inguinal. Es por esto que se necesita de un estudio experimental con este material para poder demostrar su eficiencia como fijador y su seguridad dentro del tejido y así poder tenerlo como opción para realizar plastias en la región inguinal.

Inguinodinia y dolor postoperatorio crónico

La morbilidad e incidencia de recurrencia ha disminuido en las últimas dos décadas con la introducción de las técnicas libres de tensión (con malla), siendo ésta de 1% o menor en la mayoría de las series; sin embargo, la incidencia de dolor crónico en pacientes postoperados de plastia inguinal varía en diversas series desde 3 hasta 54%.⁴

Aunque existen múltiples reportes en distintas series y diferentes partes del mundo, se estableció una prevalencia de dolor crónico asociado a plastias inguinales incapacitante y con implicación en las actividades de la vida diaria y trabajo de entre 0.5 a 6%⁵ convirtiendo esta complicación en

la de mayor importancia para pacientes sometidos a este procedimiento en la actualidad.³

A pesar de que es un grave problema, aún hay controversia sobre terminología, patogenia y las estrategias en cuanto a su tratamiento. Para un mejor entendimiento del tema, es importante el conocimiento de ciertas definiciones:

- Se conoce como dolor crónico según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) a la persistencia de dolor durante más de tres meses posteriores a cierta lesión. Esta definición se ha utilizado para pacientes sometidos a plastias inguinales; sin embargo, se describió para dolor crónico no quirúrgico.⁵
- De acuerdo con la IASP, se define al dolor crónico posterior a una plastia inguinal como aquel que se desarrolla debido a una consecuencia directa de lesión nerviosa o patología que afecta al sistema somatosensorial en pacientes que no tenían dolor inguinal previo a su cirugía o si lo presentaban, el dolor postoperatorio es distinto del que presentaban en el preoperatorio.⁵
- Para la Asociación Mexicana de Hernia, la inguinodinia se define como el dolor postoperatorio de la región inguinal de más de 30 días, que puede dividirse en somático o neuropático.⁶

El dolor postoperatorio somático es el principal causante de inguinodinia y se debe a la inflamación propia causada por el traumatismo quirúrgico, la presencia de osteocondritis por tensión muscular excesiva o aplicación de suturas en estructuras osteocondrales o por la presencia de mallas enrolladas y endurecidas (meshomas). Este tipo de dolor puede aparecer desde el postoperatorio inmediato o mediato, es intermitente, de intensidad variable, no incapacitante y puede ser crónico.⁶

En cambio, el dolor neuropático, que corresponde a menos de 0.5% se debe al atrapamiento del nervio por suturas o grapas o sección de un nervio sin tratamiento correcto de sus cabos. Éste aparece desde el postoperatorio inmediato, es continuo, de intensidad alta, puede ser incapacitante y generalmente es crónico y refractario a tratamiento farmacológico.⁶

Aunque las definiciones los distinguen claramente, en ocasiones resulta clínicamente confusa la etiología del dolor y la división en somático o neuropático, ya que pueden relacionarse uno con el otro y la propia inflamación debida a la malla o las suturas puede ocasionar atrapamiento del nervio y, por lo tanto, llevar tanto a dolor somático como neuropático. El mejor método diagnóstico para la inguinodinia y una manera útil de distinguir dolor somático de neuropático e identificar a los pacientes simuladores es el mapeo por dermatomas.⁵

La irritación y el dolor crónicos por la fijación de la malla debida a la tensión o compresión de los nervios por el material de sutura, ha llevado a los cirujanos a utilizar métodos atraumáticos para la fijación de las mallas como los sellantes de fibrina o cianoacrilato.³

Adhesivos tisulares tipo cianoacrilato

Los adhesivos tisulares tipo cianoacrilato fueron sintetizados por primera vez en 1949; sin embargo, no se les dio uso en el ámbito clínico, sino hasta finales de 1950. Se utilizaron de manera inicial para afrontar heridas en piel, siendo los primeros derivados conocidos el metil-2 y etil-2-cianoacrilatos.⁷

El inconveniente con estos productos iniciales fueron sus cadenas alquilo, que al ser cortas se degradaban de manera rápida a cianocetato y formaldehído, productos que se acumulaban en los tejidos y llevaban a histotoxicidad importante con presencia de inflamación aguda y crónica. Por lo tanto, estos materiales no se utilizaron de manera extensa y fueron retirados del mercado.

Al lograr producir cianoacrilatos con cadenas alquilo largas de manera sintética, disminuyeron los efectos adversos de dichos productos, limitando su acumulación en los tejidos y favoreciendo su eliminación.

Actualmente, el N-butil-2-cianoacrilato es el adhesivo sintético de este tipo con mayor uso clínico y el más estudiado. Su mínima toxicidad depende de la vascularidad del tejido y consiste en la presentación de leve inflamación aguda y crónica.⁷

El cianoacrilato es una resina acrílica sintetizada como monómero por medio de la condensación de cianocetato y formaldehído en la presencia de catálisis y la capa adherente se forma por medio de polimerización rápida y de forma exotérmica en la presencia de agua, especialmente con iones hidróxido, uniendo las superficies con las que tiene contacto en 5-6 segundos, llegando al resultado final en 60 segundos.⁸ Logra adherencia entre tejidos en el cuerpo de manera excelente, además de poseer un efecto bacteriostático. La capa de pegamento se elimina por medio de hidrólisis, proceso que varía en cuanto a duración dependiendo del tipo de tejido y la cantidad de pegamento aplicado.⁹

Específicamente, el n-butilcianoacrilato, conocido como enbucrilato es un butiléster del ácido 2-ciano-2-propenoico. Sus usos dentro del campo de la medicina y otras ciencias de la salud son variados, desde adhesivo quirúrgico desde 1960 en diversos procedimientos como el cierre de heridas en piel, reforzamiento de suturas y cierre de fístulas hasta agente como hemostático o agente embolizante de vasos sanguíneos, general sin causar dolor.^{8,9}

Uno de los usos que se le ha dado a este material en la actualidad es la fijación de materiales protésicos; específicamente de mallas, en plastías inguinales tanto por vía abierta como laparoscópica debido a las ventajas que representa, siendo el principal objetivo de la utilización del mismo la disminución del dolor postoperatorio crónico.

Existen estudios confirmando que la fijación de la malla por medio del uso de tackers esta directamente asociada al incremento en la incidencia del dolor posoperatorio en comparación con el uso de pegamentos de fibrina o cianoacrilatos o la ausencia de fijación en pacientes postoperados de plastia inguinal laparoscópica.^{2,4}

Además de la disminución del dolor, otra ventaja de los pegamentos en plastias laparoscópicas contra el uso de tack-

kers para fijar la malla es el costo, significativamente menor para el cianoacrilato.

A pesar de ser excelente opción, el primer paso para poder utilizar este tipo de pegamentos como fijadores de mallas en pacientes consiste en realizar las pruebas adecuadas de biocompatibilidad e histotoxicidad, así como las pruebas necesarias para demostrar adecuada integración de la malla sobre los tejidos para lograr múltiples ventajas al realizar el procedimiento sin aumentar la morbilidad del mismo.

Algunos trabajos han demostrado efectividad en la adhesión y seguridad en la utilización del n-butil-2-cianoacrilato como fijador de mallas; sin embargo, la información que existe en la literatura con respecto a este tema aún es limitada y no existen datos reportados en este país sobre la eficacia y toxicidad del n-butil-2-cianoacrilato como fijador de mallas.⁹

Kukleta y cols. demostraron eficiencia y seguridad del n-butil-2-cianoacrilato como fijador, tanto con un estudio experimental en conejos, con seguimiento a largo plazo de 360 días, como en 1,336 pacientes postoperados de plastía inguinal laparoscópica transabdominal preperitoneal (TAPP). En este trabajo no se encontraron complicaciones transoperatorias ni postoperatorias asociadas al uso del pegamento como fijador, con una incidencia de 0% de infecciones tanto en el grupo experimental como en pacientes y una recurrencia de 0.37%, lo cual se encuentra dentro de los límites aceptados en la literatura médica.¹⁰

En contraste con estos hallazgos, Fortelny y cols., en 2007, encontraron resultados en los cuales demostraron cierto grado de citotoxicidad, microabscesos, seromas y falta de integración de la malla al tejido asociada con el pegamento al realizar un estudio en ratas utilizando n-butil-2-cianoacrilato (Glubran II®).⁸

Posteriormente, Losi y cols., en 2010, realizaron un estudio en ratas Wistar con n-butil-2-cianoacrilato (Glubran II®) encontrando resultados satisfactorios en cuanto a fijación, adecuada integración y mínima inflamación, concluyendo que este material es seguro para utilizarse en los tejidos y que una cantidad mínima del mismo se requiere (30 µL), ya que mayores cantidades se asocian con mala integración y mayores respuestas inflamatorias.⁸

De igual manera, se encontraron dos conclusiones en común en los trabajos anteriormente mencionados: el n-butil-2-cianoacrilato tiene propiedades bacteriostáticas y la degradación que presenta es lenta, ya que se encuentran residuos del pegamento en seguimiento de hasta seis meses de evolución.^{8,10}

Existe una amplia gama de estudios experimentales y ensayos clínicos, algunos de ellos prospectivos, aleatorizados que tienen resultados excelentes en las plastías inguinales abiertas y laparoscópicas utilizando como fijador de mallas al n-butil-2-cianoacrilato.^{3,4,8,9-15}

Ya que a la fecha dicho material se ha usado con cada vez mayor frecuencia en el ámbito médico y quirúrgico, comprobar su seguridad, biocompatibilidad y eficacia resulta indispensable.

Material y métodos

Tipo de estudio

Prospectivo experimental

Sujetos de estudio

Se formaron dos grupos de estudio, el primer grupo cubrió un tiempo de estudio de 30 días, mientras que el del segundo fue de 90 días, la asignación a cualquiera de los grupos fue de manera aleatoria, cada grupo constó de una *n* de diez ratas hembras de la cepa Wistar, de 1 mes $\pm$ 10 días de edad con peso promedio de 250 ± 50 g.

Alojamiento

Los animales fueron alojados en el bioterio del Departamento de Cirugía Experimental del Centro Médico ABC, con fotoperiodos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad, proporcionándoles agua y alimento (marca comercial para roedores) *ad libitum* y una temperatura de 20 °C.

Legislación

Todos los procedimientos referentes al uso y manejo de las ratas estuvieron apegados a la Norma Oficial Mexicana de Uso, Cuidado y Manejo de Animales de Laboratorio (NOM-062- ZOO-1999), asimismo, fue sancionado por los comités de bioética e investigación del Centro Médico ABC.

Procedimiento

Previo a la cirugía, se evaluó el estado general de los animales, registrando la frecuencia cardiorrespiratoria y se codificó la etología básica, con la finalidad de asegurar la salud y el bienestar de los animales del estudio.

Se utilizó como preanestésico Xilacina 5 mg/kg, posteriormente se le suministró por medio de mascarilla isofluora-

no al 3%. Cuando el animal estaba completamente anestesiado, se aplicó anestésico local con ropivacaína al 7.5% a una dosis calculada de 3 mg/kg, con la finalidad de establecer un protocolo de analgesia postoperatoria.

Posterior a la anestesia, se rasuró la región abdominal, limpiando la zona quirúrgica con agua y jabón, se colocó al animal en decúbito dorsal, fijando las cuatro extremidades. Se realizaron cuatro incisiones transversales de 1 cm en el abdomen de la rata (*Figura 1*); una para cada uno de los tres tipos de mallas de polipropileno fijadas con una gota de Histoacryl® y una en la que sólo se colocó únicamente el pegamento. Las mallas utilizadas fueron: Optilene® Mesh LP de B. Braun, Soft Mesh® de Bard™ y Surgimesh® de BG Medical. Posterior a la colocación de las mallas, se cerraron todas las heridas con Histoacryl®, por último se utilizó ketorolaco a una dosis de 0.75 mg/kg vía intramuscular como analgesia en el postoperatorio inmediato, repitiendo la dosis cada 24 h por dos días.

Treinta días posterior a la cirugía se sacrificó humanitariamente a las ratas del primer grupo, con una sobredosis de pentobarbital sódico (intraperitoneal) y a los animales del segundo grupo se les sacrificó 90 días después utilizando el procedimiento antes descrito.

Post-sacrificio de los animales, se realizó un corte de la pared abdominal, con la finalidad de obtener tejido de las regiones en donde se colocaron las mallas y en donde se aplicó únicamente el pegamento, de la misma manera se obtuvo un segmento de pared abdominal normal, resultando cinco muestras por animal en cada grupo, dando un total de 100 muestras, las cuales fueron enviadas a patología.

En el análisis patológico se colocó el tejido en formaldehído al 10% para su fijación, posteriormente se incluyó la totalidad del tejido en cassetes para realizar la técnica histológi-

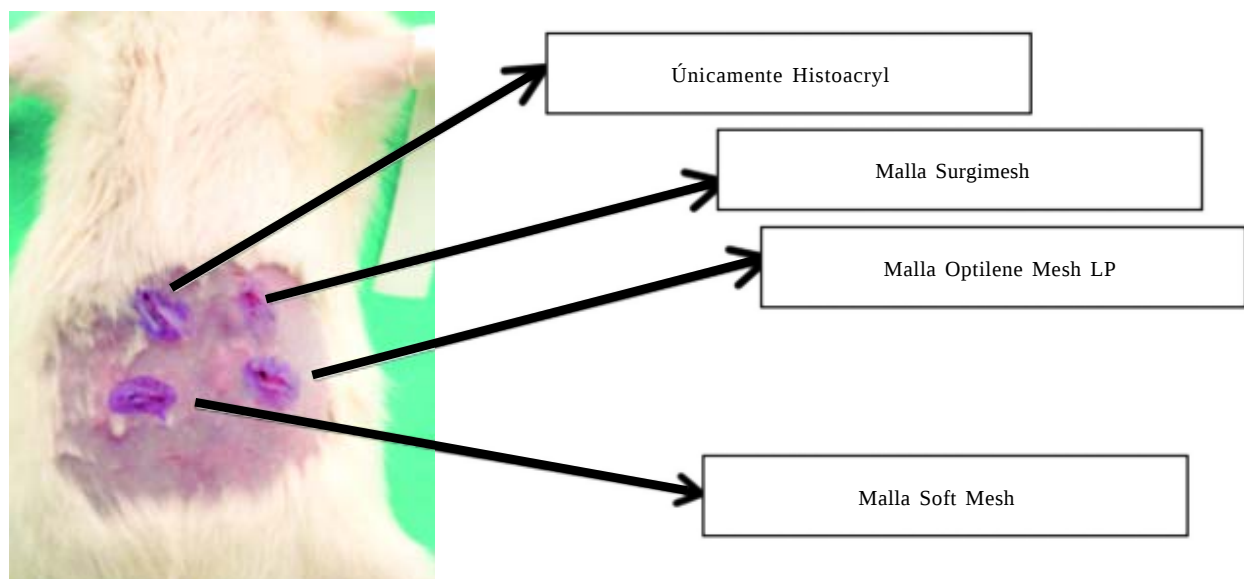


Figura 1. Incisiones realizadas con diferentes mallas en el abdomen de la rata.

Cuadro 1. Resultados Surgimesh a 30 días.

Rata	Fibrosis	Inflamación crónica	Células gigantes	Neutrófilos	Vasos de neoformación	Efectos adversos	Evidencia Histoacryl (Macroscópico)	Integración
R1	++	+	Presentes	-	++	-	Presente	+
R2	+	+	Presentes	+	+	-	Presente	+
R3	+	++	Presentes	-	+	Hemorragia antigua	Presente	+
R4	+	++	Presentes	+	++	Hemorragia antigua Inflamación y fibrosis hasta la dermis.	Presente	+
R5	+	+	Presentes	-	++	-	Presente	+
R6	++	+	Presentes	-	++	-	Presente	+
R7	+	++	Presentes	-	++	Hemorragia antigua	Presente	+
R8	+	++	Presentes	++	++	Hemorragia antigua	Presente	+
R9	++	++	Presentes	-	++	Hemorragia antigua	Presente	+
R10	+	+	-	-	+	Hemorragia antigua	Presente	+

El grado de las variables se describe como +, ++, +++ correspondiendo a leve, moderado y severo, respectivamente, según el reporte enviado del Servicio de Patología.

ca de inclusión en parafina. Los cortes obtenidos se visualizaron posterior a ser teñidos con hematoxilina/eosina y tinción de Masson, esta última para valorar fibrosis. Todas las muestras fueron visualizadas por el mismo patólogo con microscopio óptico Olympus CX31.

Análisis de datos

Con la finalidad de analizar la información, las variables utilizadas en el estudio se ordenaron en bases de datos, clasificándolas por: Grupo, No. de rata, grado de fibrosis, grado de inflamación crónica, presencia o no de células gigantes, grado de neutrófilos, grado de vasos de neoformación, evidencia macroscópica del pegamento e integración de la malla, siendo todas, variables de tipo cualitativas, se calcularon las proporciones con respecto a las diferentes mediciones obtenidas y se determinaron intervalos de confianza para las proporciones al 95% de confiabilidad, con el fin de establecer la proporción mínima y máxima con respecto a los procesos inflamatorios agudos y crónicos en cada una de las cinco muestras obtenidas.

Resultados

Se obtuvieron ocho variables que fueron analizadas, ordenando las mismas en tablas, gráficas y bases de datos mostradas a continuación. Se realizaron cuadros por cada variable de manera comparativa a los 30 y 90 días. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Se reportaron las 100 muestras de patología por medio de tablas que muestran las características de cada variable para cada malla a los 30 y 90 días (*Cuadro 1*).

La probabilidad de encontrar células gigantes con malla Surgimesh a 30 días con un IC al 95% va de $[0.6853 < p < 1]$. Al analizar la probabilidad de encontrar células gigantes con la misma malla a los 90 días, es de 100%, por lo que a menor cantidad de días, la probabilidad de encontrar células gigantes es menor que a mayor tiempo (*Figura 2*).

Esto es debido a la reacción al cuerpo extraño que se encuentra dentro del tejido y se mantiene a pesar del tiempo transcurrido. Al calcular el IC al 95% para la malla Softmesh a los 30 días, se obtuvo $[0.5137 < p < 1]$, que a diferencia de Surgimesh, el intervalo para la proporción disminuye del lado izquierdo, por lo que se encuentra un menor número de células gigantes a los 30 días y la misma proporción encontramos a los 90 días, por lo que las células gigantes se mantienen en el mismo intervalo.

Con lo que respecta a Optilene LP, encontramos un intervalo de $[0.3721 < p < 1]$, a diferencia de los anteriores, se encontró el límite izquierdo más pequeño, por lo que este material no genera una reacción a cuerpo extraño tan importante de manera inicial, pero a los 90 días, el 100% de las muestras presentaron células gigantes. Al calcular el intervalo de confianza para la muestra con Histoacryl, el comportamiento a 30 días es exactamente igual que Optilene $[0.3721 < p < 1]$; sin embargo, a 90 días es totalmente diferente a las muestras previas, siendo de $[0.1422 < p < 0.6422]$. Es importante mencionar que en éste, el valor izquierdo es el menor encontrado al igual que el derecho, ya que disminuye en forma considerable con respecto a 1, por lo cual la reacción a cuerpo extraño ocasionada por este material es significativamente menor que la obtenida al colocar mallas. Por último, en el grupo control encontramos un intervalo a los 30 días de $[0$

Células gigantes

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Presentes	0.9	1	0.8	0.8	0.7	1	0.7	0.5	0.2	0
Ausentes	0.1	0	0.2	0.2	0.3	0	0.3	0.5	0.8	1

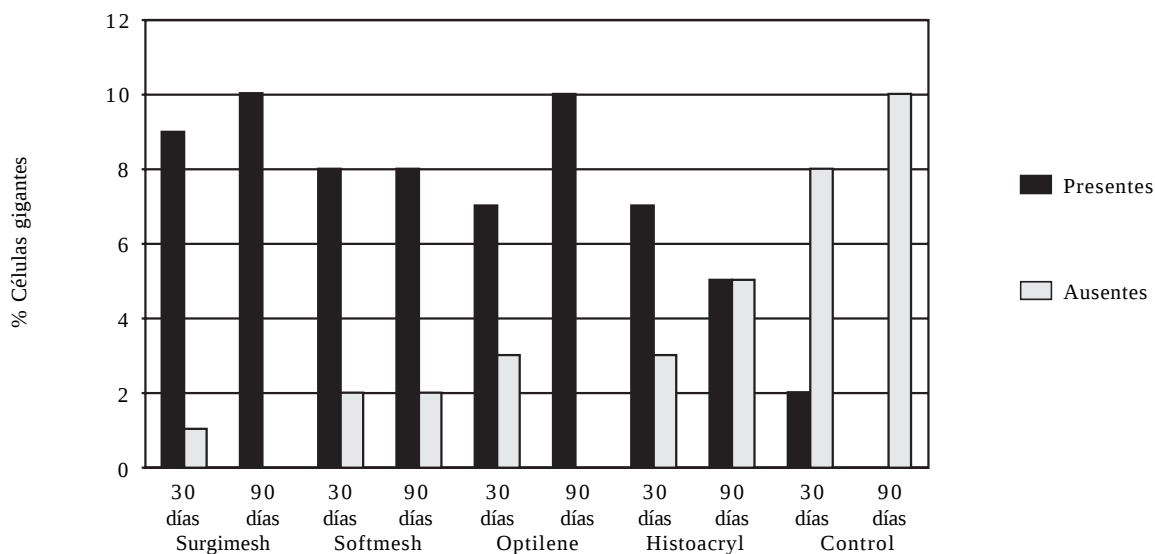


Figura 2. Porcentaje de presencia de células gigantes según la muestra enviada y grupo.

Efectos adversos

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Presentes	0.6	1	0.6	0.4	0.8	0.5	0.4	0.2	0.1	0
Ausentes	0.4	0	0.4	0.6	0.2	0.5	0.6	0.8	0.9	1

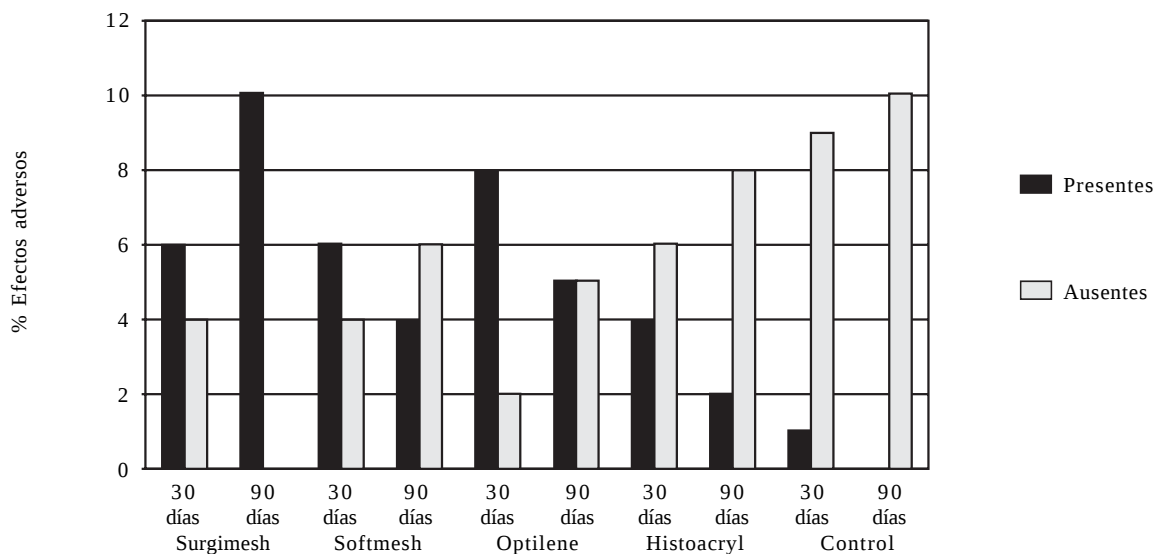


Figura 3. Porcentaje de efectos adversos según la muestra enviada y grupo.

$\leq p \leq 0.2862$], lo cual indica la baja probabilidad de encontrar células gigantes en tejido sano y a los 90 días, se encuentra un resultado totalmente opuesto al encontrado en las mallas y el pegamento ya que la probabilidad de la existencia de células gigantes es nula.

El intervalo de confianza al 95% para efectos adversos al analizar Surgimesh a los 30 días es de $[0.2494 \leq p \leq 0.9505]$ y a los 90 días el 100% de las muestras presentaron efectos adversos. Con lo que respecta a Softmesh, a los 30 días se obtuvo el mismo intervalo que Surgimesh en el mismo tiempo y a los 90 días $[0.0494 \leq p \leq 0.7505]$, siendo menores los efectos adversos a los reportados con Surgimesh en este tiempo (Figura 3).

Al analizar los efectos de Optilene, a los 30 días, se obtuvo un intervalo de $[0.5137 \leq p \leq 1]$, comparado con los previos en este tiempo existe una mayor probabilidad de ocurrencia y a los 90 días se obtuvo un intervalo de $[0.1422 \leq p \leq 0.8577]$, siendo el más amplio con respecto a los anteriores,

esto es debido a que la probabilidad de ocurrencia y no ocurrencia es de 50%. En lo referente a las muestras con histoacryl, el intervalo a los 30 días fue de $[0.0494 \leq p \leq 0.7505]$ y a los 90 días de $[0 \leq p \leq 0.4862]$, presentando la menor proporción de efectos adversos con respecto a cuerpos extraños.

Por último, al analizar los resultados del grupo control, se obtuvo a los 30 días $[0 \leq p \leq 0.3146]$ y a los 90 días 100% ausente en todas las muestras (Cuadro 2).

Al evaluar la integración de las distintas mallas utilizadas fijadas con el pegamento n-butil-2-cianoacrilato, se obtuvo un resultado satisfactorio en el 100% de las muestras, encontrando en todas ellas tejido sobre la malla, incluyendo células gigantes, neutrófilos, fibroblastos, vasos de neoformación y colágena.

Al analizar la existencia de restos de pegamento macroscópico en lo que respecta a Surgimesh, Softmesh e Histoacryl, tuvieron exactamente el mismo comportamiento, ya que a los

Cuadro 2. Integración.

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Presentes	1	1	1	1	1	1				
Ausentes	0	0	0	0	0	0				

Evidencia Histoacryl (Macroscópico)

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Presentes	1	0.1	1	0.1	0.9	0.1	1	0.1	0	0
Ausentes	0	0.9	0	0.9	0.1	0.9	0	0.9	1	1

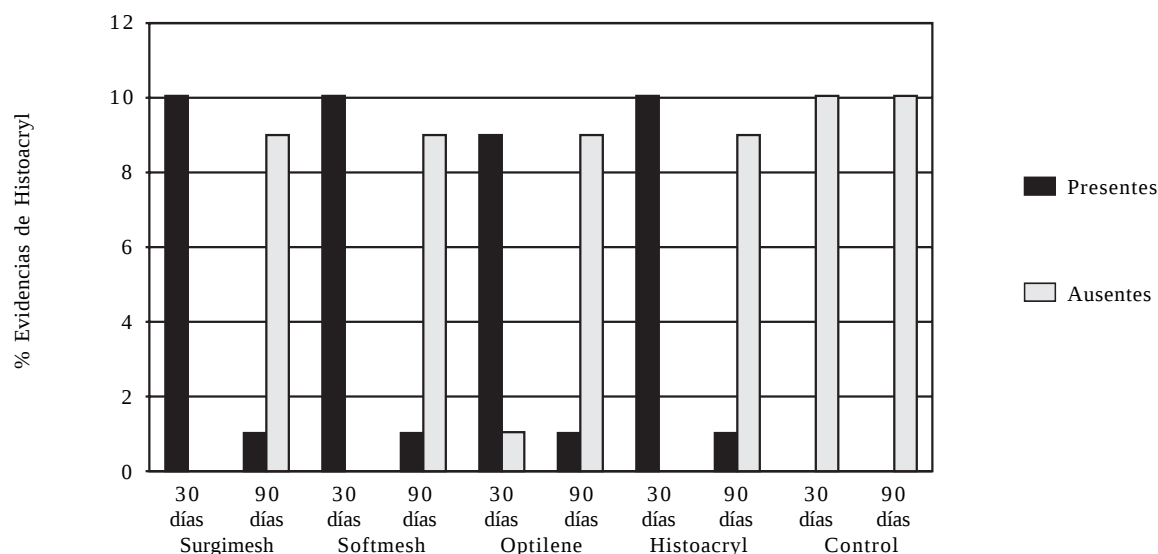


Figura 4. Porcentaje de evidencia de Histoacryl según la muestra enviada y grupo.

30 días el 100% de las muestras presentaron restos del material y a los 90 días se obtuvo un intervalo de $[0 < p < 0.3146]$. En lo que respecta a Optilene, a los 90 días se obtuvo el mismo resultado de las anteriores pero a los 30 días se obtuvo un intervalo de $[0.6858 < p < 1]$ (Figura 4).

Al graficar por proporción el grado de fibrosis con respecto a la malla, se observó que Softmesh es la que genera mayor proporción de fibrosis de grado moderado, manteniéndose constante en ambos grupos; es decir, a los 30 y 90 días. En lo que respecta a Surgimesh, existe diferencia con respecto a las muestras obtenidas a los 30 y 90 días, encontrando en este último momento el 20% en grado severo, el mismo efecto se encuentra en Optilene e Histoacryl, encontrando fibrosis severa también a los 90 días, por lo que Softmesh cumple con los efectos deseados, logrando fibrosis moderada y constante (Figura 5).

Con respecto a la presencia de células inflamatorias crónicas, la mayor proporción de inflamación crónica la presenta Surgimesh a los 90 días, presentando aún después de este tiempo, una reacción moderada en el 70% de los sujetos de estudio. Se observa una respuesta inflamatoria crónica constante y similar con Optilene y Softmesh. Por otro lado, la respuesta inicial con Histoacryl, se presenta en la mayoría de los sujetos de estudio, disminuyendo de manera significativa a los 90 días (Figura 6).

Los sujetos de estudio del grupo control, presentaron

respuesta inflamatoria en el 20%, esto debido a que ambos presentaron desgarro de piel autoinducido en el posoperatorio inmediato, lo cual explica la presencia de inflamación en estas muestras.

Al graficar la cantidad de neutrófilos en las muestras enviadas a estudio histopatológico, lo cual refleja una respuesta inflamatoria aguda, se encontró la respuesta de mayor severidad de manera inicial con Softmesh a los 30 días, misma que disminuyó a los 90 días. Surgimesh y Optilene presentaron una respuesta inflamatoria aguda similar, con tendencia hacia una respuesta de mayor severidad con Optilene, presentando ésta 30% de casos con neutrófilos de manera moderada a los 90 días. Por otra parte, Histoacryl presentó respuesta inflamatoria aguda leve a los 30 días en el 30% y moderada únicamente en 10% de las muestras, mientras que a los 90 días, no existió respuesta posterior a la aplicación del pegamento. En el grupo control se presentó respuesta inflamatoria aguda únicamente en el 10%, que de igual manera coincide con el sujeto con desgarro de piel autoinducido (Figura 7).

Al graficar la presencia de vasos de neoformación, se encontró una mayor proporción de tipo moderado con Surgimesh y Softmesh a los 30 días, disminuyendo este resultado al analizar las muestras de 90 días con un incremento en la proporción de la presentación de tipo leve. Para Optilene, fue menor la proporción encontrada a los 30 días con respec-

Grado	Fibrosis									
	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Negativo	0	0	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.4	0.9	1
Leve	0.7	0.4	0.3	0.3	0.5	0.1	0.6	0.4	0	0
Moderado	0.3	0.4	0.6	0.6	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0
Severo	0	0.2	0	0	0	0.3	0	0.1	0	0

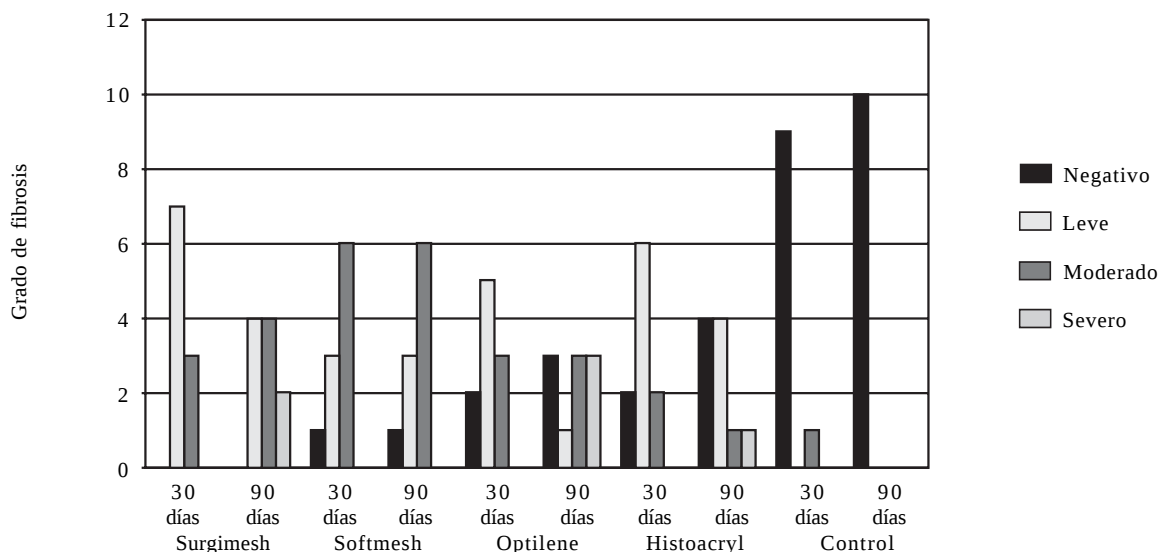


Figura 5. Porcentaje de grado de fibrosis según la muestra enviada y grupo.

Inflamación crónica

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Negativo	0	0	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.5	0.8	1
Leve	0.5	0.3	0.2	0.4	0.3	0.5	0.8	0.5	0.1	0
Moderado	0.5	0.7	0.4	0.5	0.6	0.5	0.1	0	0.1	0
Severo	0	0	0.3	0	0	0	0	0	0	0

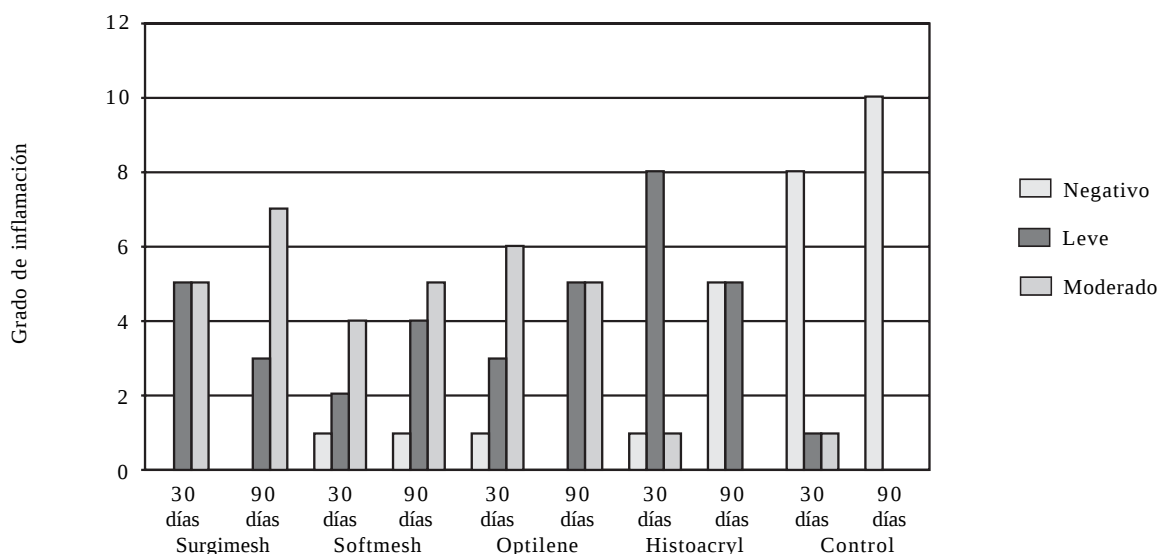


Figura 6. Porcentaje de grado de inflamación crónica según la muestra enviada y grupo.

to a las mallas previamente mencionadas, pero se mantuvo con un resultado similar a las mismas a los 90 días. Con el pegamento Histoacryl se encontró una proporción leve de vasos de neoformación a los 30 días, que igualmente presentó disminución a los 90 días. Por último, el grupo control presentó escasa cantidad de vasos de neoformación a los 30 días, que igualmente corresponde al sujeto con daño autoinducido, el resto de las muestras analizadas, al igual que con las demás variables, se encontraron normales (Figura 8).

En la figura 9 se muestran ejemplos del tejido enviado a patología para su análisis, así como una descripción de los hallazgos histopatológicos obtenidos en piel normal y la distinción con la colocación de malla, encontrando importantes diferencias en cuanto al grado de fibrosis, células inflamatorias, vasos de neoformación y demás variables mencionadas previamente.

Discusión

El pegamento n-butil-2-cianoacrilato es un sintético absorbible utilizado en diversas áreas dentro del campo de la medicina. Recientemente, su uso se ha propuesto y estudiado para la fijación de mallas en plastías de pared tanto inguinales abiertas como por vía laparoscópica.^{8,9}

El estudio inicial de este material para evaluar su seguridad al utilizarlo en el paciente debe ser de índole experimen-

tal. Por este motivo, se realizó este trabajo con modelos animales de ratas de la cepa Wistar, con el objetivo de evaluar la seguridad del Histoacryl en el tejido, la integración que logra la malla al ser fijada con este material y sus efectos adversos al utilizarse.

Se encontró que presenta efectos adversos mínimos, en escasa cantidad (Figura 3), siendo los más comúnmente reportados la hemorragia antigua y una respuesta inflamatoria aguda, sin relevancia clínica para el sujeto de estudio; asimismo, la cantidad de efectos adversos al comparar 30 y 90 días de las muestras con pegamento disminuyó significativamente. Esto demostró que el n-butil-2-cianoacrilato es un material seguro para su utilización y no presenta efectos adversos graves en el tejido.

La segunda variable en importancia para este estudio, fue la integración de la malla al tejido. Para esto se colocó la malla sobre la aponeurosis de la rata y se fijó con 1 gota del pegamento n-butil-2-cianoacrilato, logrando una integración adecuada en la totalidad de las muestras que evaluaron esta variable, por lo cual puede concluirse que el pegamento no afecta la integración de la malla. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura,⁹ ya que únicamente un estudio previamente realizado reportó mala integración de la malla con este material, lo cual no se ha reproducido en ningún otro trabajo.¹⁰

Neutrófilos

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Negativo	0.7	0.5	0.4	0.6	0.5	0.5	0.6	1	0.9	1
Leve	0.2	0.3	0.1	0.3	0.2	0.1	0.3	0	0.1	0
Moderado	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0	0	0
Severo	0	0	0.3	0	0.1	0.1	0	0	0	0

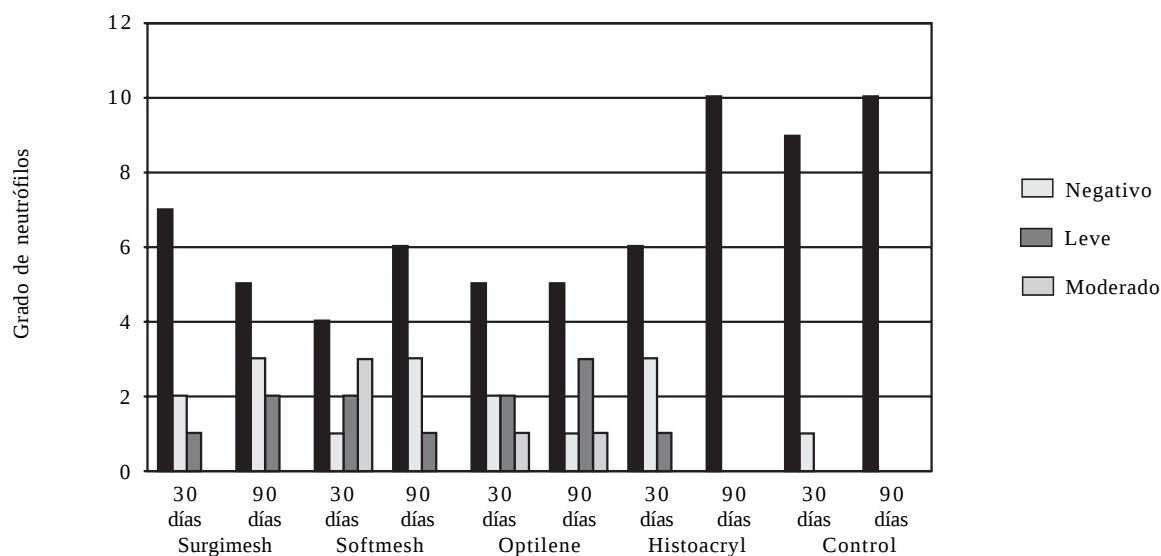


Figura 7. Porcentaje de grado neutrófilos según la muestra enviada y grupo.

Vasos de neoformación

Grado	Surgimesh		Softmesh		Optilene		Histoacryl		Control	
	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días	30 días	90 días
Negativo	0	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.6	0.8	1
Leve	0.3	0.7	0.1	0.7	0.3	0.7	0.7	0.4	0.1	0
Moderado	0.7	0.1	0.8	0.2	0.5	0.1	0.1	0	0.1	0
Severo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

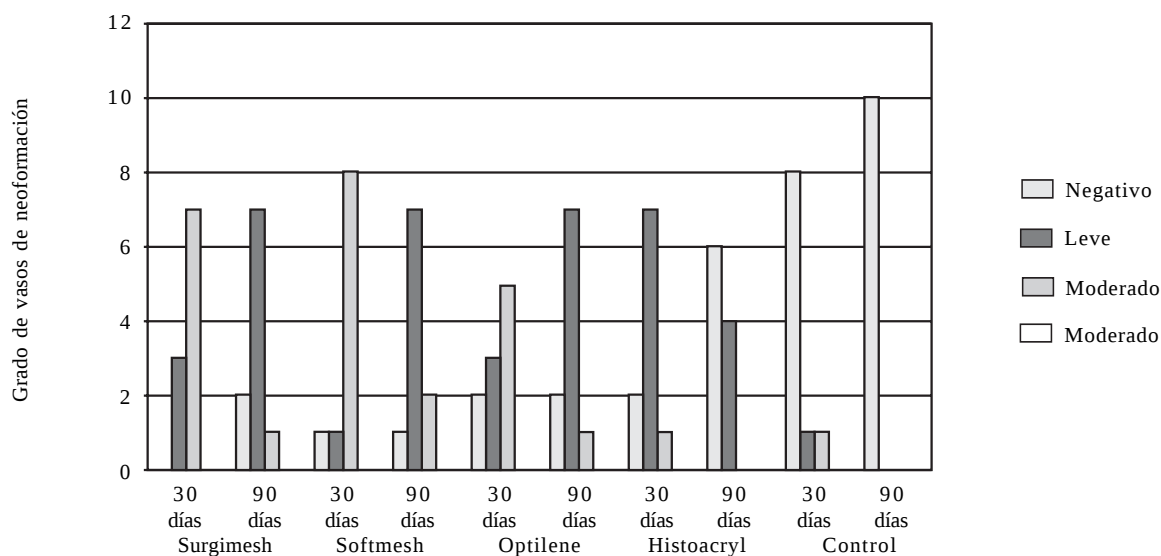


Figura 8. Porcentaje de grado de vasos de neoformación según la muestra enviada y grupo.

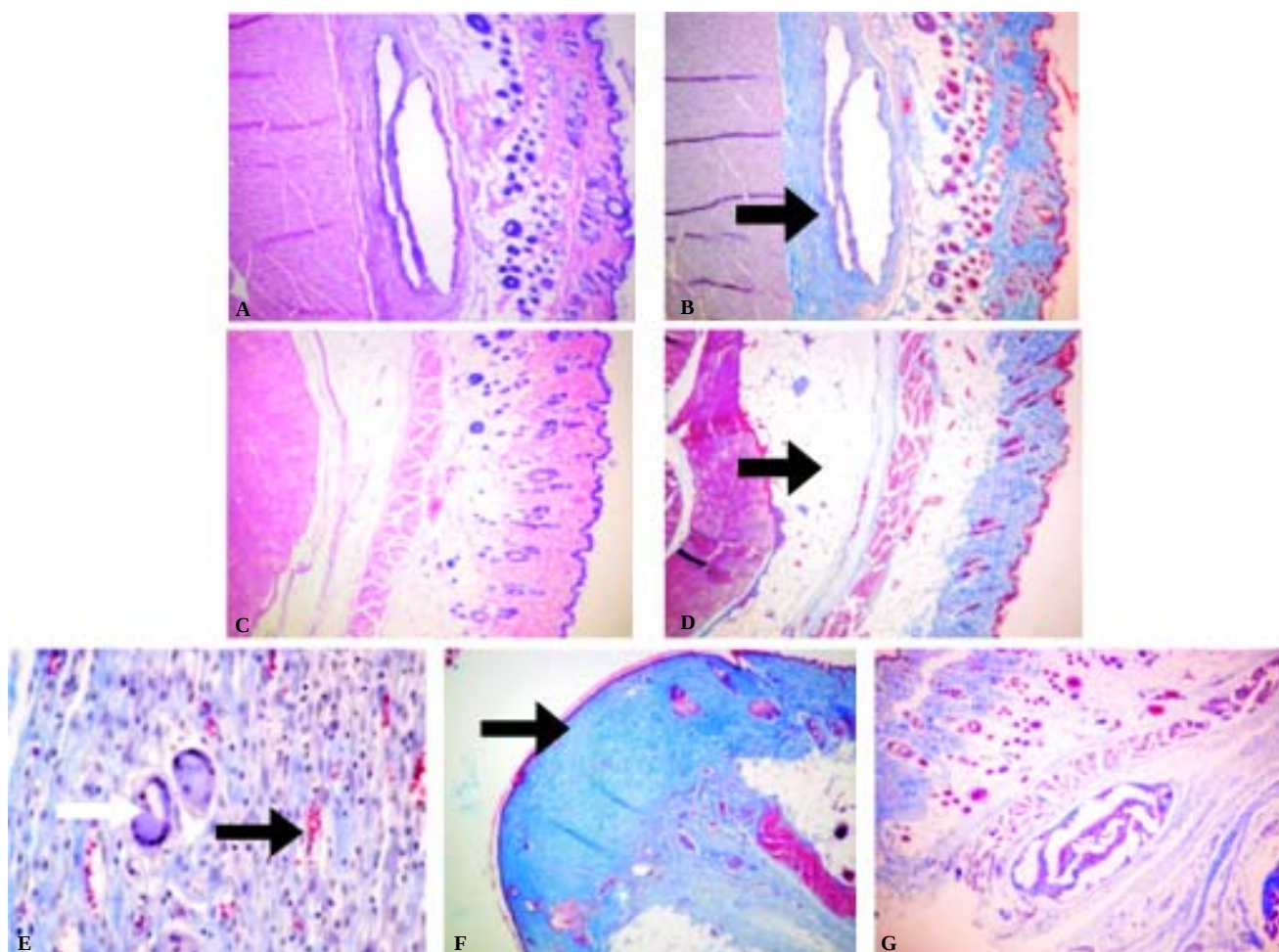


Figura 9. A y B. Imagen de piel hasta tejido muscular teñida con H-E y Masson aumento 4x (se observa fibrosis y colágena abundante en zona de colocación de malla (flecha) a 30 días. C y D. Piel normal aumento 4x, con H-E y Masson, colágena menos abundante, a 30 días (flecha). E. Imagen con tinción de Masson a 40x. Se observan vasos de neoformación (flecha negra), células gigantes conteniendo cuerpo extraño en su interior (flecha blanca), abundante colágena y células inflamatorias a 30 días. F. Imagen de tejido con fibrosis severa (flecha) a 4 x, colágena densa posterior a colocación de malla a 90 días. G. Imagen de tejido comparada con colocación de pegamento únicamente, donde se observa menor cantidad de colágena y menor densidad de la misma.

En cuanto a la absorción del material, de acuerdo con lo mencionado en la literatura, el comportamiento es variable. En el presente trabajo, se logró observar la absorción del material en algunos de los sujetos del estudio, con evidencia microscópica del mismo en la mitad de los casos, contenido en células gigantes de reacción a cuerpo extraño. Los autores de este estudio, consideran que se necesita de mayor tiempo de seguimiento para determinar el tiempo de absorción del mismo en el 100% de los sujetos de estudio, existen reportes en la literatura actual de su presencia hasta seis meses después de su aplicación.^{8,10}

Debido a los mínimos efectos adversos y a la excelente integración que se logra al fijar la malla con n-butil-2-cianoacrilato, se corroboró que este pegamento es un buen sustituto de la sutura y los diversos materiales de fijación de mallas (grapas, tackers) y puede ser utilizado para plástias con malla de pared abdominal sin ser nocivo para los tejidos.

Dicho hallazgo concuerda con otros reportes publicados en la literatura mundial.⁸⁻¹⁰

Conclusiones

El pegamento n-butil-2-cianoacrilato es efectivo, seguro y eficaz como fijador de mallas al tejido, logrando una adecuada integración del material a la pared abdominal. Sus efectos adversos en el tejido son mínimos, así como la respuesta inflamatoria que ocasiona, misma que disminuye a los 90 días de la aplicación del mismo.

Por este motivo y de acuerdo con la información encontrada en la literatura, el Histoacryl es un material útil como fijador de mallas al tejido y es una adecuada alternativa, logrando una integración excelente con una mínima respuesta inflamatoria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Carbonell TF. Hernia inguinocrural. In: Ethicond (ed.). Chap. 1. Aproximación histórica al conocimiento de la hernia. Los médicos que la describieron y trataron: La llegada definitiva de las prótesis y la cirugía laparoscópica. 1st. Ed. Madrid: p. 68.
2. Beattie GC, Rumar S, Nixon SJ. Laparoscopic total extraperitoneal hernia repair: mesh fixation is unnecessary. *J Laparoendosc Adv Surg* 2000; 10: 71-3.
3. Testini M, Lissidini G, Poli E, et al. A single-surgeon randomized trial comparing sutures, N-butyl-2-cyanoacrylate and human fibrin glue for mesh fixation during primary inguinal hernia repair. *Can J Surg* 2010; 53(3): 155-60.
4. Topart P, Vandenbroucke P. Tisseel vs. tack staples as mesh fixation in totally extraperitoneal laparoscopic repair of groin hernias. A retrospective analysis. *Surg Endosc* 2005; 19: 724-7.
5. Alfieri S, Amid K, Campanelli G, et al. International guidelines for prevention and management of post-operative chronic pain following inguinal hernia surgery. *Hernia* 2011; 15: 239-49.
6. Mayagoitia GJC, Martínez MA, Cisneros MHA, et al. Guías de Práctica Clínica para Hernias de la Pared Abdominal. Asociación Mexicana de Hernia A.C.; 2009, p. 20-1.
7. Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives. An advance in wound care. *JAMA* 1997; 277(19): 1559-60.
8. Losi P, Burchielli S, Spiller D, et al. Cyanoacrylate surgical glue as an alternative to suture threads for mesh fixation in hernia repair. *J Surg Res* 2010; 163(2): e53-e58.
9. Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butyl cyanoacrylate: long-term biocompatibility in over 1,300 mesh fixations. *Hernia* 2012; 16: 153-62.
10. Fortelny RH, Petter-Puchner AH, Walder N, et al. Cyanoacrylate tissue sealant impairs tissue integration of macroporous mesh in experimental hernia repair. *Surg Endosc* 2007; 21: 1781-5.
11. Jourdan IC, Bailey ME. Initial experience with the use of N-butyl-2-cyanoacrylate glue for the fixation of polypropylene mesh in laparoscopic hernia repair. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 1998; 8(4): 291-3.
12. Helbing C, Schlumpf R. Sutureless Lichtenstein: First results of a prospective randomized clinical trial. *Hernia* 2003; 7: 80-4.
13. Rocha M. Hernioplastia inguinal con malla sin tensión. Experiencia con adhesivo N-butyl-cianoacrilato. *Rev Chilena de Cirugía* 2008; 60(2): 98-102.
14. Helmy AH. Lichtenstein repair of inguinal hernia: New modalities for mesh fixation; the use of tissue adhesive glue (Histoacryl®; N butyl 2 cyanoacrylate) to fix the mesh. *Egyptian Journal of Surgery* 2000; 19(3): 276-83.
15. Nowobilski W, Wojciechowicz T, Mionskowska L. Lichtenstein inguinal hernioplasty using butyl-2-cyanoacrylate versus sutures. Preliminary experience of a prospective randomized trial. *Eur Surg Res* 2004; 36: 367-70.

