

50/11209

Lej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

CIANOACRILATO EN LA SINTESIS PRIMARIA DE
HERIDAS QUIRURGICAS LIMPIAS DE 15 CM. DE
LONGITUD, UN ESTUDIO EXPERIMENTAL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. JUAN JOSE LOPEZ MARTINEZ

ASESOR: DR. JESUS ARENAS OSUNA.

2602191



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CIANOACRILATO EN LA SÍNTESIS PRIMARIA DE HERIDAS
QUIRÚRGICAS LIMPIAS DE 15 CM. DE LONGITUD, UN ESTUDIO
EXPERIMENTAL

No. DE REGISTRO DEFINITIVO 976900145



DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO

JEFE DE LA DIV. DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO "LA RAZA"



DR. JOSÉ FENIG RODRÍGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO "LA RAZA"



DR. JUAN JOSÉ LÓPEZ MARTÍNEZ

RESIDENTE DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO "LA RAZA"

AGRADECIMIENTOS

A todos mis profesores de Cirugía General
por sus enseñanzas en las salas de quirófano.

Al Dr. Jesús Arenas Osuna (Subjefe de Educación e Investigación Médicas
HECMNR)

A la Dra. María Eugenia Galindo Rujano (adscrito al Depto. De Anatomía
Patológica del HECMNR)

A la Q.F.B. Guadalupe Herrera Villegas (Directora del Bioterio de la
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del INP)

A D.G. Cecilia Esquivel González (Diseñadora Grafica de la Div. de
Educación e Investigación Médicas del HECMNR)

RESUMEN

CIANOACRILATO EN LA SÍNTESIS PRIMARIA DE HERIDA QUIRÚRGICA LIMPIA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.

López MJ, Arenas OJ, Galindo RE. Cirugía General y Anatomía patológica del HECMN "La Raza", IMSS. DF.

OBJETIVO

Conocer la utilidad y complicaciones del uso del Cianoacrilato en la síntesis primaria de heridas quirúrgicas

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, experimental, longitudinal comparativo en ratas hembras Swib-Wistar, edad de 100 días, peso de 210gr. y talla de 38 cm. Sedación con midazolam y analgesia con xilocaína 1%, se efectuó incisión dorsal de 15 cm de longitud, se registra diariamente durante 30 días.

RESULTADOS

En 20 ratas hembras se utilizó cianoacrilato y en una nylon, el tiempo de la síntesis con el adhesivo fue de 2'21" en cantidad de 1 gr. y el costo fue de \$4.24 para cada una de ellas. El tiempo de adhesión fue inmediato y el despegamiento ocurrió al 6 día; se observó deshiscencia de la herida quirúrgica en el 29% entre el 1º y 2º día postaplicación, la adhesión fue del 71% y las áreas de deshiscencia se observaron en sitios de flexión, tensión y trauma. La resistencia tensil al término del estudio fue de 250 gr. y el resultado cosmético fue bueno. Los cambios histológicos demuestran menor reacción inflamatoria local en dermis y músculo, los fibroblastos depositan calágena en forma regular, mitosis regular y neovascularidad normal.

CONCLUSIONES

1. El cianoacrilato es útil en la síntesis primaria de heridas quirúrgicas limpias de 10.5 cm de longitud.
2. La dehiscencia de la herida se observó en sitios de flexión tensión y trauma.
3. La cantidad de cianoacrilato empleado fue de 1.4 gr. con un costo de \$4.24 (nylon \$45.00) El resultado cosmético y funcional fue bueno.
4. Produce mínima reacción inflamatoria en planos profundos y la cicatrización es buena. No se observó citotoxicidad local o sistémica.
5. Su aplicación es fácil, barata con adhesión espontánea y despegamiento espontaneo al 6° día.

ABSTRACT

López M. J., Arenas O. J., Galindo R. E. Cyanoacrylate in the Primary synthesis or clean surgery hurts in experimental animals.

Cirugía General y Anatomía Patológica del H.E.C.M.N. "La Raza" IMSS, D.F.

SUBJECTS:

Know utilities and complications about cyanoacrylate usyng on primary synthesis or surgery hurts.

MATERIAL AND METHODS

Experimental longitudinal and prospective comparative study on female rats swib-wistar, age 100 days, wight 210 gr. and 38 cm. height. Sedation with midazolam and analgesia with xilocaine at 1%, realized dorsal incission of 15 cm and daily search for 30 days.

RESULTS

The cyanoacrylate was used in 20 rats and only one nylon, time of the synthesis with adhesive was for 2 minutes and 21 seconds. 1.24 gram, the adhesive. Cost was \$4.24 for each. Time of adhesion was immediate unadhesion occurred in 6 days; watched deshiscence of surgery hurt on 29% between first and second day postapplication, the adhesion was 71% and the ares of deshiscence looks in sities of flexion, tension and trauma. The tensional resistance at the end of the study was 250 gr. and the cosmetic results was good. The histological changes shown less local inflamatory reaction in dermis and muscle, fibroblastos deposit colagene in regular form, regular mithosis and normal neovascularis.

CONCLUSIONS

1. The cyanoacrylate is fine in the primary surgery clean hurts of 10.5 cm. height.

2. Dehiscence of the hurt was looked in sities of flexion, tension and trauma.

3. The amount of cyanoacrylate applied was 1.4 gr., the cost of \$4.24 (nylon \$45.00). The cosmetic and functional results were good.

4. Produces minimal inflammatory reaction in deep planes and the cycatrization is good. Local and sytemic cytotoxic were not looked.

5. Its application is easy, cheap, spontaneous adhesion, and unadhesion on the sixthh day.

Key words: Cyanoacrylate Surgery Hurt Synthesis

INTRODUCCIÓN

Ardis en 1949 descubre el cianoacrilato de una reacción química entre el formaldehído y un alkylicianoacetato, obteniendo un prepolímero que al aplicarse calor se despolimeriza destilando a un monómero, líquido, tóxico y fuerte adhesivo que inicialmente fue empleado en el área industrial (1). Posteriormente se inicia un creciente interés para utilizarlo como adhesivo tisular y en 1959 (2) Coorver modifica el compuesto de cadena corta, intercalando una molécula del grupo Alcoxycarbonil (-COOR) Figura 1; sintetizando algunos compuestos menos tóxicos, al que le descubren propiedades adhesivas (RCH₃ Metil) que es el Metil-2-Cianoacrilato (Eastman 910 monómero) y sugiere su aplicación en la medicina humana. En 1965 Watson y Maguda (3) emplean el producto en una plastia temprana de un membrana timpánica observando datos de citotoxicidad. Esto fue motivo por en cual muchos autores cambian a combinaciones con esteroides (7) y posteriormente a derivados del cianoacrilato de cadena larga (4-5-6-8-9-10). Estos compuestos sufrieron modificaciones en el trascurso del tiempo. (R= CH₂H₅- Etil- 2 - cianoacrilato o kola loka) el siguiente producto fue (R= C₄H₉- Isobutil-2cianoacrilato ó bucrilato) y el (R= C₄H₉- Butil- 2 cianoacrilato con tono azul por la adición de 0.1% de Hidroxi-4 (-P - Toluidion) - antracción ó Histoacril este último para su conservación requiere una temperatura menor de 4 grados centígrados. Otros monómeros de cadena larga que han surgido son el Heptil-alfa-cianoacrilato y el N-2-Butil-cianoacrilato o Nexaband. Le sucedieron estudios experimentales y clínicos en tejido óseo. Injerto de cartílago, oído medio piel, córnea, tejido vascular, entre otros (11-12-13-14-15). Y ultimamente se a demostrado la eficacia de una nueva generación de derivados de cianoacrilato de cadena larga, que provoca mínimos a nulos efectos citotóxicos, este producto es el Octilcianoacrilato (Dermabond, Ethicon inc.Summerville, N.J.) que es el que es el resultado de una formula de monomeros

de cianoacrilato de cadena larga patentada en tres dimensiones de 4 tiempos de N-2 Butil-cianoacrilato, en combinación con el material plástico, resistente, flexible y que se conserva a temperatura ambiente (35-36).

El cianoacrilato se degrada por hidrólisis la cual esta determinada por la longitud de su cadena alcaolide, conoce su farmacocinética; se distribuye a través del plasma cuando se administra por vía endovenosa; cuando se aplica en la piel se absorbe en mínimas cantidades. Se ha rastreado con emisiones de nanoparticulas radioactivas y su degradación ocurre en el sistema reticulo endoplasmático y en células hepáticas, finalmente su depuración es por vía renal (4-26-27-38-39-40).

El uso clínico se ha difundido en pacientes pediátricos en países como Canadá, Israel y algunos de Europa con la finalidad de disminuir la ocupación hospitalaria en salas de urgencias, el tiempo de síntesis, costos y el dolor que provoca la aplicación y retiro de sutura convencional, abatir las infecciones de heridas quirúrgicas, mejorando los resultados cosméticos. (16-17-18-19-20-21-22-23).

Se ha demostrado que los derivados del cianoacrilato de cadena larga tiene actividad bacteriostática para gérmenes Gram positivos e incluso se ha observado que el *Estrafilococ epidermis* se adhiere y coloniza la película del adhesivo, sin que ello cause infección de la herida afrontada. (22-25-28-29-30-41).

Bresnahan, Venezuela y Quinn. Demostraron que la resistencia tensil cuando se compara el cianoacrilato y Nylon 5/0 no tiene diferencia

significativa al cabo del día 7 al 14/o posterior a su aplicación (Histoacril, Nexaband y Dermabond) y de 7 días para el Bucrilato y Kola loka. Los efectos citotóxicos han disminuidos cuando se aplican adhesivos de nueva generación como lo es el uso de Octilcianoacrilato (Dermabond) (31-34-35). Su efecto carcinogénico no se ha demostrado en estudios controlados a largo plazo en humanos vivos, y solamente existen reportes en lotes de ratas predispuestas a presentar sarcoma en quienes se instilaron 100 veces la dosis utilizada en humanos de metil-2-cianoacrilato. (31-32-33-34).

La incisión sobre la piel sana desencadena fenómenos de inflamación y reparación; las heridas quirúrgicas con cierre primario o de primera intención se definen como una incisión limpia y además los tejidos son afrontados por medio de suturas y la cicatrización ocurre sin contaminación bacteriana significativa con pérdida mínima de tejido o sin ella. Durante este proceso se llevara a cabo una serie de eventos fisiológicos que pueden ser alterados o retrasados por factores que causen dehiscencia de la herida quirúrgica, entre estos señalamos a los más importantes: Desnutrición en pacientes, inmunosupresión, neoplasias, cuerpos extraños en la herida quirúrgica, procesos infecciosos, heridas sometidas a extrema flexión o tensión, por lo que en estas condiciones no es recomendable el uso de sustancias adhesivas como el cianoacrilato y derivados de cadena larga. (37).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto se realizó en el Depto. De Cirugía General del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", IMSS y en el Bioterio de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas de I.P.N. del día 16 de enero al 17 de febrero de 1997.

Con el objeto de conocer la utilidad y complicaciones tempranas del uso del cianoacrilato de cadena larga en la síntesis primaria de herida quirúrgicas limpias de 15 cm. De longitud, se diseñó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo. En el estudio se incluyeron a 21 ratas hembras Swib-Wistar, con edad promedio de 100 días, peso > 210 grs. talla > de 38 cm de longitud. Se excluyeron los animales que mueren por causas ajenas a la incisión o a la aplicación de la anestesia y cambios de temperatura que fueran adversos. A todos los animales se les brindó cuidados en el bioterio en jaulas individuales, con calefactor radiante húmedo, ciclos de luz - oscuridad (12 x 12 hrs.) alimentadas con dieta comercial (Purina) y zanahorias, el agua se administran *ad libitum*.

En todos los animales se administró sedación menor con midazolam a dosis de 80 microgramos por vía intramuscular y posteriormente se efectuó tricotomía en el dorso (16 cm de longitud) se aplicó antiséptico (cloruro de benzalconio) el que no interfiere en la observación para detectar datos de citotoxicidad secundaria a la aplicación del adhesivo; analgesia con xilocaína simple al 1%. Se practicó incisión longitudinal de 15 cm, la

hemostasia se realizó bajo presión directa, secamos los bordes quirúrgicos y se aplicó el adhesivo en 20 heridas y 1 la síntesis fue con Nylon del 4/0.

Durante el estudio se realizó un registro gráfico diario para detectar el desarrollo de complicaciones como seroma, hematoma, infección o dehiscencia. Se efectuó registro fotográfico durante el procedimiento y al día 7o. y 30 del postoperatorio. Otros parámetros estudiados fueron: La medición del tiempo de síntesis, a partir del afrontamiento, aplicación del adhesivo y culminación del cierre; Se evaluó el tiempo de adhesión cutánea y el tiempo de desprendimiento espontáneo de la película adhesiva; Se midió la cantidad del adhesivo empleado para cada síntesis y se calculó el costo individual; se buscaron datos de citotoxicidad local inmediata; El resultado funcional y cosmético fue evaluado en el postoperatorio inmediato, mediano y hacia el final del estudio; la resistencia tensil fue medida al finalizar el estudio. Se practicó la toma de biopsias en diferentes tejidos afrontados por el adhesivo y Nylon para observar los cambios histológicos y hacer la comparación anatomopatológica.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de dispersión y de tendencia central, y de probabilidad.

RESULTADOS

Se utilizaron 21 Ratas cepa Swib-Wistar, las cuales cumplieron 100 días de vida al inicio del estudio (fecha de nacimiento del lote, el 7-9 de octubre de 1996). Con un peso promedio de 230.7 grs. (rango máximo de 252.5 grs. y mínimo de 219 grs.) La talla promedio fue de 38 cm. (rango máximo de 39 cm. y mínimo de 38.0 cm.)

Se cronometró el tiempo de síntesis con un promedio de 2'22" (rango mínimo de un minuto 35" hasta 2' minutos 40"). En la (gráfica No. 1) se demuestra que para la síntesis de una herida quirúrgica de 15 cm. de longitud se utiliza una hebra de Nylon de 60 cm. de longitud y el tiempo requerido para concluir el cierre es de 5 minutos; con el empleo del adhesivo una incisión se afrontó en un tiempo mayor de 2 minutos 31"; 11 incisiones fueron cerradas en un tiempo entre 1' 31" a 2' 30" y finalmente 8 incisiones emplearon un tiempo menor de un minuto 31 segundos.

En la (gráfica No. 2) se observa que para la síntesis de una herida quirúrgica de 15 cm. de longitud, se requiere una hebra de 60 cm. de longitud con un costo de \$45.00, en este caso en particular la adhesión cutánea de epitelización ocurre al 60. día y el retiro de sutura en promedio debe ser entre el séptimo y octavo día postoperatorio. En comparación, cuando la herida se afronta con el adhesivo, se requiere de 1.4 grs. del producto activo, que tiene un costo de \$4.24.; la adhesión cutánea es inmediata y su desprendimiento espontáneo ocurre al 6 día. Al finalizar el estudio se efectuó la medición de la resistencia tensil durante la cual ambos

bordes quirúrgicos soportaron una tracción de 250 grs. sin que existiera diferencia entre el adhesivo y el Nylon.

No se observó la formación de hematoma, seroma o infección sin embargo, la complicación que ocurrió en las primeras 24-48 hs. postoperados fue la dehiscencia, la que se observó en los sitios de flexión, tensión y de mayor trauma; este último se debió a la acción del animal al rascarse o comprimirse con las paredes de la jaula. (En la gráfica No. 3) se muestra que el promedio de dehiscencia es de 28.64% (equivalente a 4.5 cm.) con rango máximo de 40% (6 cm.) y mínimo de 13.3% (2 cm.). Sin embargo, la adhesión óptima en promedio fue de 71.36% (equivalente a 10.5) con sitios de adhesión máxima de 86.7% (equivalente a 13 cm.) y mínimo de 60% (9 cm.). En este estudio los sitios de mayor dehiscencia se observaron en el dorso y la cola la (gráfica No.4) muestra otros sitios anatómicos de dehiscencia:

No se observaron datos de citotoxicidad locales tales como edema, eczema, vesículas, palidez, eritema y deducimos que existió dolor ya que el animal en estudio se tornó inquieto y se rascaba el dorso; el proceso de cicatrización no limitó la hiperactividad normal del animal en estudio.

El resultado cosmético fue aceptable hacia el final del estudio y se muestra en la (fotografía No. 1)

La imagen histológica se muestra en la (fotografía No. 2), el corte se preparó con hematoxilina-esosina. Se observa que el adhesivo se deposita solamente en la epidermis, el afrontamiento cutáneo es de forma regular;

A nivel de la dermis y del músculo seccionado existe una mínima reacción inflamatoria no aguda. Los fibroblastos presentan mitosis normal y no se observan atipias celulares; el depósito de colágena se está integrando de forma regular en un tejido fibroso cicatricial, la búsqueda del adhesivo en planos profundos fue negativa. En comparación, los bordes afrontados con Nylon 4/0 muestra que la superficie epidérmica es de forma irregular a manera de eslabones y en planos de la dermis existe una reacción inflamatoria No aguda más acentuada, con presencia de células gigantes polinucleadas, (fotografía No. 3), se observan macrófagos fagocitando restos del material de sutura, la fibrosis cicatricial está retraída y en ambos casos la neovascularización es similar.

DISCUSIÓN

El cianoacrilato se descubrió en 1949, deriva de una reacción química entre el formaldehído y un alquilcianoacetato que en presencia de calor y agua se obtiene a un prepolímero, que se despolimeriza como adhesivo tóxico (1). Su uso clínico data de 1959 (2); en 1965 (3) se describieron efectos citotóxicos en humanos. La farmacocinética es conocida y de esta, su distribución a través de los tejidos ocurre en el plasma al administrarse por vía paraentérica, cuando se aplica en la piel se absorbe en mínimas cantidades. Su distribución fue rastreada por la emisión de nanopartículas radioactivas marcadas con Iodine 125I 131I, Indium, Tecnecio 99 y Carbono 14. Concluyendo que por vía plasmática se dirigen hacia el sistema retículoendoplasmático después de 5 minutos de haberlo administrado por vía endovenosa y su dosis final corresponde al 60-75% de la dosis inicial. La degradación ocurre en el mismo sistema retículoendoplasmático y en células hepáticas (4-26-27-38-39). La infusión crónica por vía endovenosa causa hepatotoxicidad, que se manifiesta por aumento en la secreción de 1-acidoglucoproteína, disminuye la síntesis proteica (albúmina) la gluconeogénesis y la glucogenólisis, sin embargo, este daño es reversible a los 15 días después de haber suspendido la infusión del adhesivo (40) y su excreción final es por vía renal. (4)

Trabajos previos demostraron que los derivados del cianoacrilato de cadena corta (etil-2-cianoacrilato y Metil-2-cianoacrilato) causaban mayor reacción inflamatoria no aguda y la presencia de células gigantes polinucleadas (31-34) motivo por el que dejaron de utilizar e incluso surgieron derivados monomeros de cadena larga con los que se ha

logrado extensa experiencia clínica en tejidos óseos, cartilaginoso, dentina, piel, córnea, oído medio, meninges y vasos sanguíneos (14-17-18-19-21).

A partir de la década de los 70s, se desarrollaron productos adhesivos como el Isobutil-2 cianoacrilato (bucrilato); el Butil-2-cianoacrilato (Histoacril) los cuales han tenido más aceptación ya que su reacción inflamatoria es menor en forma significativa en virtud de que su cadena alcaolide larga se absorbe y se degrada en forma más rápida. Quinn, Kamer, Applebaum, Mizrahi han demostrado que estos productos disminuyen costos al emplearse en la síntesis de heridas traumáticas, el dolor que ocasiona la aplicación y retiro de suturas convencionales, la estancia en salas de urgencia, su aplicación es fácil y rápida.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva generación de derivados cianoacrilatos de cadena larga tales como el N-2-Octil-cianoacrilato (Nexabond) y el DERMABOND (Octilcianocrilato) de Ethicon inc. Summerville, N.J. los cuales decremantan los efectos citotóxicos ya que éstos dependen del tiempo de exposición y la profundidad a la que son aplicados en los tejidos (35-36) tiene la ventaja de que se adiciona de una substancia plástica y su conservación es al medio ambiente, su uso disminuye las complicaciones inherentes a la aplicación del anestésico local ya que no es necesario el empleo de jeringas, agujas y además disminuye el riesgo de enfermedades transmisibles como el AISD y hepatitis (20).

La investigación en busca de alternativas para la síntesis de heridas es diversa, y de esto los adhesivos derivados del cianoacrilato fueron

aprobados en Canadá en 1975 y en algunos países de Europa e Israel. En USA, la FDA no ha autorizado el empleo en humanos vivos.

Varios autores han informado datos de citotoxicidad local manifestado por la presencia de vesículas, eczema, calor durante su aplicación, prurito, palidez o eritema durante la primera semana de la aplicación y en casos aislados con sensación de dolor, hecho que está de acuerdo en nuestra observación que motivo el intento de remoción del adhesivo mediante rascado o presión contra las paredes de la jaula. Quinn en 1992 efectuó en Canadá un estudio con heridas de 0.5-4 cm. de longitud en donde emplearon derivados cianoacrilatos, de cadena larga y reporta un índice de dehiscencias de 0.7-1.9% en 81 pacientes; Mizrahi en Israel comunicó que la síntesis en 1500 laceraciones fue excelente encontrando un índice de dehiscencias de 0.7% con heridas de 0.5-8cm. de longitud; Applebaum lo utilizó en 143 pacientes con heridas hasta de 8 cm. de longitud con un índice de dehiscencia del 0.57%; Watson en Inglaterra informó los resultados obtenidos en 45 pacientes con incisiones hasta 7.5 cm. (14), y el índice de dehiscencia fue de 1.85%. Observando que la presencia de dehiscencia esta relacionada con la aplicación del adhesivo en zonas de mayor flexión, tensión, heridas infectadas o que su aplicación sea con mala técnica. Estos hechos no coinciden con nuestros hallazgos, ya que la molestia que causó el adhesivo en los animales en experimentación probablemente condicionó el rascado y remoción temprana del adhesivo. Nuestro promedio de dehiscencia para cada incisión es del 28.6% (equivalente a 4.5 cm.) y la adhesión óptima fue del 71.36% (equivalente a 10.5 cm.). Diversos autores (16-18) recomiendan el auxilio de 30 segundos de presión en el momento del afrontamiento para garantizar su

polimerización e incluso sugieren mantener la herida seca, limpia y cubierta por un mínimo de 72 hs. con gasas estériles, Elastoplas o tegaderm. Nosotros observamos que la adhesión cutánea es inmediata y que el tiempo de síntesis fue rápida y fácil con un promedio de 2 minutos 22 segundos para una herida de 15 cm. de longitud, varios autores difieren en el tiempo de síntesis ya que va a depender de la experiencia en la aplicación del adhesivo y el tamaño de herida, en promedio para una herida desde 0.5-8 cm. se reportan tiempos desde 30 segundos hasta un minuto (18-19-20-21).

En nuestra casuística el desprendimiento espontáneo ocurrió al sexto día, a diferencia de lo comunicado por otros autores en el que ocurrió el 7o. al 14o. día (nexaband y Dermabond). Abadir sugiere que para la remoción en caso necesario se debe emplear acetona con buenos resultados (43)

La ventaja de estos adhesivos es que reduce el tiempo necesario para el cuidado postoperatorio ya que los pacientes son instruidos para su lavado o su retorno a la consulta en caso de complicaciones y además no requiere retiro de sutura, en virtud de despegarse espontáneamente (Applebaum). Su aplicación es fácil, rápida y con un costo menor, además no existe diferencia significativa cuando se ha comparado el adhesivo con el Nylon o Polipropileno de 5/0. (16-19-23-24)

El empleo del adhesivo como alternativa para la síntesis de heridas es buena ya que se ha demostrado su efecto bacteriostático contra gérmenes gram positivos sometidos a cultivos con (gel Agar, Muellen-

Hinton) los cuales han resultado negativos especialmente para los Estreptococos piógenes, Estreptococo mitis, Escherichia coli, Pseudomona aeruginosa, Estafilococo aureus. El Estafilococo epidermidis ha colonizado la película seca del adhesivo, sin que su presencia sea causa de infección de la herida (22-25-28-29-30-41). Su efecto como fungicida tópico No se demostró a largo plazo (41). Algunos autores (18-20-219 han comunicado índices de infección de la hériada hasta en un 0.5% - 2.9%, en nuestro estudio no se observó ningún caso de infección.

Quinn al emplear el N-Butil-cianoacrilato informó un costo por cada tubo de 0.75 ml. de \$ 30.00 Dls. canadienses, este producto esta manufacturado para una sola aplicación, sin embargo los autores la emplean para múltiples ocasiones y cuando esto ocurre se sugiere que el envase no entre en contacto con la herida o con la piel. En el caso de blefaroplastias de regular tamaño se pueden usar entre 10-12 veces y cada aplicación tendra un costo de \$ 3.00 Dls. Applebaum en 1991, reportó un costo de \$ 23.00 por tubo con cantidad suficiente para 8 aplicaciones cada una con un costo de \$2.86 Dls., Watson en Londres informó el costo por cada tubo de \$45.00 Lbs. en comparación con el Nylon 5/0 que tiene un \$90.00 por paquete. Osmond en 1995 informó que es preferible el adhesivo para el cierre de hériadas en grupos pediátricos ya que los resultados son efectivos y los pacientes prefieren este método. En nuestro estudio observamos que cada síntesis de 15 cm. de longitud requiere 1.4 grs. del producto activo con un costo de \$ 4.24 pesos (en donde cada tubo tiene un costo de \$ 8.50 pesos). En relación al resultado cosmético este depende de la escala de evaluación empleada y va desde satisfecho hasta excelente con

seguimientos hasta 6 meses. Lo registrado en nuestro trabajo lo consideramos como bueno. El resultado funcional se evalúa con las funciones de vida de relación (caminar, comer, etc.) en nuestro estudio no observamos que el adhesivo limitará la hiperactividad normal de los animales.

Bresnahan y Valenzuela, no encontraron diferencias significativas en los grupos afrontados con Nylon, Polipropileno y Cianoacrilato de cadena larga. En nuestro estudio ambos bordes soportaron una tracción de 250 grs. a cada lado al finalizar 30 días postaplicación.

Toriumi en 1990 demostró que los derivados cianoacrilatos de cadena corta (Metil y Etilcianoacrilato) desarrollan mayor efecto citotóxico que depende del tiempo de exposición y de la vascularidad de los tejidos en que es aplicado. En comparación al butilcianoacrilato en el que la reacción inflamatoria y la presencia de células gigantes es mínima y reversible, estos resultados son apoyados por lo informado por Brown en 1996. En 1997 Quinn utilizó el Octilcianoacrilato y su efecto citotóxico es aún menor, concluyendo que es la mejor alternativa para la síntesis de heridas en casos seleccionados e incluso se puede emplear en piel, en injerto de cartilagos y hueso con excelentes resultados cósméticos en seguimientos hasta de 8 meses. Se recomienda que su aplicación sea cuidadosa, que el adhesivo no quede entre los bordes y que estos no queden irregulares, lo que previene una mala epitelización. Este material disminuye el rango de dehiscencia e infección de heridas en piel de extremidades, dorso y cara. No debe utilizarse en manos, codo, rodilla y su aplicación requiere de un

exhaustivo lavado. Los resultados de histología que obtuvimos no difieren de lo comunicado por los autores señalados previamente.

Finalmente comentaremos que su efecto carcinogénico con el uso de derivados de cadena larga no se ha demostrado en estudios controlados, sin embargo, existe a largo plazo una publicación que encontró desarrollo de sarcomas en ratas, lo cual responde a que se aplicó en forma peritoneal en un lote de animales predispuestos a presentar tal neoplasia y la dosis utilizada fue de 100 veces mayor a la que se emplea en humanos y además se observó con el empleo de Etil y Metilcianoacrilato. (31--32-33-34)

CONCLUSIONES

1. El cianoacrilato es útil en la síntesis primaria de heridas quirúrgicas limpias de 10.5 cm. de longitud.
2. La dehiscencia de la herida quirúrgica se observó en sitios de flexión, tensión y de mayor trauma.
3. La cantidad de cianoacrilato aplicado en promedio para cada síntesis fue de 1.4 grs. del producto activo con un costo \$ 4.24 pesos, en comparación, una hebra de Nylon tiene un costo de \$ 45.00
4. El resultado cosmético fue bueno y no interfiere con la hiperactividad normal del animal.
5. No se observaron reacciones citotóxicas locales o sistémicas.
6. En virtud de adherirse a la superficie de la epidermis produce mínima reacción inflamatoria en planos profundos facilitando la replicación de fibroblastos y la formación de colágena en forma regular y esto culmina en un proceso de cicatrización de mejor calidad.
7. Su aplicación es fácil, barata, el tiempo de adhesión cutánea es inmediata y el desprendimiento espontaneo ocurre al 6/0 día postaplicación.

BIBLIOGRAFIA

1. ARDIS AE.U.S. Patens No. 2467926 and 2467927 (1949)
2. COOVER HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH, Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. J. Soc Plast Eng. 1959; 15:413-17.
3. WATSON DR, MAGUDA TA, An Experimental study for closure of tympanic perforations with fascia and an adhesive South Med J 1965; 58:844-47.
4. LEONARD F, KULKARNI RK, BRANDES G, NELSON G, CAMERON JJ. synthesis and degradation of (poly alkyl-alfa cyanoacrylates) J. Appl Polymer Sci. 1966; 10:259-72.
5. TABB HG, Ossicular repositioning with bone glue in tympanoplasty. Trans Pac Coast Oto-Ophthalmol. 1968; 49: 51-55.
6. KERR AG, SMYTH GDL, Bucrylate (Isobutylcianoacrilate) as an ossicular adhesive. Arch Otolaryngol Head-Neck Surg. 1971; 94:129-31.
7. KAUFMANN RS. The use of tissue adhesive (isobutylcyanoacrylate) and topical steroid (0.1% dexametasone) in experimental tympanoplasty. Laryngoscope 1974; 84:793-804.

8. VINTERS HV, LUNDIE MJ, KAUFMANN JCE: Long-term pathological follow-up cerebral arteriovenous malformations treated by embolization with bucrylate. *N Engle J Med.* 1986; 314:477-83.
9. MATSUMOTO T, HARDAWAY RM, PAMI KC, MARGETIS PM, ARON ALPHA A SANYO, Japanese tissue adhesive in surgery of internal organs *Am Surg* 1968; 34:263-67.
10. SCHEIDER EA, Experiences with tissue adhesives in middle ear operations. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1972; 34:227-39.
11. SMYTH GDL, KERR AG,: Histoacryl (butilcianoacrilate) as an ossicular adhesive. *J Laryngol Otol.* 1974; 88:539-42.
12. SEIDENTOP KH Tissue adhesive Histoacryl (2-cyanoacrylate) in experimental middle ear surgery. *Am J. Otol* 1980; 2:77-87.
13. RONIS ML, HARWICK DJ, FUNG R,: Review of cyanoacrylate tissue glues with emphasis on their otorhinolaryngol applications. *Laryngoscope.* 1984; 94: 210-13.
14. BLASKAR SN, FRISCH J. Use of cyanoacrylate adhesive in dentistry. *J. Am Dent Assoc.* 1968; 77: 831-37.
15. SPITZNAS M, LOSSAGH H, VOGEL M: Retinal surgery using cyanoacrylate as a routine procedure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1973; 187:102-10.

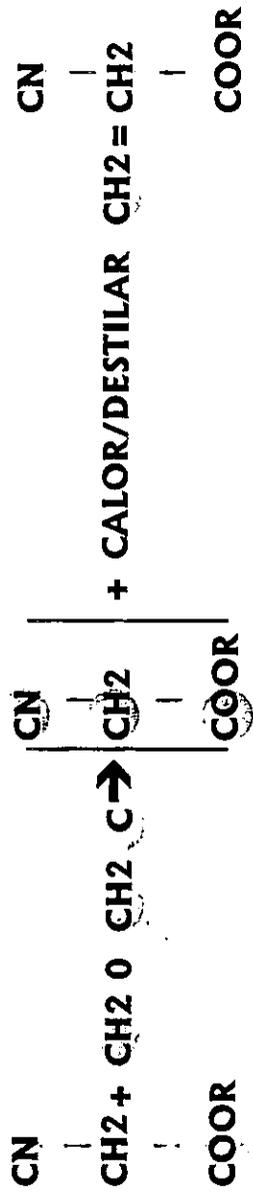
16. BRESNAHAN K. A; HOWELL J. M; WIZOREK J: Comparison of tensile strength of cyanoacrylate tissue adhesive closure of lacerations versus suture closure: *Ann Emerg Med.* 1995; nov: 26: 5: 575-8.
17. KAMER M. JOSEPH H. : Histoacryl use in a esthetic facial plastic surgery. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115: 193-97.
18. WATSON D. P; et al: Use of cyanoacrylate tissue adhesive for closing facial lacerations in children. *Br. Med. J.:* 1989; 299: 1014.
19. QUINN JV; DRZEWIECKI A; et al: A Randomized, controlled trial comparing a tissue with suturing in the repair of pediatric facial lacerations. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 1130 - 35.
20. APPLEBAUM J. S; ZALUT T. MD; et al: The use of tissue adhesion for traumatic laceration repair in the emergency Department. *Ann Emerg Med.* July: 1993; 22: 1190-92.
21. MIZRAHI S; BICKEL A; BEN -LAYISH E.: Use of tissue adhesives in the repair of lacerations in children. *J. Pediatric Surg.* April: 1988; 23: 4: 312 - 13.
22. HOWELL M. J; BRESNAHAN K.A; STEIR T. O: Comparison of effects os suture an cyanoacrylate tissue adhesive on bacterial counts in contaminated lacerations. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* Feb: 1995; 39: 2: 559-60.
23. OSMOND M. H; KLASSEN T.P; QUINN J. V: Economic comparison of a tissue adhesive and suturing in the repair of pediatric facial lacerations. *J Pediatr S.* 1995; Jun: 126: 6: 892-95.
24. VALENZUELA C.S. et al: Comparación de material de sutura y cianocrilato para el cierre de heridas cutáneas. *HECMNR. Tesis. Cirugía Plástica y Rec.* 1989; 1-11.
25. EIFFERMAN R. A; SNYDER J. W: Antibacterial effects of cyanoacrylate glues. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101: 958 - 60.

26. PAM K. C; GLADIEUX G; KUKARNI R. H: The degradation of N-B-cyanocrylate tissue adhesive. *Surgery*: 1988; 63: 481-89.
27. OUSTERHOUT D. K; GLADIEUX G. V; LEONARD F: Cutaneous absorption of N-Alkyl-Alpha cyanocrylate. *J. Biomed. Mater Res.* 1968; 2: 157-63.
28. OLSON M. E; RUSESKA and J. W. COSTERTON: Colonization of N-Butil-2-cyanocrylate by *Sthaphylococcus epidermis*. *J. Biomed. Mater Res.* 1988; 22: 485-95.
29. GIRAY C. B; US-D; GUNAY C; ARAZ K: Antibacterial and cytotoxic effects of N-Butil-2 cyanocrylate used as a tissue adhesive *Mikrobiol-Bul.* 1993; april: 27: 2: 154: 63.
30. QUINN J. V; OSMOND M. H; YURACK J. A: N-Butil-2-Cyanocrylate: Risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J. Emerg. Med*-1995: Jul-Aug: 13: 4: 501-5.
31. TORIUMI M. D; RASLAN W.E. FRIEDMAN M: Histotoxicidad of cyanocrylate tissue adhesive. A comparative Study. *Arch Otolaringol Head Neck Surg.* 1990; 116: 546-50.
32. KUNG H, Evaluation of the Undesirable side effects of the Surgical Use of histoacryl Glue With Special Regard to possible carcinogenicity. Basel Switzerland: RCC Institute for contract Research in toxicology and Ecology; March 1986: proyect 064315.
33. SAMSON D. MARCHALL D.: Carcinogenic potential of Isobutil - 2 cyanoacrylate. *J. Neurosurg.* 1986; 65: 571-72.
34. BROWN NP, MC GUFF H. Comparison of N- Octyl- cyanoacrylate vs. Suture in the stabilization of cartilage grafts *Arch. Otolaryngol head- Neck surg.* Aug; 1996: 122.

35. QUINN J, WELLS G. A Randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. *JAMA* 1997; 277: (19): 1527-30.
36. PERRY LC: An evaluation of acute incisional Strength with Traumaseal Surgical Tissue Adhesive Wound closure. Leonia N.J. Dimensional Analysis Systems Inc. 1995. USA.
37. SCHWARTZ SI, SHIRES GT, SPENCER FC. Cicatrizacion y cuidados de las heridas quirúrgicas. Principios de Cirugía General 6/a Edición. 1994 Tomo.1
38. NAKADA Y, FATTAL E. Pharmacokinetics and biodistribution of oligonucleotide absorbed on to poly (isobutylcyanoacrylate) nanoparticles after intravenous administration in mice. *Pharm - Res.* 1996; 13 (1): 38 - 43.
39. GHANEM GE, JOUBRAN C, ARNOULD R. Polycyanoacrylate nanoparticles for human in vivo use. *App- Radi- Isot.* 1993, 44(9): 1219-24.
40. FERNANDEZ UR, PORQUET D: Evaluation of liver toxicological affects induce by polyalkicyanoacrylate nanoparticles. *Toxico- Appl- Pharmacol.* 1995; 130(2): 272-9.
41. ARRESE JE, SCHROOTEN. Fungal cultures on cyanoacrylate skin surface stripings as a dose- Finding method for trpical antifungals-A placebo-controlled study with 0.25% - 0.50% itraconazole cream. *J. Med. Vet. Mycol.* 1995; 33(2): 127-30.
42. GOROZPE JI, GONZALEZ J, SANTOYO S. Cierre de la piel con cianoacrilato en heridas quirúrgicas después de la obstrucción tubaria bilateral. *Ginec. Y Obst. De México.* 1997; 65:64.

43.ABADIR W.F, NAKHLA V, CHONG P: Removal of superglue from the external ear using acetone, case report and literature review J. Laryngol-Otol 1995; 109(12): 1219 - 21.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

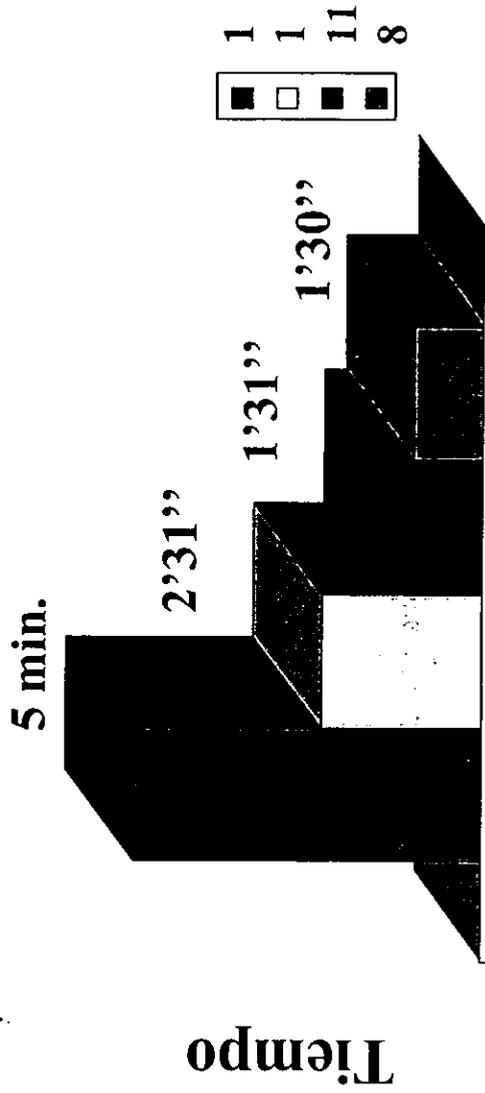


(CIANOACETATO)

- R = CH 3 METIL
- CH 2 H5 ETIL
- C42 H9 ISOBUTIL
- C4 H9 BUTIL

FIGURA 1.
 Síntesis del monómero de cianoacrilato, se insertan cambios derivados del cianoacrilato al grupo Alkoxycarbonil (- COOR) alterado a cada grupo.

Tiempo de síntesis



Número de ratas GRAFICA 1

Costo-Efectividad

MATERIAL	CANTIDAD	COSTO	TIEMPO DE ADHESION	TIEMPO DE DESPRENDIMIENTO
NYLON	1	\$45.00	6 DÍAS	7 DÍAS
CIANOACRILATO	1.4 grs.	\$4. 24. 00	INMEDIATO	6 DÍAS

GRAFICA 2

RESULTADOS

ADHESIÓN
71.36% \bar{X} 10.5cm.



DEHISCENCIA
28.64% \bar{X} 4.5cm.

GRAFICA 3

Sitios de Dehiscencia

No. DE
RATAS

DORSO - COLA

10

DORSO

5

CABEZA - DORSO - COLA

4

CABEZA

1

TOTAL

20

GRAFICA 4



FOTO 1

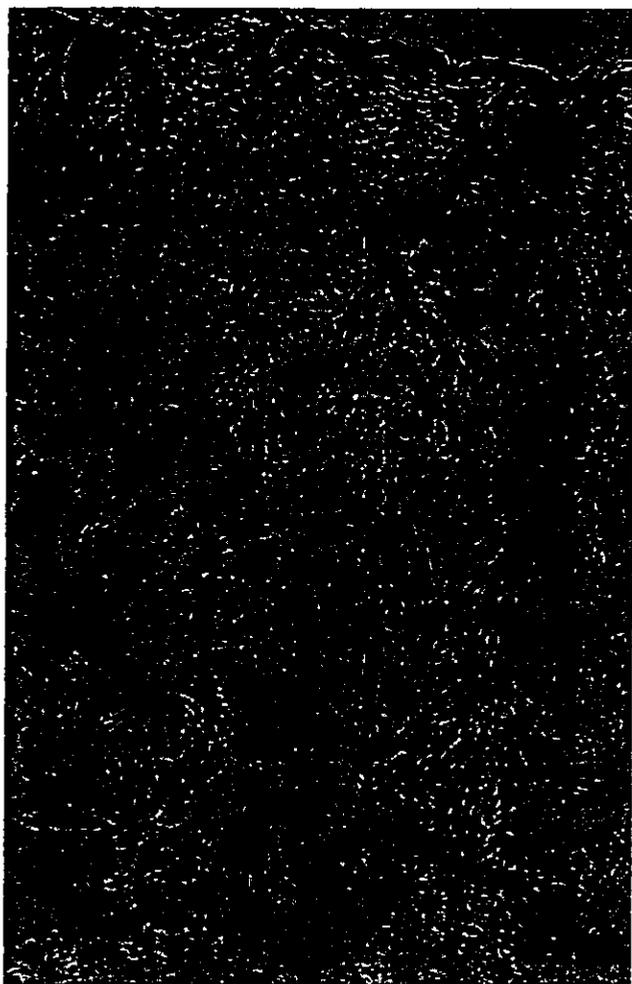


FOTO 2

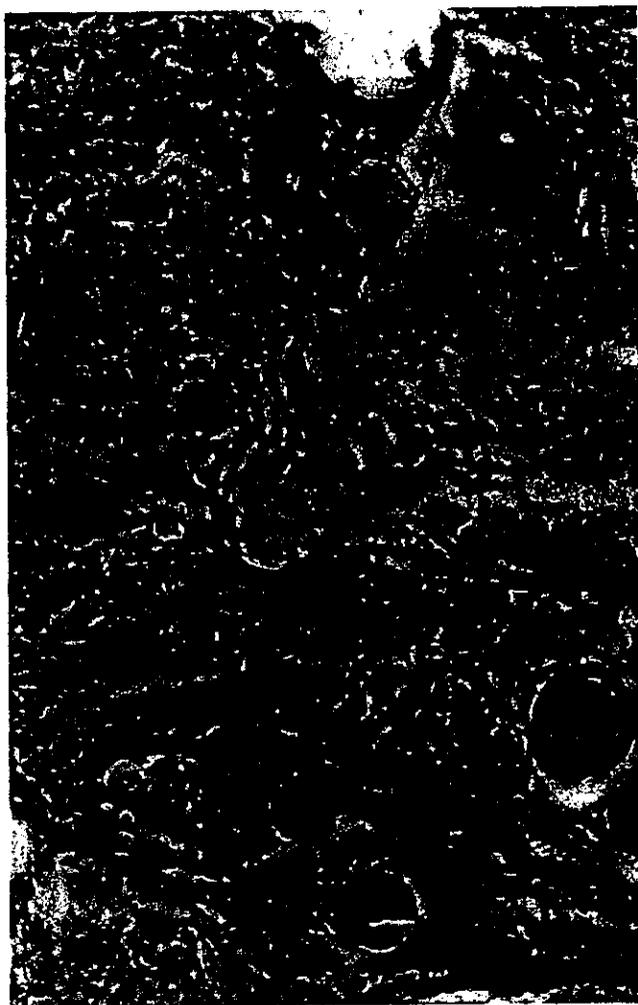


FOTO 3