



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**Reacción en Cámara Anterior a Adhesivos
Tisulares a base de Trombina**

TESIS DE POSGRADO
Para obtener el diplomado de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta

Dr. Jorge Enrique Ariza Camacho

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Raúl Suárez Sánchez
Dr. Alberto Haber Olguin
Dr. Jonathan Garfias



México, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

RESUMEN	-----	
INTRODUCCION	-----	1 - 8
MATERIAL Y METODOS	-----	9 - 14
RESULTADOS	-----	15 - 18
CONCLUSIONES	-----	19 - 20
BIBLIOGRAFIA	-----	21 - 22

RESUMEN

El uso de suturas con material y agujas especiales, es actualmente el procedimiento de elección en casi todas las cirugías oftalmológicas. La colocación de suturas aún representa una gran dificultad técnica, aumenta el tiempo quirúrgico, generalmente es necesario retirarlas, puede asociarse a rechazo, reacciones inflamatorias y complicaciones durante la técnica.

El único bioadhesivo que ha sido aceptado para uso oftalmológico es el cianocrilato principalmente en perforaciones corneales.

Tissucol®

Adhesivo y hemostático de fibrina no tóxico, completamente reabsorbible. Constituido de 2 componentes los cuales reproducen los pasos finales de la cascada de coagulación. El fibrinógeno forma agregados de monómeros de fibrina mientras que la trombina activa al factor XIII que posteriormente activa fibrina y forma uniones cruzadas de fibrina y fibronectina, formando un coágulo estable.

Se realizaron pruebas en cámara anterior del adhesivo tisular en modelo animal para valorar la reacción inflamatoria clínica (sinequias, descompensación corneal, uveitis, catarata) mediante biomicroscopia y celular mediante determinación de marcadores proinflamatorios (TNF alfa) mediante ELISA. Se aplico a diferentes cantidades y se realizó control fotográfico y mediciones de humor acuoso al día 1, 3, 1 semana, 2 semanas y al mes de la aplicación.

Se logró demostrar que no existió reacción inflamatoria alguna en cámara anterior secundaria a la aplicación del adhesivo, así mismo los niveles de marcadores proinflamatorios no se elevaron por lo que tampoco existió reacción a nivel celular.

Los adhesivos tisulares a base de trombina son seguros para su uso oftalmológico donde pudiera existir entrada inadvertida de este a cámara anterior.

INTRODUCCIÓN

El uso de suturas con material y agujas especiales, es actualmente el procedimiento de elección en casi todas las cirugías oftalmológicas.

La corrección de estrabismo, el transplante de córnea, la cirugía vitreoretiniana, el cierre de trauma, los procedimientos en oculoplástica, la cirugía de glaucoma y la extracción de catarata extracapsular necesitan material, equipo y técnicas precisas para colocar la sutura a través de varias estructuras oculares complejas y delicadas.

A pesar del uso de microscopios e iluminación especial que han ayudado a realizar esta tarea con mayor facilidad, la realidad es que la colocación de suturas aún representa una gran dificultad técnica, aumenta el tiempo quirúrgico, genera sensación de cuerpo extraño, generalmente es necesario retirar el material de sutura, puede asociarse a rechazo y reacciones inflamatorias hacia éste y se asocia a algunas complicaciones durante la técnica quirúrgica.

- Estrabismo: Se requiere insertar la sutura aproximadamente a una profundidad de la mitad del espesor escleral.

Complicaciones: Perforación completa, involucro y desprendimiento de retina, contaminación de sutura intraescleral con posibilidad de endoftalmitis y procesos inflamatorios.

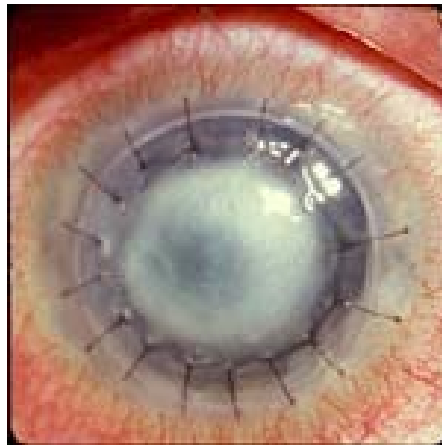
- Córnea: Se inserta la sutura hasta la mitad o al espesor completo de la córnea, dependiendo del procedimiento quirúrgico.

Complicaciones: Astigmatismo postoperatorio, fuga de humor acuoso a través de la herida, leucoma por proceso cicatrizal y necesidad de retiro de sutura.

- Oculoplástica: Manejo de piel y anexos que requiere destreza para resolver problemas funcionales, anatómicos y sobretodo estéticos.

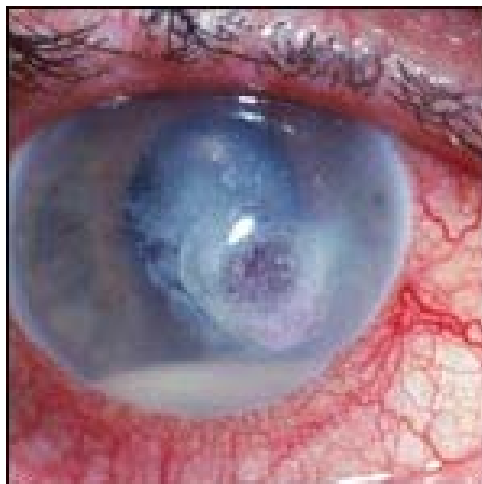
Complicaciones: Rechazo al material de sutura, reacción al material con procesos inflamatorios, infecciones y cicatriz estéticamente desagradable.

- Trauma: Lesiones irregulares en córnea en donde afrontar los bordes de la herida conlleva a una pérdida de la anatomía, transparencia y pronóstico visual.
- Cirugía pediátrica: Poca o nula cooperación para la realización de cierre, revisión y retiro de material de sutura.



Actualmente, el único procedimiento quirúrgico que no requiere el uso de suturas es la facoemulsificación. Sin embargo día a día se ha observado que existe una necesidad imperativa de utilizar sutura para el cierre del puerto principal.

El único bioadhesivo que ha sido aceptado para uso oftalmológico es el cianocrilato principalmente en perforaciones corneales.



Nuevas líneas de investigación.

El adhesivo líquido 2 octil cianocrilato se ha utilizado como adhesivo para tejido muscular y escleral con resultados poco satisfactorios por presentar poca fuerza tensil.

Otro es el adhesivo en láminas de papel celulosa compuesto de ácido polilactoglicólico aunado a una mezcla proteínica con albúmina e indocianina y activado por un láser de diodo. Este se ha utilizado para realizar adhesiones de músculo a músculo extraocular, esclera a esclera y músculo extraocular a esclera, comprobando con pruebas de tensión una resistencia aceptable para varios procedimientos.

Los adhesivos de fibrina registrados en Europa, Japón, Canadá y recientemente en los Estados Unidos de Norteamérica, son preparaciones donde sus elementos provienen de un pool de plasma que se obtiene de múltiples donadores que son sometidos a múltiples estudios previos para evaluar la seguridad de estos y se distribuye como una sustancia a reconstituir bajo ciertas especificaciones.

Algunas de las utilidades de los adhesivos de fibrina son:

- Ayudan a lograr hemostasia en un campo hemorrágico, particularmente en situaciones donde las suturas o cortes no son apropiados.
- Reducen el flujo sanguíneo de órganos sólidos.
- Sellan anastomosis o filtraciones de órganos huecos.
- Reemplazan suturas en procedimientos quirúrgicos, particularmente donde la colocación de material de sutura es difícil o imposible.

Los sellantes de fibrina pueden ser usados en una gama de procedimientos quirúrgicos incluyendo: cirugía cardiovascular, cirugía torácica, cirugía vascular, cirugía abdominal y neurocirugía.

Sin embargo las desventajas de estos adhesivos de fibrina son: riesgo teórico de transmisión de enfermedades principalmente virales, producción que representa un alto costo y necesidad de refrigeración con dificultad para su transporte.

Un bioadhesivo idealmente deberá tener ciertas propiedades:

- Suficiente fuerza de tensión para mantener la integridad de la herida hasta que el proceso de regeneración sea el necesario para conservar esa fuerza de tensión.
- Aplicación precisa y controlada, de manera uniforme y con cierta rapidez.
- Biocompatibilidad adecuada con los tejidos donde se aplique.
- Biodegradación o desnaturalización uniforme de toda el área donde se aplicó.
- Ausencia de toxicidad en una presentación estéril, preferentemente sin índice de inflamación que aumente el propio de la herida posterior a la aplicación.

Tissucol®

Adhesivo y hemostático de fibrina no tóxico, completamente reabsorbible. Constituido de 2 componentes: El primer componente está integrado por: fibrinógeno, factor XIII, fibronectina, aprotinina (agente antifibrinolítico), plasminógeno. El segundo componente contiene: trombina y cloruro de calcio. Ambos reproducen los pasos finales de la cascada de coagulación. El fibrinógeno forma agregados de monómeros de fibrina mientras que la trombina activa al factor XIII que posteriormente activa fibrina y forma uniones cruzadas de fibrina y fibronectina, formando un coágulo estable.



Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida a proteínas (aprotininas) bovinas.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia. Se desconoce si puede causar daño al producto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. Debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es estrictamente necesario.

Precauciones especiales. Normalmente no debe inyectarse, sólo en casos excepcionales y justificados en los que el médico considere.

Existe el riesgo de reacción anafiláctica en aquellos casos de inyección en tejidos o en vasos sanguíneos. Así también existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en casos de inyección intravascular. Si es posible, se deben cubrir todos los tejidos adyacentes al lugar de aplicación antes de su uso.

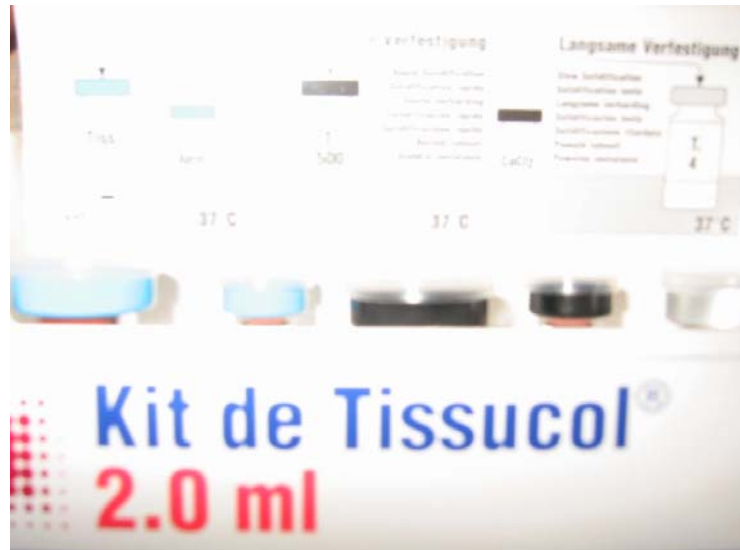
Reacciones secundarias y adversas. La hipersensibilidad a proteínas (aprotininas) bovinas o la aplicación repetida pueden producir en casos muy excepcionales reacciones alérgicas o anafilácticas.

Interacciones medicamentosas y de otro género. No se han descrito, puede aplicarse en pacientes heparinizados, por ejemplo los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. Al igual que la trombina, pueden desnaturalizarse en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (desinfectantes). Se deben eliminar restos de estos productos antes de aplicar el adhesivo.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad. No hay informes de que desencadene alteraciones relacionadas a carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.

Reconstitución de los frascos liofilizados.

El volumen necesario depende del tamaño de la superficie que se vaya a sellar o recubrir o del tamaño del defecto que se vaya a rellenar y del método de aplicación. Como guía, un frasco de 1.0 (1 ml de solución más 1 ml de solución de trombina) será suficiente como mínimo para el sellado de superficies de un área de 10 cm.



Para evitar la excesiva formación de tejido de granulación y para asegurar la gradual absorción del adhesivo de fibrina, debe aplicarse una capa delgada de solución

En la cicatrización de las heridas es deseable la absorción gradual. Para evitar una crisis prematura este proceso se retarda con la adición de aprotinina, un antifibrinolítico natural. Por este motivo se emplea solución de aprotinina de 3000 UIK/ml para la reconstitución de liofilizado. En casos especiales se puede variar la concentración de la solución de aprotinina para controlar la velocidad a la que se absorberá el adhesivo. Si la solución de aprotinina se diluye con agua inyectable estéril (100 UIK/ml), el adhesivo se reabsorberá con mayor rapidez, circunstancia deseable si se conoce previamente la baja actividad fibrinolítica de una superficie receptora como es el caso del tejido nervioso.

Por otra parte, la velocidad de solidificación del adhesivo depende de la concentración de la solución de trombina empleada. El adhesivo tarda un minuto en solidificarse si se utiliza la concentración de trombina de 4UIK/ml pero la solidificación se conseguirá en pocos segundos si se emplea la concentración de trombina de 500 UIK/ml. La concentración mayor de trombina se utiliza para conseguir hemostasia local, mientras que la concentración de 4UIK/ml es más adecuada para sellar tejidos, ya que da tiempo para la aproximación correcta de los bordes de las heridas.

Vía de administración. Local exclusivamente.



Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo (antídotos). No se han documentado efectos secundarios a una sobredosis.

Presentaciones.

Kit de Tissucol 1.0 ml Kit de Tissucol 2.0 ml Kit de Tissucol 5.0 ml. Cada Kit de Tissucol consta de: un frasco con Tissucol, un frasco con Aprotinina, un frasco con Trombina de 4 UI/ml, un frasco con Trombina de 500 UI/ml y un frasco con Cloruro de Calcio, instructivo para su uso y accesorios para su reconstitución y aplicación.

Recomendaciones para el almacenamiento. Conservar en refrigeración entre 2 y 8°C (36.6 y 46.4°F), antes de reconstituir. No congelar para prevenir daños en los frascos de Aprotinina y Cloruro de Calcio. No refrigerar después de reconstituido.

Planteamiento del problema

El uso de adhesivos tisulares en heridas corneales se enfrenta a una problemática que constituye el hecho de no conocer con precisión los efectos de dichas sustancias en cámara anterior en caso de que de manera inadvertida o accidental ingresen a ésta posterior a su colocación.

El uso de materiales tales como suturas en la gran mayoría de los procedimientos quirúrgicos y en ocasiones de adhesivos artificiales, tiene consecuencias en la metodología y técnica de las cirugías así como en el pronóstico inmediato, mediato y tardío de las mismas.

Justificación y uso de resultados

Con el advenimiento paulatino de nuevas clases de adhesivos generados a través de compuestos o materiales orgánicos, será posible su utilización para suturar y afrontar tejidos en traumatismos, cirugía oftálmica y procedimientos desde el más sencillo al más complejo, con ausencia o con una mínima necesidad de emplear otros materiales y de esta manera, modificar técnicas quirúrgicas y pronósticos postoperatorios en ocasiones poco favorables.

No existen estudios concluyentes sobre el efecto de estas sustancias en cámara anterior, lo cual limita la utilización de las mismas en procedimientos penetrantes.

Fundamento teórico

- Hipótesis Alterna: La presencia de adhesivos tisulares (Tissucol®) en cámara anterior no tienen como consecuencia efectos adversos que limiten algún procedimiento quirúrgico sobre córnea.
- Hipótesis Nula: El uso de adhesivos tisulares (Tissucol®) no es seguro en cámara anterior, previendo la posibilidad de fugas de este mismo durante algún procedimiento quirúrgico sobre la córnea y/o cámara anterior.

Objetivos de la investigación

- Obtener un recurso alternativo para el afrontamiento de los tejidos en los procedimientos quirúrgicos.
- Evitar al máximo el uso de materiales extraños al organismo.
- Disminuir el tiempo quirúrgico.
- Evitar alguna posible complicación como penetración accidental, granulomas o endoftalmitis secundaria a las suturas.

Metodología

Se realizaron pruebas de seguridad y sensibilidad al adhesivo tisular (Tissucol®) dentro de cámara anterior de modelos animales colocando diferentes concentraciones del adhesivo y valorando la reacción en cámara anterior.

Los datos a valorar específicamente fueron: celularidad, presión intraocular, reacción inflamatoria sinequias, reacción del cristalino y córnea. También se tomaron muestras del humor acuoso de cámara anterior para cuantificar marcadores proinflamatorios mediante un estudio de ELISA.

Tipo de Estudio

- Prospectivo
- Longitudinal
- Experimental

Material

- Diez conejos pardos
- Kit de ELISA (ELISA Capture: Purified Goat Anti-Rabbit TNF Polyclonal Antibody)
- Kit de Tissucol® de 500 UL/ml.

Método

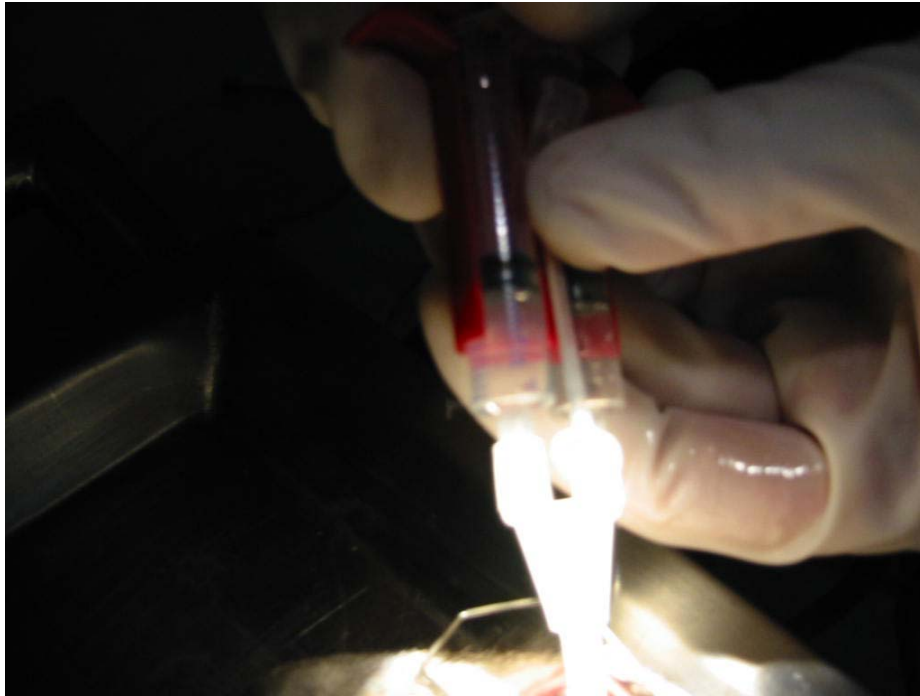
Se utilizaron 10 conejos que fueron divididos en 5 grupos de 2 conejos, aplicando al ojo derecho de cada grupo dentro de cámara anterior una concentración determinada de adhesivo tisular al grupo 1 = 0.1 ml, grupo 2 = 0.2 ml, grupo 3 = 0.3 ml, grupo 4 = 0.4 ml y grupo 5 = 0.5 ml con el adhesivo tisular a concentración de 500 UL/ml.

Al ojo izquierdo se le aplicó una inyección de la misma cantidad de solución salina fisiológica 0.9% con el fin de descartar que de encontrarse alguna reacción inflamatoria o en caso de que se elevase algún marcador inflamatorio no fuese sólo por la manipulación e inyección a la cámara anterior.



Esto se realizó sobre el modelo animal bajo sedación y previa aplicación de antibiótico tópico con jeringas de 1 ml con aguja calibre 25 g.

Se realizó una incisión lamelar autosellante y se aplicó el adhesivo tisular y la solución salina fisiológica dentro de la cámara anterior con cuidado de no dañar alguna estructura intraocular. Se verificó la ausencia de seidel. Se mantuvo el modelo animal en bioterio bajo observación y cuidado para las próximas revisiones.



Criterios de Inclusión

- Modelo animal de conejo pardo singénico sin patología corneal previa evidente.

Criterios de Exclusión

- Daño secundario a la aplicación del adhesivo tisular (hifema, catarata, etc.).
- Patología corneal evidente.
- Patología oftalmológica evidente.

Criterios de Eliminación

- Muerte del modelo animal.

Procedimiento para recolección de información

Se valoró el estado de la cámara anterior de ambos ojos de los 10 conejos bajo microscopio con control fotográfico y se tomó una muestra de humor acuoso al día 1 de la aplicación, a los 3 días, a los 7 días, a los 15 días y al mes del ojo en estudio y del ojo control para realizar cuantificación de marcadores de inflamación mediante un kit de ELISA.

Hoja de Recolección de Datos

Se reportaron los datos a seguir en una hoja de recolección de datos para el primer día, primer semana, 15 días y al mes de la aplicación del adhesivo tisular en cámara anterior.

Recolección de Datos: DIA 1						
Concentración	Conejo	Córnea	Celularidad	TIO	Reacción CA	Cristalino
0.1 ml	1					
	2					
0.2 ml	3					
	4					
0.3 ml	5					
	6					
0.4 ml	7					
	8					
0.5 ml	9					
	10					

Cuantificación por ELISA.

Las muestras de humor acuoso se fueron almacenando bajo ultracongelamiento con el fin de evitar su desnaturalización. Se utilizó un kit de ELISA Capture: Purified Goat Anti-Rabbit TNF Polyclonal Antibody.

Para determinar si existió alguna alteración en los niveles de TNF alfa de humor acuoso se realizó una curva dosis respuesta con lipopolisacárido de E. Coli a diferentes concentraciones.

Células mononucleadas de sangre periférica fueron extraídas por punción intracardíaca al modelo animal. Se separaron por el método de Ficoll-Hipaque por centrifugación; una vez obtenidas las células se cultivaron con: 0, 10, 100, 1000 y 10 000 microgramos/mililitro en medio RPMI suplementado al 10 % con suero fetal bovino inactivado por calor. Se incubaron durante 72 horas, se recolectó el sobrenadante y se determinó la concentración de TNF alfa en 100 microlitros. Las muestras de acuoso se descongelaron a temperatura ambiente y se utilizaron 50 microlitros por duplicado.

Se determinó la concentración del anticuerpo de captura a 2 microgramos/ml, el anticuerpo de revelado unido a biotina a 2 microgramos/ml, estreptavidina-peroxidasa 1:200 y se reveló con trimetil-benzidina; la reacción se separó con H₂SO₄ 2 N. Se leyeron las muestras en un analizador de ELISA (Thermolab systems) a una observancia de 450/540 nm.

RESULTADOS

Se realizó la aplicación a cámara anterior de 10 conejos de adhesivo tisular a base de trombina a diferentes cantidades 0.1 ml, 0.2 ml, 0.3 ml, 0.4 ml y 0.5 ml así como la aplicación de solución salina fisiológica en el ojo contralateral con las mismas cantidades.

Se realizó control clínico y fotográfico bajo microscopia con el fin de detallar alguna alteración en cámara anterior tras la aplicación de la sustancia.

Se encontró que a la aplicación del adhesivo tisular se formó una nube de material grisáceo característico del adhesivo al conjugar las dos sustancias que lo forman y ésta se mantuvo en el humor acuoso sin dispersarse ni asentarse.

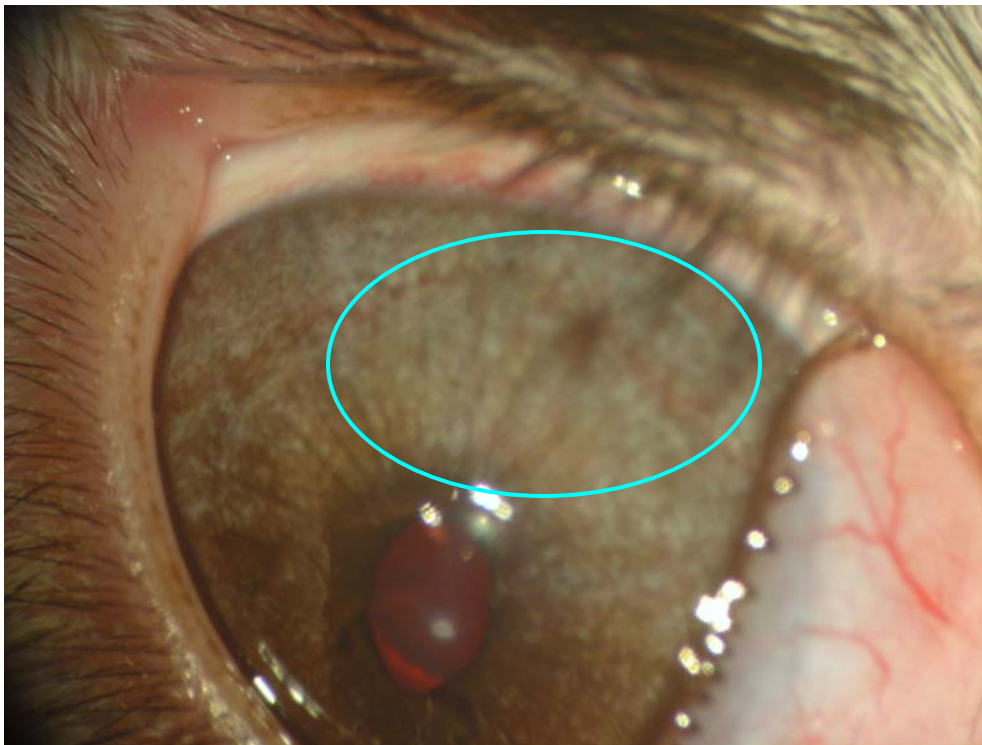


Foto ojo derecho grupo 5 a la semana 1 donde se indica presencia de adhesivo en cámara anterior.

El tamaño de esta nube y densidad dependió directamente de la cantidad de adhesivo. Posteriormente con el seguimiento no se encontró ninguna alteración valorable clínicamente en cámara anterior como hiperemia conjuntival, descompensación corneal, celularidad, sinequias anteriores o posteriores, aumento de la tensión intraocular, catarata o datos de uveitis anterior. Datos como agudeza visual no pueden ser valorados pero a pesar de que se apreciaba esa opacidad en el humor acuoso por la sustancia, al 1 día posterior a la aplicación ya no se encontraron señales de éste en los 2 primero grupos y a la semana posterior a la aplicación apenas se distinguían restos del adhesivo tisular en los conejos del grupo 5.

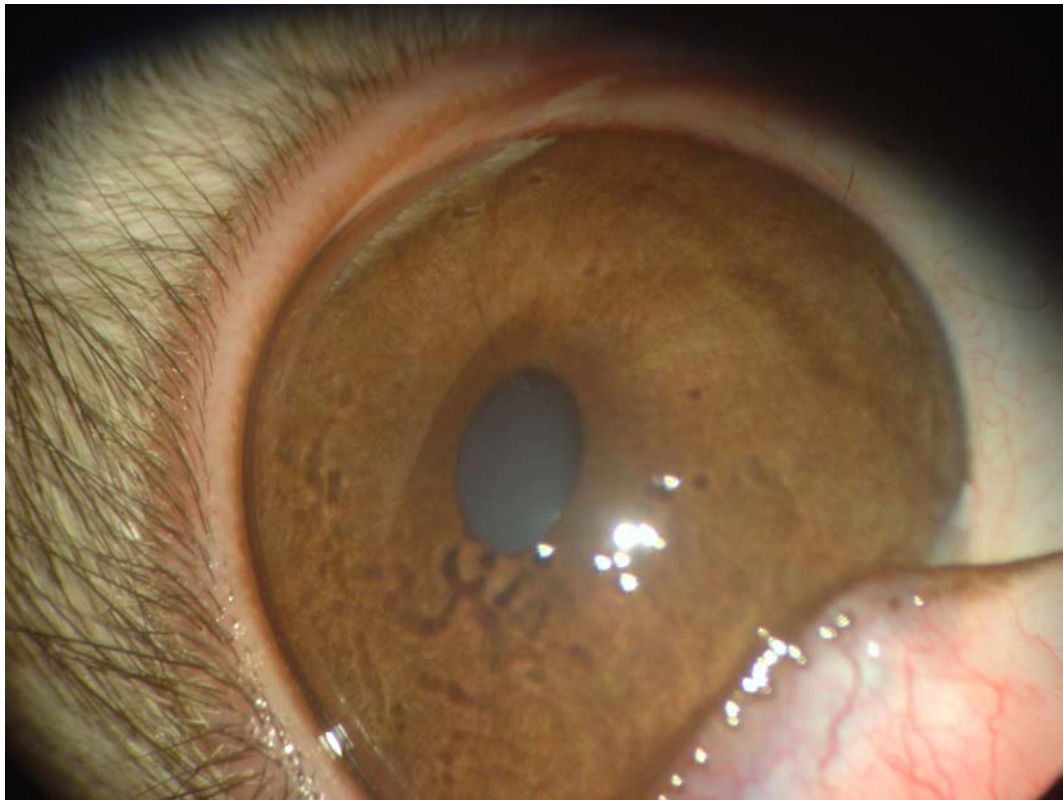


Foto ojo derecho grupo 5 al mes donde se aprecia q ya existe presencia del adhesivo y ninguna alteración o reacción anatómica secundaria a este.

Por lo que durante las evaluaciones a los 15 días y al mes solo se verificó el buen estado del segmento anterior y la tensión intraocular por digitopresión sin encontrarse ningún aumento significativo. Por lo que se corroboró que no importa cuanta cantidad del adhesivo tisular se aplicó en cámara anterior este simplemente se filtró, eliminó y degradó sin producir ninguna alteración anatómica o clínica que pudiera contraindicar su uso en heridas o procedimientos corneales u oculares.

Así mismo previa a la aplicación y durante sus seguimientos de control se fueron recolectando aproximadamente 1.5 ml de humor acuoso tanto del ojo a estudiar como del control con un total de 50 muestras de humor acuoso. Estas se mantuvieron bajo ultracongelación para poder preservar los agentes proinflamatorios a estudiar. Se realizó un estudio de ELISA específico para marcador proinflamatorio TNF alfa en todas las muestras para poder confrontar las muestras tomadas del ojo tratado y el control y valorar si existía algún tipo de reacción inflamatoria a nivel celular que no se evidencie por la clínica.

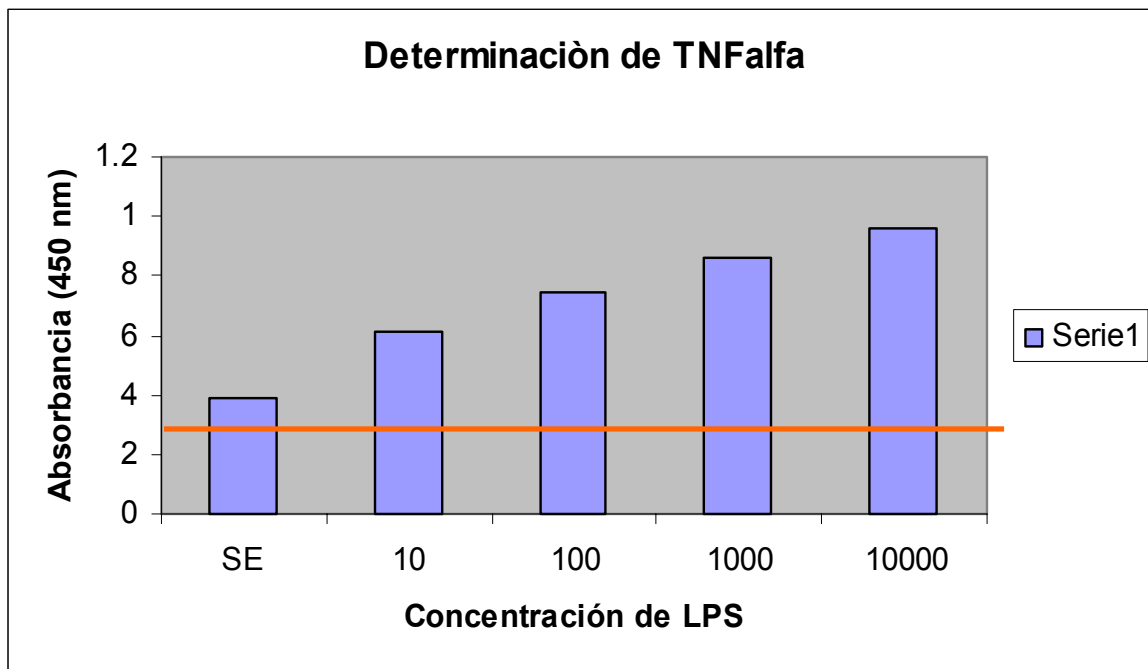


Tabla 1

Como se puede observar en la tabla 1 existe un incremento dosis – respuesta con respecto al aumento de la dosis de lipopolisacárido y al aumento de la absorbancia de TNF alfa en sobrenadante de células mononucleadas de conejo estimuladas durante 72 horas. Por debajo de la línea roja se encuentran todos los valores de absorbancia obtenidos de humor acuoso de los conejos tanto con tratamiento como sin tratamiento.

CONCLUSIONES

El uso de adhesivos tisulares en base a trombina ha ido adquiriendo lenta y paulatinamente un lugar como uno de los instrumentos que puede ser utilizado en varios procedimientos quirúrgicos con fácil manejo, rápida aplicación, adecuado desempeño y buenos resultados postquirúrgicos.

En oftalmología actualmente se ha empezado a observar sus aplicaciones y beneficios tanto para el procedimiento quirúrgico como para el resultado de este. Se comenzó utilizándolo para afrontar pequeñas heridas palpebrales con el fin de evitar algún material de sutura sin embargo aquí no ha tenido éxito ya que hay heridas que requieren un adecuado y muy estable afrontamiento de bordes para una mejor cicatrización.

Se han realizado cirugías con autoinjerto y recientemente injerto con membrana amniótica para pterigión de bajo grado con el fin de afrontar y mantener, por medio del adhesivo tisular, el injerto evitando colocar material de sutura con sus posibles complicaciones y manejo de técnica, desapareciendo las molestias postquirúrgicas al paciente así como disminuyendo el tiempo quirúrgico. Sin embargo debido a que el adhesivo tisular con su forma de preparación y aplicación no se encuentra en dosis pequeñas o regulables hace poco conveniente su uso debido al costo y capacidad de aprovechamiento del adhesivo.

Se logró demostrar por medio de un modelo animal que en el caso de utilizar el adhesivo tisular en alguna herida, traumática o quirúrgica, no se presentaría alguna reacción inflamatoria a nivel de segmento anterior si es que existiera alguna entrada inadvertida de esta sustancia a cámara anterior. Se logró demostrar que no importase la cantidad de esta sustancia que pudiera entrar a cámara anterior, no se encontraría reacción inflamatoria alguna incluso a nivel celular demostrado por determinación de TNF alfa en humor acuoso. Lo

cuál nos da un alto rango de seguridad y confianza para su uso, así también abre el camino para futuros protocolos de investigación y nuevas posibilidades de su uso en otros procedimientos oftalmológicos donde se pueda hacer uso de las cualidades de este tipo de adhesivos tisulares.

Uno de los inconvenientes de su uso es su método de preparación el cuál puede tomar tiempo y consta de varios pasos. Una vez preparado se recomienda su utilización pronto para mantener sus cualidades. Así mismo una vez reconstituido no se recomienda su almacenamiento, lo que hace necesario sea utilizado todo el adhesivo preparado en una sola sesión o en varias en el mismo momento con el fin de aprovechar todo el adhesivo que viene en el kit. Y actualmente es un instrumento de reciente desarrollo por lo que puede resultar difícil contar con este y el costo probablemente no justifique aún sus ventajas y beneficios sobre los materiales que son utilizados de rutina.

Ya existe la capacidad de aplicar el adhesivo por medio de un rociador así como equipo para la preparación de este, lo cuál indica que se ha mantenido el interés y desarrollo sobre esta nueva tecnología. Es posible que realizando nuevos estudios, ideando nuevas y mejores indicaciones con buenos resultados anatómicos y funcionales posterior a su uso en varios procedimientos quirúrgicos oftalmológicos se comience una producción de este adhesivo en presentaciones que faciliten el uso, aplicación y aprovechamiento en oftalmología con un mejor costo beneficio que lograrán dar a los adhesivos tisulares en base a trombina un lugar en el arsenal de instrumentos utilizados actualmente en cirugía oftalmológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Chan, Stanley M; Boisjoly, Helene. **Advances in the use of adhesives in ophthalmology.** *Current Opinion in Ophthalmology.* 15(4):305-310, August 2004.
2. Cohen, Elisabeth J. **Fibrin Glue Versus N-Butyl-2-Cyanoacrylate in Corneal Perforations.** *Evidence-Based Eye Care.* 4(3):154-155, July 2003.
3. Nuyts, Rudy M. M. A. MD, PhD; Kooijman-De Groot, Marjolein J. C. MD; Prins, Maarten BSc; Pels, Elisabeth PhD. **Use of a Polyurethane Patch for Temporary Closure of a Sterile Corneal Perforation.** *Archives of Ophthalmology.* 117(10):1427-1429, October 1999.
4. Wright, Martha M. MD; Brown, Elizabeth A. MD; Maxwell, Keegan; Cameron, J. Douglas MD; Walsh, Arthur W. MD **Laser-Cured Fibrinogen Glue to Repair Bleb Leaks in Rabbits.** *Archives of Ophthalmology.* 116(2):199-202, February 1998.
5. Bruns, Thomas B. MD* **; Simon, Harold K. MD*; McLario, David J. DO, MS*; Sullivan, Kevin M. PhD, MPH, MHA*; Wood, Robert J. MD***; Anand, K.J.S. MBBS, DPhil* **Laceration Repair Using a Tissue Adhesive in a Children's Emergency Department.** *Pediatrics.* 98(4) Part 1 of 2:673-675, October 1996.
6. Bruder, Scott P. MD PhD; Leahey, Alan B. MD **Accidental Instillation Of Cyanoacrylate Adhesive In The Eye.** *Journal of the American Board of Family Practice.* 8(6):486-490, November/December 1995.
7. Siedentop, Karl H. MD; Park, John J. MD; Sanchez, Benito MD **An Autologous Fibrin Tissue Adhesive With Greater Bonding Power.** *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery.* 121(7):769-772, July 1995.
8. Macsai, Marian S. M.D. **The Management of Corneal Trauma: Advances in the Past Twenty-five Years.** *Cornea.* 19(5):617-624, September 2000.
9. Wichiensin, Pongmas MD; McDonough, Rhea L. MD; Huang, Andrew J. W. MD, MPH; Flynn, Harry W. Jr MD **Tissue Adhesive in the Management of Leaking Pars Plana Sclerotomy Causing Hypotony and Choroidal Detachment.** *Archives of Ophthalmology.* 119(1):135-137, January 2001.
10. Shepler, Todd R. M.D. *; Seiff, Stuart R. M.D. *+ **Use of Isobutyl Cyanoacrylate Tissue Adhesive to Stabilize External Eyelid Weights in Temporary Treatment of Facial Palsies.** *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery.* 17(3):169-173, May 2001.

11. Gupta, Balaji K. M.D.; Edward, Deepak M.D.; Duffy, Mark T. M.D., Ph.D. **2-Octyl Cyanoacrylate Tissue Adhesive and Muscle Attachment to Porous Anophthalmic Orbital Implants.** *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery.* 17(4):264-269, July 2001.
12. Ricci, Benedetto; Ricci, Francesco **Octyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive in experimental scleral buckling.** *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 79(5):506-508, October 2001.
13. Mohan, Kanwar MS; Malhi, Ravinder Kaur MS; Sharma, Ashok MS; Kumar, Sudershan MD **Fibrin Glue for Conjunctival Closure in Strabismus Surgery.** *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* 40(3):158-160, May/June 2003.
14. Bloom, Jeffrey N. MD; Duffy, Mark T. MD, PhD; Davis, Jason B. BS; McNally-Heintzelman, Karen M. PhD **A Light-Activated Surgical Adhesive Technique for Sutureless Ophthalmic Surgery.** *Archives of Ophthalmology.* 121(11):1591-1595, November 2003..
15. Zauberman H, Hemo I. Use of fibrin glue in ocular surgery. *Ophthalmic Surg* 1988;19:132–133.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre por su ejemplo, a ti mamá y hermano; y a mis amigos que me han acompañado en todo este trayecto.....