

Los cianoacrilatos en cirugía

Cap 10. Pasante de medicina Raúl Cuauhtémoc *Baptista Rosas**

RESUMEN

Desde su introducción en la cirugía hace más de 35 años, los cianoacrilatos se han usado en diversos campos de las especialidades quirúrgicas. A pesar de sus múltiples ventajas sobre la sutura convencional, muchos cirujanos dejaron de usarlos por su gran histotoxicidad y las dificultades de su aplicación. En los últimos años, nuevamente se han comenzado a utilizar los olvidados adhesivos con excelentes resultados. En esta revisión se comentan aspectos históricos, características físicas, químicas y biológicas de estos adhesivos; métodos de síntesis, metabolismo, respuesta inmunitaria y carcinogénesis después de aplicarse en el organismo y usos actuales y potenciales de los cianoacrilatos en la cirugía.

Palabras clave: cianoacrilatos, cirugía.

Los primeros miembros del grupo químico conocido como los cianoacrilatos (CNAG) los sintetizó Ardis en 1949.^{1,2} En 1951, la Eastman Kodak Co descubre las propiedades adhesivas de los CNAG,³ desarrollando posteriormente el Eastman 910 (metil 2-CNAG). En 1959, Coover y sus colaboradores sugirieron su uso quirúrgico y fue el Eastman 910 el primer adhesivo tisular que se usó con este fin.⁴ El uso del metil-2-CNAG se introdujo a la literatura médica por Seligman y col. en 1960.⁵ En 1961 se reportó su uso por primera vez en pacientes por Inou⁶ y posteriormente lo utilizaron muchos investigadores en diversos procedimientos quirúrgicos, no obtuvieron la respuesta clínica esperada por dos razones importantes: su histotoxicidad y la falla relativa del adhesivo comparándolo con las técnicas de sutura usadas habitualmente.

ABSTRACT

Since their introduction into surgery some 35 year ago, the cyano-acrylates have been used for a variety of applications in diverse surgical specialities. Their most common indication has been for wound closure; however they were initially abandoned because of their hysto-toxicity and for the technical difficulties for their application. Recently the cyano-acrylates have been again in the span of the current resources for use in surgery. In the present paper, their hystorical aspects, physical, chemical and biological properties, as well as methods of synthesis, metabolism, immunological response and carcinogenicity for the human body are reviewed.

Key words: cyano-acrylates, surgery.

Características físicas, químicas y biológicas

Los CNAG son fluidos transparentes, de apariencia y viscosidad parecida a la del agua,⁷ muy similares a los acrílicos plásticos usados en las prótesis dentales, que polimerizan al contacto con soluciones iónicas o endotelios.⁸ Son una familia que tiene gran compatibilidad tisular,⁹ se usan como pegamentos no biológicos exitosamente ya que son absorbibles. Una vez aplicados son resistentes a la mayor parte de los solventes orgánicos, y solamente el dimetilformamido disuelve el polímero,¹⁰ aunque Galil y col. reportan en su estudio que la mayoría de los CNAG son solubles *in vitro* en cloroformo, tolueno y xileno.¹¹ Para su máxima efectividad, el adhesivo plástico debe ser fresco, almacenado en frío, y usado antes de 72 horas después de su exposición inicial al aire atmosférico. La velocidad de polimerización es variable, desde instantáneamente hasta 55 segundos dependiendo del tipo de monómero usado y el método de aplicación.⁶ La superficie de aplicación debe estar relativamente seca, ya que

* Escuela Médico Militar, México DF.

la humedad excesiva puede ser factor que aumenta la velocidad de polimerización. Existe, además, el efecto protector coloidal por parte de las proteínas de los fluidos biológicos, como resultado de la solubilización de grandes cadenas homólogas de CNAG, lo que contribuye también a la aceleración de la velocidad de polimerización.¹²

Los CNAG ejercen su adhesividad polimerizando pequeñas cantidades de ésteres en los tejidos biológicos.¹³ A diferencia de otros adhesivos tisulares experimentados, los CNAG no necesitan de calor, del uso de solventes, ni de su adición para catalizarse. El monómero se adhiere sobre el tejido vivo y rápidamente polimeriza exotérmicamente, en una capa continua a prueba de agua. La reacción es catalizada por un pequeño número de moléculas de agua o bases débiles presentes en el tejido.³

Los CNAG son bacteriotóxicos,⁵⁵ capacidad que se incrementa conforme aumenta la longitud de su cadena, son altamente bactericidas para grampositivos e inefectivos para gramnegativos. Esta bacteriotoxicidad es producida, en parte, por los productos formados en la degradación acuosa de los polímeros¹⁴ y la formación de puentes dobles del monómero al polimerizarse combinándose con aminoácidos libres y/o grupos hidroxilos comunes en las paredes celulares bacterianas.¹⁵ Algunos autores reportan que los CNAG son inefectivos para formas vegetativas o esporas de bacterias grampositivas.¹⁶

Los CNAG tienen diferentes desventajas y causas de morbilidad, incluyendo que la reparación con éstos requiere un escrupuloso cuidado en el área de aplicación y cantidad de monómero usado. También requiere de replicaciones en muchas ocasiones. El adhesivo tisular es inefectivo sobre superficies secas, causa marcada adhesión a las estructuras adyacentes, instrumental y guantes. Además, puede haber formación de cálculos cuando se aplica intraluminal en las vías urinarias¹⁷ y trombosis vasculares cuando tiene contacto con la capa íntima de las arterias.¹⁸ Todo esto hace que la mayoría de los autores no justifiquen su uso totalmente.

Síntesis

Los métodos convencionales para la síntesis de los alquil-2-CNAG han sido modificados para estudiar las propiedades de los monómeros obtenidos y sus polímeros resultantes. El método más usado para sintetizar CNAG es por medio de la reacción del paraformaldehído con el alquil-ciano-acetato en alcohol metílico y al agregar benceno se obtiene el pre-polímero, el cual se destila para obtener el monómero líquido.^{19,54} Es posible preparar diferentes CNAG alterando el grupo alcoxi-carbonil (COOR) de la molécula.²⁰ El tolueno es el mejor solvente de la reacción.^{19,21}

A partir del metil-2-CNAG se obtuvieron monómeros de cadena más larga, como el etil-2-CNAG (Mediglu o Kola-loc), el isobutil-2-CNAG (Bucrilato) y el butil-2-CNAG (Histoacryl), estos dos últimos tienen múltiples aplicaciones médicas, ya que han demostrado que tienen mayor adhesividad y menor histotoxicidad.^{7,20,22,56}

En los últimos años se han desarrollado nuevos CNAG mezclando las fórmulas originales con otras moléculas y cambiando su concentración, disminuyendo así su histotoxicidad sin alterar sus propiedades adhesivas.^{19,23-26}

Metabolismo en el organismo

La remoción del adhesivo se efectúa por fagocitosis, y se completa al cabo de semanas o meses,⁶ se elimina por las rutas normales de excreción por la orina y las heces.²⁷ Existen dos posibles mecanismos de degradación *in vivo*: el primero se produce por hidrólisis de ésteres y fragmentación en pequeñas moléculas de peso relativamente bajo, las cuales se solubilizan y excretan. El segundo es un posible mecanismo de degradación basado en la unión de puentes carbono-carbono, produciendo así formaldehído.^{19,28-30} Gilbert y col. reportaron estudios sobre la polimerización y despolimerización de un monómero parecido al metil-CNAG: la cianido-iridina, la cual se descompone lentamente en agua en forma de bases y usando puentes de carbino-carbono en formaldehído.^{28,31} Se ha demostrado que los CNAG no se acumulan ni se depositan en otros tejidos durante su metabolismo.^{28,32}

Usos

Las únicas propiedades efectivas demostradas del metil-2-CNAG son su adhesividad a los tejidos con superficie húmeda³³ y su rápida degradación en el cuerpo.³⁴ El hystoacryl actualmente parece ser el menos histotóxico de todos los derivados de los CNAG,^{19,20,35} aunque aún se siguen desarrollando nuevos compuestos sin uso clínico.⁹

Los CNAG se han aplicado en reparación de piel, nervios, tendones, vasos sanguíneos y hueso.³⁶⁻³⁸ Los CNAG se han usado en el tratamiento de aneurismas intracraneanos, malformaciones arteriovenosas, fistulas del seno cavernoso, y defectos duros. También son ampliamente usados en procedimientos oftalmológicos, pulmonares, urológicos, gastrointestinales, periodontales y otorrinolaringológicos.^{39,60} Su uso conlleva diferentes ventajas, como estabilidad, polimerización en presencia de humedad, disminución del tiempo quirúrgico, adecuada dispersión, resistencia a la humedad, unión fuerte y flexible, biodegradabilidad y fácil aplicación.⁴¹

Actualmente no se recomienda el uso de estos plásticos para reemplazar la sutura convencional, aunque en estudios experimentales se obtienen mejores resultados con la aplicación de CNAG.^{35,38} En el estudio de Vanholder y col. se comparó el resultado cosmético externo y el aspecto morfológico de lesiones en la piel tratadas con la aplicación local de etil-2-CNAG o con técnica de sutura tradicional. Los resultados mostraron que no existe diferencia en el aspecto cosmético entre las lesiones en la piel tratadas de una u otra forma, que el tratamiento con el adhesivo no retardó la cicatrización y no ocasionó efecto adverso o daño en las estructuras de la piel, a diferencia de las heridas suturadas que

tuvieron alta tendencia a desarrollar abscesos y/o mayor inflamación.

Otros usos, como el control de hemorragias, especialmente de los órganos sólidos en traumatismo, cirugía del riñón o hígado, de pacientes con diátesis sangrantes^{6,41-43} o reparaciones del tracto gastrointestinal,⁴⁴ parecerían ser indicaciones ideales para el uso de los CNAG. Bajo combate o accidentes masivos, con sangrado no controlado por otros medios y hemorragia en pacientes anticoagulados o con trastornos de la coagulación operados de urgencia, la anastomosis vascular y hemostasia deben ser rápidas y eficaces. Las actuales técnicas de sutura para la anastomosis término-terminal son comparativamente lentas.⁵⁷ En estudios previos, la anastomosis vascular empleando CNAG es más rápida y la pérdida de sangre significativamente menor que cuando se usan suturas convencionales,^{3,45,58,59} aunque conlleva dificultades técnicas como mantener los vasos en la posición mientras polimeriza el monómero.¹⁸ El bucrilato se ha usado exitosamente en trombosis vasculares, pero su uso en anastomosis microvasculares aún es cuestionado.^{46,47} Se recomienda también su uso para reforzar líneas de sutura débiles o poco seguras, cierre o reforzamiento de suturas en tejidos contaminados o infectados, suturas vasculares infectadas y fistulas cutáneas biliares y gastrointestinales.⁶

Matsumoto y col. recomendaban que los CNAG solamente se usaran como una medida extrema para salvar la vida cuando habían fallado otros métodos quirúrgicos convencionales y solamente deberían usarse para hacer hemostasia, reforzar suturas vasculares y reaproximación de hígado o riñones lacerados.⁴⁸ En los últimos años se han reportado en la literatura casos del uso exitoso del etil-2-CNAG como medida extrema en hemorragia incontrolable en cirugía del corazón.⁶⁰

Respuesta inmunitaria y carcinogénesis

El desarrollo de sarcomas en ratas después de la inyección subcutánea de grandes dosis de monómeros de metil-e isobutil-CNAG son la única causa que liga esta familia de adhesivos con carcinogénesis, aunque en perros no se observa desarrollo de neoplasia después de su inyección y seguimiento a dos años.^{9,48,59} También se han reportado casos de hipersensibilidad a estos adhesivos, encontrándose en la literatura reportes de dermatitis irritante por contacto con etil-2-CNAG.^{51,52} Además, se ha estudiado su posible asociación a sensibilización inmunológica. Se piensa que compuestos hapténicos, de pequeño peso molecular, pueden reaccionar con grandes moléculas de proteínas e inducir la respuesta humoral. Se piensa que las reacciones alérgicas por CNAG, más que causadas por su molécula, sirven de vehículo catalizador para otros alérgenos.⁵³

Hoy en día, algunos de los CNAG usados originalmente han sido objeto de nuevos estudios y se han usado otra vez en diversos protocolos de cirugía experimental. Con el paso del tiempo, en un futuro no muy lejano, el uso de los CNAG en

cirugía será habitual y poco a poco se usarán con mayor frecuencia. Sólo resta citar las palabras de Brennan, cirujano plástico, presidente de la Fundación Americana de Cirugía Plástica Facial en 1991 "Desde que estos adhesivos líquidos salieron al mercado en Estados Unidos, muchos cirujanos jubilaron sus agujas de coser".

Agradecimiento

Agradezco de la manera más profunda al Mayor Charles Linden Jr., jefe del departamento de bioingeniería del Instituto de Investigación del Ejército de USA Walter Reed, en Washington DC, por su colaboración para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. Ardis AE. Patentes de EU núm. 2467926 y 2467927, 1949.
2. Kamer FM, Joseph JH. Histoacryl. Its use in anesthetic facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 193-197.
3. Menard JW, Prejean CA, Tucker WY. Endoscopic closure of bronchopleural fistulas using a tissue adhesive. *Am J Surg* 1988; 155: 415-416.
4. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH. Chemistry and performance of cyanoacrylates adhesives. *J Soc Plast Eng* 1959; 15: 413-417.
5. Nathan HS, Nacheas MM, Solomon RD, Halpern BD, Seligman AM. Nonsuture closure of arterial incisions using a rapidly polymerizing adhesive. *Ann Surg* 1960; 162: 648.
6. Vasko JS, Brockman SK. Clinical and experimental experiences with plastic adhesives. *Ann Surg* 1965; 162: 123-129.
7. Kamer FM, Joseph JH. Histoacryl. Its use in aesthetic facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 193-197.
8. Tseng YC, Hyon SH, Ikada Y, Taki W, Uno A, Yonekawa Y. Modified ethoxyethyl cyanoacrylate for therapeutic embolization of arteriovenous malformation. *J Biomed Mat Res* 1990; 24: 65-77.
9. Lehman RA, Hayes GJ, Leonard F. Toxicity of Alkyl-2-cyanoacrylates. I Peripheral nerve. *Arch Surg* 1966; 93: 441-446.
10. Seidenberg B, Garrow E, Pimental R, Hurtwitt ES. Studies on the use of plastic adhesive in gastro-intestinal surgery. *Ann Surg* 1963; 158: 721-729.
11. Galil KA, Shofield ID, Wright GZ. Detection of cyanoacrylate tissue adhesives in histological sections. *J Biomed Mat Res* 1984; 18: 609-616.
12. Collins JA, Pani KC, Lehman RA, Leonard F. Biological substrates and cure rates of cyanoacrylate tissue adhesive. *Arch Surg* 1966; 93: 428-432.
13. Lyons MB, Lyons GD, Webster D, Wheeler VR. Adhesives in larynx repair. *Laryngoscope* 1989; 99: 376-381.
14. Lehman RA, Lee West R, Leonard F. Toxicity of Alkyl-2-cyanoacrylates. II Bacterial growth. *Arch Surg* 1966; 93: 447-450.
15. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 958-960.
16. Matsumoto T, Dobek AS, Pani KC, Kovaric JJ, Hamit HF. Bacteriological study of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Surg* 1968; 97: 527-530.
17. Matsumoto T, Pani KC, Hardaway RM, Leonard F, Jennings PB, Heisterkamp CA. Higher homologous cyanoacrylate tissue adhesives in injured kidney. *Arch Surg* 1967; 94: 393-395.
18. Matsumoto T, Pani KC, Hardway RM, Jennings PB, Taschan PB, Leonard F. Method of arterial anastomosis using cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Surg* 1967; 94: 389-391.
19. Tseng YC, Hyon SH, Ikada Y, Taki W, Uno A, Yonekawa Y. Modified ethoxyethyl cyanoacrylate for therapeutic embolization of arteriovenous malformation. *J Biomed Mat Res* 1990; 24: 65-77.
20. Toriumi DM, Raslan DF, Friedman F, Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 546-550.
21. Tseng YC, Hyon SH, Ikada Y. Modification of synthesis and investigation of properties for 2-cyanoacrylates. *Biomaterials* 1990; 11: 73-79.
22. Leonard F, Kulkarni RK, Brandes G, Nelson J, Cameron JJ. Synthesis and degradation of poly(alkyl-cyanoacrylates). *J Appl Polymer Sci* 1966; 10: 259-272.

23. Jaffe H, Wade CW, Hegyeli AF, Rice RM, Hodge J. Synthesis and bioevaluation of rapidly biodegradable tissue adhesive: 1,2-isopropylidene glyceryl 2-cyanoacrylate. *J Biomed Mat Res* 1986; 20: 213-217.
24. Tseng YC, Hyon SH, Ikada Y, Taki W, Uno A, Yonekawa Y. Modified ethoxyethyl cyanoacrylate for therapeutic embolization of arteriovenous malformation. *J Biomed Mat Res* 1990; 24: 65-77.
25. Jaffe H, Wade CWR, Hegyeli AF, Rice R, Hodge J. Synthesis and bioevaluation of alkyl-2-cyanoacryloyl glycolates as potential soft tissue adhesive. *J Biomed Mat Res* 1986; 20: 205-212.
26. Hood TW, Mastro AR, Chou SN. Neural and vascular reaction to cyanoacrylate adhesives: a further report. *Neurosurg* 1982; 11: 363-366.
27. Kulkarni RK, Hanks GA, Pani KC, Sleeman HK, Brandes G, Kulkarni RK, Leonard F. The in vivo degradation of poly(methyl cyanoacrylate) via thiocyanate. *J Biomed Mat Res* 1967; 1: 11-16.
28. Cameron JL, Woodward SC, Pulaski EJ, Sleeman HK, Brandes G, Kulkarni RK, Leonard F. The degradation of cyanoacrylate tissue adhesive. *Surgery* 1965; 58: 424-430.
29. Leonard F, Kulkarni RK, Nelson J, Brandes G. Tissue adhesives and hemostasis-inducing compounds: The alkyl cyanoacrylates. *J Biomed Mater Res* 1967; 1: 3-9.
30. Lenaerts V, Courvreur P, Chistisens-Leyh D, Joiris E, Roland M, Rollman B, Speiser P. Degradation of poly(isobutyl cyanoacrylate) nanoparticles. Butterworth & Co. publishers Ltd, 1984.
31. Muller RH, Lhern C, Herbolt J, Couvreur P. In vitro model for the degradation of alkyl-cyanoacrylate nanoparticles. *Biomaterials* 1990; 11: 590-595.
32. Cameron JL, Woodward SC, Pulaski EJ y cols. The degradation of cyanoacrylate tissue adhesive. *Surgery* 1965; 58: 424-430.
33. Woodward SC, Herrmann JB, Cameron JL, Brandes G, Pulaski EJ, Leonard F. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg* 1965; 162: 113-121.
34. Collins JA, Pani KC, Lehman RA, Leonard F. Biological substrates and cure rates of cyanoacrylate tissue adhesive. *Arch Surg* 1966; 93: 428-432.
35. Ortega-Moreno, Caballero Gómez. Tratamiento de defectos cutáneos con cianoacrilato. *Estudio experimental en ratas. Cirugía Española* 1993; 54: 406-409.
36. Takenaka H, Esato K, Ohara M, Zempo N. Sutureless anastomosis of blood vessels using cyanoacrylate adhesives. *Surg Today* 1992; 22: 46-54.
37. Trail IA, Powell ES, Noble J, Crank S. The role of an adhesive (Histoacryl) in tendon repair. *J Hand Surg* 1992; 17: 544-549.
38. Vanholder R, Missoten A, Roels H, Matton B. Cyanoacrylate tissue adhesive for closing skin wounds: a double blind randomized comparison with sutures. *Biomater* 1993; 14: 737-742.
39. Casanova R, Herreras GA, Vasconez-Engels B, Velasquez C, Grotting JC. Microarterial sutureless sleeve anastomosis using a polymeric adhesive: an experimental study. *J Rec Microsurg* 1987; 3: 201-207.
40. Papatheofanis FJ. Prothrombotic cytotoxicity of the cyanoacrylate tissue adhesive. *J Surg Res* 1989; 47: 309-312.
41. Matsumoto T, Hadaway RM, Heisterkamp CA, Pani KC, Leonard F. Higher homologous cyanoacrylate tissue adhesive in surgery of intestinal organs. *Arch Surg* 1967; 94: 861-864.
42. Healy JS. Experiences with plastic adhesive in the non suture repair of body tissues. *Amer J Surg* 1965; 109: 416.
43. Ota K, Mori S, Mizun K, Inou T. Experimental and clinical use of adhesive on parenchymatous organs. *Arch Surg* 1968; 96: 231-238.
44. Matsumoto T, Pani KC, Hardaea RM, Leonard F. Closure gastrointestinal perforations with cyanoacrylate tissue adhesive. *Arch Surg* 1967; 94: 185-186.
45. Matsumoto T, Pani KC, Hardway RM, Leonard F, Heisterkamp CA. Cyanocrylate tissue adhesive in surgery in anticoagulated subjects. *Arch Surg* 1967; 94: 187-189.
46. Carson HS, Allen MM. Comparative studies of experimental blood vessels anastomosis using biological adhesives. *Southern Med J* 1967; 60: 1331-1335.
47. Souther SG, Lebitsky S, Roberts WC. Bucrilate tissue adhesive for microvascular anastomosis. *Arch Surg* 1971; 103: 496-499.
48. Matsumoto T, Nemhauser GM, Solñoway HB, Heisterkamp C, Aaby G. Cyanoacrylate tissue adhesives: an experimental and clinical evaluation. *Military Medicine* 1969; 134: 247-252.
49. Collins JA, Pani KC, Seidenstein MM, Brandes G, Leonard F. Cyanocrylate adhesives as topical hemostatic aids. I. Experimental evaluation on liver wounds in dogs. *Surgery* 1969; 65: 256-259.
50. Samson D, Marshall DJ. Carcinogenic potencial in isobutil-2-cyanoacrylate. *J Neurosurg* 1986; 65: 571-572.
51. Calnan CD. Cyanocrylate dermatitis. *Contact dermatitis* 1979; 5: 165-166.
52. Shelley ED, Shelley WB. Chronic dermatitis simulating small-plaque parapsoriasis due to cyanoacrylate adhesive used on fingernails. *JAMA* 1984; 252: 2455-2456.
53. Kopp SK, MacKay RT, Moller DR, Cassidy K, Brooks SM. Asthma and rhinitis due to etil-cyanoacrylates instant glue. 1985; 102: 613-615.
54. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH. Chemistry and performance of cyanoacrylates adhesives. *J Soc Plat Eng* 1959; 15: 413-417.
55. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 958-960.
56. Tseng YC, Tabata C, Hyon SH, Idaka Y. In vitro toxicity test of alkyl-2-cyanoacrylate polymers by cell culture method. *J Biomed Mat Res* 1990; 24 (10): 1355-1367.
57. Healy JE, Clrk RE, Gallanger HS y col. Nonsuture repair of blood vessels. *Ann Surg* 1962; 155: 817-826.
58. Matsumoto T, Hardaway RM, Heisterkamp CA, Pani KC, Leonard F, Margetis PM. Cyanoacrylate adhesive and hemostasia. *Arch Surg* 1967; 94: 858-860.
59. Weinstein PR, Wilson CB. Nonsuture closure of small vessels arteriotomies. *Surg Forum* 1969; 20: 447-449.
60. Robicsek F, Rielly JP, Marrou MC. The use of cyanoacrylate adhesive (Krazy-glyue) in cardiac surgery. *J Cardiac Surg* 1994; 9: 353-356.