



11234
2
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA FUNDACION CONDE DE

VALENCIANA

**" UTILIDAD EN OFTALMOLOGIA DEL ADHESIVO
TISULAR AUTOLOGO DE FIBRINA "**

**TESIS DE POSGRADO
para obtener la Especialidad en
O F T A L M O L O G I A
p r e s e n t a**

**DRA. ALMA APARICIO CABRERA
FALLA DE ORIGEN**

ASESORES DE TESIS

DR. JOSE LUIS TOVILLA Y POMAR

DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS



Universidad Nacional
Autónoma de México

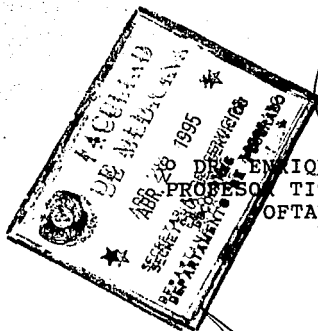


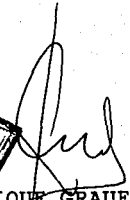
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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

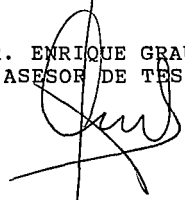
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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




DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
OFTALMOLOGIA


DR. DAVID LOZANO RECHY
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR. JOSE LUIS TOVILLA Y POMAR
ASESOR DE TESIS


DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
ASESOR DE TESIS



INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA

FUNDACION CONDE DE VALENCIANA
JEFATURA DE ENSEÑANZA
Chimalpopoca 14 México 8, D. F.,
Col. Obrera

DEDICATORIA

**A ROSALINDA CACERES, CON TODO MI AFECTO Y GRATITUD INFINITA
POR SU APOYO INCONDICIONAL**

A MIS MAESTROS , POR SUS ENSEÑANZAS

A MI FAMILIA

**A MIS AMIGOS, ESPECIALMENTE CON LOS QUE COMPARTIERON
CONMIGO LA RESIDENCIA**

A LOS PACIENTES

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	4
MATERIAL Y METODO	5
COMPROBACION DE FUERZA TENSIL	5
METODO PARA EXPERIMENTO EN PIEL	5
METODO PARA EXPERIMENTO EN CORNEA	7
SEGUIMIENTO EXPERIMENTO EN CORNEA	8
ANALISIS ESTADISTICO EXPERIMENTO EN CORNEA	9
SEGUIMIENTO EXPERIMENTO EN PIEL	10
ANALISIS ESTADÍSTICO EXPERIMENTO EN PIEL	11
RESULTADOS	12
CONCLUSIONES Y DISCUSION	17
REFERENCIAS	22

UTILIDAD EN OFTALMOLOGIA DEL ADHESIVO TISULAR AUTOLOGO DE FIBRINA. MODELOS EXPERIMENTALES

INTRODUCCION

El deseo de encontrar un agente que produzca una unión bioestable entre los tejidos sin complicaciones ha perdurado durante siglos. Las suturas tienen un lugar preponderante en la cirugía desde hace muchos años, sin embargo, tienen inconvenientes tales la formación de granulomas, dehiscencia de la herida, infecciones, quistes, etc., que se tratan de evitar mediante la búsqueda y desarrollo de adhesivos tisulares (1).

Los cianoacrilatos se han utilizado ampliamente pero tienen inconvenientes como la acumulación de tejido excesivo por reacción inflamatoria intensa, no es biodegradable y permanece como cuerpo extraño en los tejidos (2,3). Debido a esto, la investigación giró en torno a los adhesivos de polimerización rápida como el Eastman 910 y el adhesivo de fibrina. En 1909, Berger fue el primero en reportar el efecto hemostático del polvo de fibrina, con lo que se lograba hemostasis mediante la adhesión de vasos sanguíneos. Cronkite et al. en 1944 utilizaron el fibrinógeno en combinación con trombina para fijar injertos de piel (4,5).

En Europa, los cirujanos de distintas especialidades tienen amplia experiencia con el adhesivo tisular de fibrina con el preparado comercial derivado de plasma humano de varios donadores y trombina bovina, en un dispositivo de dos jeringas. Se ha utilizado en neurocirugía, otorrinolaringología, cirugía torácica, pacientes con quemaduras, blefaroplastias, etc. (6,7,8,9)

En los Estados Unidos no se aceptó el uso de este adhesivo ya preparado, por el riesgo de transmisión de enfermedades tales como hepatitis B, síndrome de inmunodeficiencia adquirida o posible reacción anafiláctica. Para salvar este problema, en América, se realizaron experimentos utilizando diferentes métodos de obtención de fibrinógeno para la utilización del adhesivo tisular de fibrina a partir de la propia sangre del paciente.

El preparado comercial consta de dos soluciones; una de ellas contiene fibrinógeno y factor XIII, la segunda contiene trombina y cloruro de calcio. La mezcla de estos dos componentes simula la última fase de la coagulación, donde el fibrinógeno se transforma en fibrina por acción de la trombina. La velocidad de coagulación depende directamente de la concentración de trombina utilizada y varía según las necesidades. Cuando se activa el factor XIII, provoca la formación de enlaces cruzados y polimerización, con esto promueve la formación de una malla de fibrina de gran poder de unión. Aproximadamente dos minutos después de la aplicación de estas dos soluciones, se logra formar la malla de fibrina que proporciona la matriz para el crecimiento del tejido de cicatrización, lo que resulta en una unión tisular natural (10,11).

En estudios previos se ha comprobado la fuerza tensil del adhesivo obtenido de forma autóloga, llegando a la conclusión de que soporta 45 gr/cm a los 10 minutos y hasta 82.5 gr/cm² a los 30 minutos después de la aplicación en dos tejidos; con la adición de sulfato de amonio en solución, aumenta su poder de unión y soporta hasta 380 gr/cm² (12).

De igual manera, se ha comprobado que con las cuatro formas de obtención de fibrinógeno de manera autóloga se obtiene la misma fuerza tensil; además de las propiedades bacteriostáticas de este adhesivo tisular (11,13).

En la observación de las características histopatológicas en piel, se reporta la aparición de una capa de fibrina circundando el lugar de aplicación del adhesivo, neutrófilos y eritrocitos en una fase temprana. Después de siete días se encuentran una cicatriz gruesa de fibrina, neutrófilos, proliferación de células endoteliales, capilares en la interfase y gran cantidad de colágena (14).

Para tratar las perforaciones corneales se han utilizado varios tipos de adhesivo como los cianoacrilatos. Estos adhesivos tienen propiedades antibacterianas y alto poder de unión, sin embargo, diversos autores consideran que producen inflamación corneal severa, neovascularización del estroma y reacción inflamatoria en cámara anterior; aunque también hay autores que consideran que son bien tolerados. La tolerancia al cianoacrilato varía de acuerdo con la cantidad y tipo de compuesto utilizado, pero se considera que cuando el área cubierta por este adhesivo es mayor a un cuarto de córnea, los resultados no son satisfactorios (3,15,16).

Existen escasos reportes en la literatura mundial acerca del uso del adhesivo tisular de fibrina utilizado en córnea, los que existen son en referencia al uso en el tratamiento de úlceras corneales. En un estudio realizado en 1989, se utilizó el preparado comercial del adhesivo tisular de fibrina para sellar úlceras corneales preperforadas y perforadas de aproximadamente 2-3 mm, donde se evitaba la necesidad inmediata de colocación de injerto o queratoplastia. El uso del adhesivo de fibrina tiene varias ventajas, justificadas por el alto contenido de colágena en la córnea, lo que explica la alta adherencia de éste con el tejido corneal. Además este compuesto es bien tolerado, se degrada por el mecanismo fisiológico de fibrinólisis, no causa inflamación severa y proporciona una malla de apoyo para la cicatrización corneal (17).

No existen estudios reportados en la literatura donde se evalúe el uso del adhesivo tisular de fibrina en la preparación de heridas corneales perforantes.

Existen varios reportes en la literatura mundial acerca del uso del adhesivo tisular de fibrina utilizado en piel, en la colocación de injertos en pacientes quemados, cierre de incisiones de blefaroplastía, para colocación de injertos de membrana mucosa en el fórnix, etc. (1,9,18,19)

Por lo anterior, se realizó la extrapolación del uso del adhesivo tisular en el cierre de incisiones lineales y la colocación de injertos libres con este método, ya que como se mencionó antes, con la nueva técnica de obtención se desconoce su utilidad clínica en este tipo de procedimientos.

Los objetivos de nuestro estudio fueron evaluar la utilidad del adhesivo tisular autólogo de fibrina en la reparación de heridas corneales perforantes y comparar este adhesivo contra la sutura convencional utilizada para la reparación de este tipo de heridas corneales. En el caso del estudio en piel, fue evaluar la utilidad del adhesivo tisular en el cierre de incisiones lineales y colocación de injertos libres y compararlo contra la sutura convencional utilizada en piel.

MATERIAL Y METODO

COMPROBACION DE FUERZA TENSIL

En el esquema se muestra el aparato diseñado para la medición de la fuerza tensil en piel de párpados, en córnea y esclera (obtenidos de ojos enucleados).

Encontramos una fuerza tensil de 60 gr/cm^2 para piel y de 35 gr/cm^2 para la córnea y esclera.

1) Preparación del adhesivo tisular (general):

Se realizó toma de 15 ml de sangre de cada conejo 24 horas antes del procedimiento en tubos de ensayo con citrato al 3.5% y se enviaron al laboratorio para su procesamiento y obtención del fibrinógeno (componente 1) mediante la siguiente técnica mexicana no descrita en la literatura anteriormente:

* La sangre obtenida se centrifuga a 2,000 rpm durante 5 minutos, se deposita el plasma en otro tubo y se pone en baño María a 47°C durante 5 minutos, se centrifuga de nuevo durante 5 minutos a 1,500 rpm, se separa el sobrenadante con pipeta Pasteur y el sedimento de color amarillento es el fibrinógeno obtenido.

Este fibrinógeno que se obtiene con este método se puede almacenar a 4°C hasta 24 horas para ser utilizado después, con los mismos resultados que en fresco.

El componente 2 es la trombina bovina disponible comercialmente a una concentración de 1000 U/ml. Este preparado se mantiene a 4° C una vez hecha la dilución y mantiene sus propiedades hasta tres horas (especificación del fabricante).

2) Aplicación del adhesivo tisular autólogo de fibrina (general): los bordes de la herida se coaptan y una vez secos se aplica por encima de ellos los dos componentes del adhesivo en cantidades iguales y de manera simultánea con la técnica de dos jeringas.

Se realizaron dos estudios experimentales en conejos adultos albinos raza Nueva Zelandia en el bioterio del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

METODO PARA EXPERIMENTO EN PIEL

A 10 conejos se les realizó una lineal del espesor total de la piel de 3 cm de longitud con hoja de bisturí Bard Parker No. 15; también se trazaron injertos cuadrangulares de 3x3 cm los cuales se transpusieron de lugar. Una de las incisiones y un injerto se suturaron con seda 5-0 con puntos separados y en los restantes se colocó adhesivo tisular. Todo lo anterior se realizó previa tricotomía en el dorso del conejo y bajo técnica aséptica, previa anestesia disociativa con ketamina y xilacina.

El procedimiento quirúrgico lo realizó un mismo investigador y la asignación aleatoria simple del tratamiento la hizo un segundo investigador.

Este tipo de procedimientos en piel de conejo, según la literatura de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se debe realizar con seda 5-0 por el espesor de la misma, esto con el fin de evitar sesgo de manejo diferencial, ya que si colocamos un tipo de sutura que no es el adecuado para el tipo de piel restaría comparabilidad al estudio (20).

El retiro de puntos de sutura se realizó a los 5 días, previa valoración de coloración y afrontamiento de bordes de la herida que fuesen adecuados.

MATERIAL Y METODO EXPERIMENTO EN CORNEA

Se utilizaron 15 conejos adultos albinos raza Nueva Zelandia.

A todos los conejos se les realizó en un ojo una incisión de espesor total que incluyó todo el diámetro corneal con hoja de bisturí Bard Parker No. 11, bajo técnica aséptica, previa anestesia disociativa con ketamina y xilacina.

El procedimiento anterior fue realizado por un mismo investigador, la asignación aleatoria simple del tipo de reparación al que fuera ser sometido cada ojo, fue determinada por un segundo investigador.

Se dividieron en tres grupos para la reparación de la herida corneal:

Grupo I: Cinco conejos a los que no se les practicó ningún tipo de reparación de la herida, sólo se aplicó hialuronidato de sodio en cámara anterior para igualar las condiciones del estudio para controlar de esta manera el sesgo de manejo diferencial, le denominamos grupo control.

Grupo II: Cinco conejos a los que se les reparó la herida corneal con ocho puntos separados de nylon 10-0, previa reformación de cámara anterior con hialuronidato de sodio, al cual llamamos grupo comparativo.

Grupo III: A este grupo le denominamos grupo experimental, fueron cinco conejos a los que se les realizaron tres puntos separados con nylon 10-2, a 2 mm del limbo en los extremos de la herida y en el centro de ésta, para reformar la cámara anterior con hialuronidato de sodio y poder afrontar los bordes de la herida, inmediatamente se colocó adhesivo tisular autólogo de fibrina y se esperó 10 minutos; después de este tiempo se retiraron los tres puntos de nylon colocados previamente.

SEGUIMIENTO EXPERIMENTO EN CORNEA

Se creó un formato de recopilación de información que incluía datos biomicroscópicos tales como: coaptación de bordes, edema corneal, salida de humor acuoso, grosor de la cicatriz y complicaciones. Se realizó seguimiento clínico y fotográfico, las evaluaciones se efectuaron en el posoperatorio inmediato, 1er. día, 1a semana, 2 semanas y 1 mes. Este fue llenado siempre por un mismo evaluador.

Se definieron y operacionalizaron las variables de la siguiente manera:

La variable dependiente fue el adhesivo tisular autólogo de fibrina, la variable independiente la evolución de la herida corneal.

Para la evaluación de dicha evolución se tomó en cuenta:

- **Coaptación de bordes:** variable nominal especificada como SI ó NO y definida como aposición de ambos bordes de la herida sin pérdida de continuidad aparente entre ellos.
- **Salida de humor acuoso (Seydell):** variable nominal especificada como POSITIVA o NEGATIVA, se determinó positiva cuando a la tinción con fluoresceína estéril y observación biomicroscópica con luz de cobalto, se lograba identificar filtración de humor acuoso a través de la herida.
- **Edema corneal:** variable ordinal y para fines de análisis se estratificó en:
 - * **Negativo:** ausencia de edema
 - * **Leve:** cuando existía aumento de grosor corneal hasta 2 mm alrededor de los bordes de la herida medido con compás milimétrico para cirugía ocular.
 - * **Moderado:** cuando el aumento de grosor fuera hasta de 4 mm perilesional.
 - * **Severo:** cuando existía edema corneal en la totalidad de la córnea.
- **Grosor de la cicatriz:** variable de intervalo especificada en milímetros de cicatriz, evaluada ésta como la opacidad corneal a partir de los bordes de la herida, se valoró a partir de la primera semana de posoperatorio y se midió con compás milimétrico para cirugía ocular.
- **Complicaciones:** variable nominal dicotómica especificada como SI ó NO, según se identificaran (por ejemplo: dehiscencia de la herida, reacción inflamatoria severa del segmento anterior, infecciones, etc.).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO EXPERIMENTO EN CORNEA

Se capturó la información en una base de datos (Dbase III-plus) y se analizaron con prueba no paramétrica Exacta de Fisher y prueba de Kruskal Wallis para variables con escala de medición ordinal, con nivel de significancia estadística del 95%.

SEGUIMIENTO EXPERIMENTO EN PIEL

Se creó un formato de recopilación de información que incluía datos tales como: coaptación de bordes de la herida, salida de secreciones purulenta, serosa, hemática o mixta, hiperemia de los bordes de las heridas y la presencia de quistes o granulomas. La evaluación fue clínica y fotográfica al 1er día, 1a semana, 1er mes y 3er mes.

Se realizó toma de biopsia de 1x1 cm de cada herida, a los 7 y 21 días en un conejo elegido aleatoriamente, para su estudio histopatológico.

Se definieron y operacionalizaron las variables de la siguiente manera:

La variable dependiente fue el adhesivo tisular autólogo de fibrina, la variable independiente la evolución de la heridas en piel.

Para la evaluación de dicha evolución se tomó en cuenta:

- Coaptación de bordes: variable nominal especificada como SI ó NO y definida como aposición de ambos bordes de la herida sin pérdida de continuidad aparente entre ellos.
- Salida de secreciones: variable nominal especificada como SI ó NO.
- Hiperemia de los bordes de la herida: variable ordinal y para fines de análisis se estratificó en:
 - * Negativo: ausencia de hiperemia.
 - * Leve: cuando existía hiperemia alrededor de los bordes hasta de 1 mm, medido con compás milimétrico para cirugía ocular.
 - * Moderado: cuando la hiperemia perilesional fuera hasta de 2 mm.
 - * Severo: hiperemia de más de 2 mm en los bordes de las heridas.

- **Quistes o granulomas:** variable nominal dicotómica especificada como SI ó NO, según se identificaran clínicamente y se confirmara histopatológicamente. La evaluación de este tipo de reacción adversa se evaluó a partir de la 1a. semana.

ANALISIS ESTADISTICO EXPERIMENTO EN PIEL

Se capturó la información en una base de datos (Dbase III-plus) y se analizaron con prueba no paramétrica Exacta de Fisher con nivel de significancia estadística del 95%.

RESULTADOS

HERIDAS CORNEALES:

Se encontró en el grupo I al 1er día posoperatorio y a la 1a. semana, que los cinco conejos tuvieron nula coaptación de los bordes, seydell espontáneo y edema corneal moderado. A la 2a. semana se presentaron 3 conejos con coaptación de la herida y al 1er mes los cinco tenían coaptación total de los bordes. En el grupo II se presentó coaptación de la herida en todos los conejos desde el posoperatorio inmediato hasta la última valoración, así como en los cinco conejos del grupo III o experimental.

Al realizar análisis estadístico de estos valores se logró documentar que existía diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la coaptación de los bordes en el posoperatorio inmediato, al 1er día y 1a. semana ($p < 0.05$) en la valoración de la 2a. semana y 1er mes no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

En cuanto a Seydell o salida de humor acuoso, en las primeras dos valoraciones fue POSITIVO en todos los conejos del grupo I y en las valoraciones a la 1a. semana persistían con este signo positivo 2 conejos; en las últimas dos valoraciones (2a. semana y 1er mes.) este signo se registró NEGATIVO en todos los conejos de este grupo. Mientras que en los grupos II y III no se presentó Seydell desde el posoperatorio inmediato hasta la última valoración (1er. mes). En el análisis estadístico encontramos diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) entre los grupos en el posoperatorio inmediato y al 1er. día, no así en las evaluaciones posteriores.

En las valoraciones que correspondieron al edema corneal se encontró en el grupo I en las tres primeras valoraciones (posoperatorio inmediato, 1er. día y 1a. semana) edema corneal

moderado en todos los conejos. En la valoración de la 2a. semana, dos conejos presentaron disminución del edema siendo negativo y 3 persistían con edema leve; en la última valoración los cinco conejos se presentaron sin edema en este grupo control. Para el grupo II, las primera valoración todos los conejos presentaban edema moderado y a la 1a semana dos conejos con grado leve y tres con moderado; en la 2a. semana cuatro conejos tuvieron edema leve y uno persistía con edema moderado, para después al 1er. mes evaluar a los cinco conejos con edema negativo. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el posoperatorio inmediato, 1er. día y 1a. semana tanto en el grupo I y II al compararlos con el grupo III ($p < 0.05$). Esta diferencia ($p > 0.05$) ya no se detecta a partir de la 2a. semana y al 1er. mes en cuanto a los grados de edema. En el grupo experimental en las dos primeras evaluaciones los cinco conejos presentaron edema leve a expensas de la herida quirúrgica, a partir de la 1a. semana ningún conejo presentó edema.

En la evaluación del grosor de la cicatriz, en el grupo I se encontró promedio de 3.5 mm (desviación estándar = DE 0.20) a la 1a. semana, 3.8 mm DE 0.21 a la 2a. semana y 4.0 DE 0.23 en la última valoración; para el grupo II (con sutura) se encontraron valores de 2.8 DE 0.15, 3mm DE 0.21 y 3 mm DE 0.21 en la 1a. semana, 2a. semana y 1er. mes, respectivamente. En el grupo III (experimental) encontramos en la primera evaluación 1.5 mm DE 0.10, 2a semana con 2.0 DE 0.12 y en la última evaluación 2.0 mm DE 0.12 (fotos 6,7 y 8). En el análisis estadístico de estos datos encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos en todas las valoraciones ($p < 0.05$ y $p < 0.0001$).

Con respecto a las complicaciones, sólo en el grupo I (grupo control) se presentó en 1 ojo luxación del cristalino a cámara anterior y hemorragia intraocular en el posoperatorio inmediato, por lo que se eliminó del análisis por considerar que esta complicación podría alterar el valor comparativo de la evolución de nuestro estudio. En el análisis estadístico no

se encontraron diferencias estadísticamente significativa en cuanto a las complicaciones presentadas ($p > 0.05$).

Todos nuestros resultados se resumen en el cuadro I:

INCISIONES Y COLOCACION DE INJERTOS LIBRES

Se encontró en el grupo de heridas lineales desde el 1er día posoperatorio que los cinco conejos tuvieron buena coaptación de los bordes, en los dos tipos de procedimientos y con ambas técnicas.

Al realizar análisis estadístico de estos valores no se logró documentar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la coaptación de los bordes desde el posoperatorio inmediato con ambas técnicas, ya fueran injertos o incisiones lineales ($p > 0.05$).

En cuanto a salida de secreción, observamos que no se presentó secreción de ningún tipo en las heridas cerradas con ambas técnicas en los dos procedimientos, durante todo el estudio. En el análisis no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

En las valoraciones que correspondieron a la hiperemia, encontramos que en el grupo de heridas lineales con sutura existía hiperemia moderada en los 10 conejos y persistió hasta la primera semana; al 1er mes del posoperatorio se observó en este mismo grupo que 8 conejos disminuyeron a hiperemia leve y 2 persistían con moderado. En la última valoración la hiperemia era negativa.

Al comparar este grupo de incisiones lineales cerradas con adhesivo tisular encontramos que en el 1er día posoperatorio los 10 conejos presentaron hiperemia leve; en la 1a semana 6 conejos hiperemia negativa y 4 aún con leve, en las dos últimas valoraciones (1er mes y 3er mes) todos presentaron negatividad de este signo. Encontramos que existe diferencia estadísticamente significativa en las primeras tres valoraciones entre estos dos procedimientos ($p > 0.05$), que en la última valoración pierde la significancia estadística.

Comparando el grupo de injertos libres, encontramos que en el grupo de sutura en el 1er día posoperatorio, 8 conejos presentaron hiperemia moderada y 2 severa; disminuyendo hacia la 1er semana, 7 conejos con hiperemia leve y 3 con moderada. En la valoración al 1er mes evaluamos 9 conejos sin hiperemia y 1 con leve; en la última evaluación ningún conejo presentó hiperemia en los bordes de la herida quirúrgica.

Mientras que, en el grupo de injertos libres colocados con adhesivo tisular, en la primera evaluación se observaron 5 conejos con hiperemia negativa, 4 con leve y sólo 1 conejo con moderada. En la segunda evaluación (1a. semana) 7 conejos sin hiperemia y 3 con leve. Al 1er y 3er mes de evaluación los 10 conejos no presentaron hiperemia en los injertos.

De igual manera que en el análisis de los datos obtenidos para las incisiones lineales, en los injertos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a hiperemia se refiere, en las primeras tres evaluaciones entre ambas técnicas de colocación ($p < 0.05$), que después pierde significancia.

Con respecto a las complicaciones, sólo en el grupo de injertos libres donde se utilizó sutura, se presentó en un conejo granuloma. En el análisis estadístico no se encontramos diferencias estadísticamente significativa en cuanto a las complicaciones presentadas en ambas técnicas y cualquier procedimiento quirúrgico ($p > 0.05$).

Es importante señalar que además de lo antes encontrado, se observó que las cicatrices resultantes después de la colocación de sutura son más grandes y notorias que en las cicatrices en el grupo de heridas o injertos donde se aplicó adhesivo tisular. Esto se ilustra mejor con las fotos comparativas 3 y 4 con incisiones lineales, 5 y 6 corresponden a injertos en el 3er mes posoperatorio.

En cuanto a los resultados de las biopsias tomadas, tenemos que se encontró en los primeros 7 días que en las heridas encontraron neutrófilos, formación de vasos nuevos en el lecho de la herida, migración de fibroblastos con ambas técnicas, pero menor reacción a cuerpo extraño en el grupo con adhesivo. En la biopsia tomada a los 21 días encontramos que se confirmó la presencia de granuloma en el grupo de sutura, sin embargo, se observaron las mismas características con ambas técnicas: costra gruesa con fibrina, neutrófilos y proliferación de capilares y células endoteliales en la interfase.

Todos nuestros resultados se resumen en el cuadro II.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

HERIDAS CORNEALES PERFORANTES

La utilización del fibrinógeno autólogo elimina el riesgo de transmisión de enfermedades virales. La técnica descrita en este trabajo tiene y es de fácil obtención bajo costo en comparación con la técnica descrita en la literatura y utilizada en USA que es la de crioprecipitación, que necesita temperaturas de -40 y -80° C no disponibles en nuestro medio (11). Con este método, se puede obtener fibrinógeno un día antes de la cirugía o incluso horas antes de ésta dado que el tiempo requerido para su obtención no excede una hora. El costo en general es de aproximadamente N\$40.00 para 5 ml de fibrinógeno, de los cuales 2 ml mezclados con trombina (aproximadamente N\$40.00) son suficientes para sellar una herida corneal del tipo que se realizó en este estudio.

Las ventajas y desventajas de los cianoacrilatos en la reparación de defectos corneales ya se ha discutido en la literatura mundial, la sutura convencional nylon 10-0 es ampliamente utilizada con buenos resultados excepto por la cicatriz o leucoma que permanece en el lugar donde se coloca ésta.

En los resultados obtenidos, observamos que existe adecuada coaptación de los bordes de la herida desde el primer día posoperatorio en los grupos de sutura y adhesivo, no así en el grupo control. Otro signo registrado que apoya esta observación es el encontrar que no había salida de humor acuoso (Seydell) en estos mismos grupos de conejos tratados con ambas técnicas.

Al no observar complicaciones en ninguno de los grupos en asociación con la aplicación de una u otra técnica de cierre de la herida, concordamos con nuestra observación anterior de nuestro estudio ya mencionado, donde no encontramos infecciones, dehiscencias, etc.

La colocación de tres puntos de sutura es un paso absolutamente necesario para tener un manejo más fácil de la herida y poder reformar la cámara anterior con hialuronidato de sodio; de tal forma que pensamos que este factor es de extrema importancia para que el contenido del adhesivo no penetre a la cámara anterior y reaccione produciendo inflamación en ésta, debido a la interacción que se podría presentar entre la fibrina propia del humor acuoso con la trombina. Esto está de acuerdo con las observaciones del uso de los adhesivos, ya sean cianoacrilatos o de fibrina, de la necesidad de colocar una burbuja de aire o material viscoelástico antes de la colocación de éstos (21).

En cuanto a la evaluación del grosor de la cicatriz medido en milímetros presentada en promedio con desviación estándar, encontramos que la diferencia es altamente significativa estadísticamente hablando ($p < 0.001$) del grupo III o experimental con adhesivo tisular significa una cicatriz más lineal, con menor grosor en comparación con los otros grupos.

Con esta técnica también observamos con la aplicación del adhesivo, disminución significativa en el tiempo quirúrgico que consideramos una ventaja relativa de éste con respecto al grupo de las suturas, incluyendo que se evita el retiro de puntos, particularmente difícil en niños.

El grupo control en este estudio nos apoyó en la observación de la historia natural de la cicatrización de una herida corneal perforante de todo el diámetro corneal en conejos, ya que se podría pensar que una herida pudiera evolucionar de manera adecuada ya que estos animales poseen mayor cantidad de fibrina en la cámara anterior que los humanos (22).

Observamos que en los conejos que no se aplicó ninguna técnica de cierre de la herida, cicatriza con más lentitud, seguramente por la extensión de la misma; la cicatriz resultante es mucho más gruesa porque los bordes no se coaptan sino hasta la segunda semana. En adición, observamos que se forman sinequias anteriores ya que la herida es sellada primeramente con iris.

Con todo lo anterior podemos concluir de este trabajo que: el adhesivo tisular autólogo de fibrina, el cual se obtuvo con una nueva técnica, es útil para el cierre de heridas corneales perforantes, debido a la similitud que tiene con la sutura convencional de coaptar los bordes y evitar la filtración de humor acuoso.

Al comparar el adhesivo con la sutura utilizada usualmente para el cierre de este tipo de heridas corneales, encontramos que además de las similitudes en cuanto a la coaptación de bordes y otras variables evaluadas, en el grupo de adhesivo se obtuvo menor extensión de la cicatriz. Este hecho pudiera ser relevante para la extrapolación de los resultados en humanos, en cuanto a asegurar además de un buen cierre de la herida, menor área de cicatrización que probablemente redunde en un mejor pronóstico visual.

Podemos agregar que el adhesivo tisular es de fácil obtención, asequible económicamente, que se puede obtener con tecnología propia, de fácil aplicación, disminuye el tiempo quirúrgico y se obtiene cicatrización con mejor apariencia cosmética y probablemente funcional en la córnea.

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

INCISIONES LINEALES E INJERTOS LIBRES

En los resultados que obtuvimos, observamos que existe adecuada coaptación de los bordes de la herida desde el primer día posoperatorio en los grupos de sutura y adhesivo, en ambos tipos de heridas. Probablemente se apoye esta observación con la ausencia de cualquier tipo de secreción durante el estudio en todas las heridas.

Al no observar complicaciones en ninguno de los grupos en asociación con la aplicación de una u otra técnica de cierre de la herida, concordamos con nuestra observación anterior y lo que está publicado internacionalmente, en cuanto a la ausencia de éstas⁽⁹⁾.

Aunque la presencia de 1 granuloma en el grupo de injertos suturados no fue estadísticamente significativa, pensamos que este tipo de reacción secundaria a la sutura es común en la piel.

Las características histopatológicas encontradas no difieren de las ya descritas anteriormente para ambas técnicas y procedimientos. Aunque se debe mencionar que la única diferencia substancial es la de menor reacción inflamatoria con el adhesivo tisular.

La apariencia subjetiva de la herida no se registró en el cuadro de resultados, por no tener un parámetro más exacto o duro para su evaluación, sin embargo, podemos decir en base a lo observado que en el grupo de incisiones e injertos con adhesivo tisular la cicatriz tiene una mejor apariencia cosmética.

Con esta técnica también observamos que la aplicación del adhesivo disminuye significativamente el tiempo quirúrgico que consideramos una ventaja relativa de éste con respecto al grupo de las suturas.

Con todo lo anterior podemos concluir de este trabajo que: el adhesivo tisular autólogo de fibrina, el cual se obtuvo con una nueva técnica, es útil para el cierre de incisiones lineales y colocación de injertos libres, debido a la similitud que tiene con la sutura de coaptar los bordes y no promover complicaciones.

No se puede dejar de mencionar que además de obtener los mismos resultados en cuanto a coaptación de bordes, que la apariencia cosmética final es mejor cuando se aplica adhesivo.

Con estos estudios experimentales demostramos que con la técnica descrita obtenemos fibrinógeno a bajo costo que complementado con la trombina bovina nos da el adhesivo tisular autólogo. Este, mostró tener la suficiente fuerza tensil, si no totalmente demostrada en cuanto a los gramos/cm² obtenidos, pero si clínicamente en ambos estudios; debido a que demostró que coapta los bordes en segundos sin deshicencias.

Además, observamos una cicatrización de menor grosor en los dos estudios con el uso de adhesivo, lo que parece ser más funcional y estético que con la sutura convencional. El hecho de no presentarse complicaciones implica la seguridad de su utilización en humanos.

Podemos afirmar, con base en los hallazgos de este estudio, que se pueden realizar estudios en humanos para evaluar los resultados para extender el uso del adhesivo tisular autólogo de fibrina en el campo de la Oftalmología

REFERENCIAS

1. Saltz R. et al. Experimental and clinical applications of fibrin glue. *Plastic Reconstr Surg* 1991; 88(6): 1005-1017.
2. Siedentop KH. Tissue adhesive Histoacryl (2-cyano-butyl acrylate) in experimental middle ear surgery. *Am J Otol* 1980; 2: 77-87.
3. Aronson BS. et al. Toxicity of the cyanoacrylates. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 342-349.
4. Fischl AR. An adhesive for primary closure of skin incisions. A preliminary report. *Plastic Reconstr Surg* 1962; 30(5): 607-610.
5. Cronkite Ep, Lozner EL, Rewer JM. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA* 1944; 124: 976-978.
6. Grey EG. Fibrin as hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1915; 21: 452.
7. Engrav LH. et al. Excision of burns of the face. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 744.
8. Jessen C., Sharma P. Use of fibrin glue in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 501.
9. Mandel AM. Closure of blepharoplasty incisions with autologous fibrin glue. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 842-844.
10. Siedentop KH, Harris DM, Loewy A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope* 1983; 93: 1310-1313.
11. Siedentop HK, Harris MD, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive. *Laryngoscope* 1985; 95: 1074-76.
12. Siedentop HK, Harris MD, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive: factors influencing bonding power. *Laryngoscope* 1988; 98: 731-733.
13. Awe WC, Roberts W., Braunwald NS. Rapidly polymerizing adhesive as a hemostatic agent: study of tissue response and bacteriological properties. *Surgery* 1963; 54: 322-328.
14. Matras H. Fibrin Seal: The state of art. *J Oral Maxillofac Surg* 1944; 43: 90.

15. Sani BP, Refojo MF. C-isobutyl cyanoacrilate adhesive. Determination of the absorption in the cornea. *Arch Ophthalmol* 1972; 87: 216-221.
16. Hirst LW. et al. Corneal perforations. Changing methods of treatment, 1960-1980. *Ophthalmology* 1982; 89: 630-635.
17. Lagoutte F., Gauthier L., Comte F. A fibrin sealant for perforated and preperforated corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 752-761.
18. Bartley G, McCaffrey V. Cryoprecipitated fibrinogen (fibrin glue) in orbital surgery. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 227-228.
19. Watts M, Collin R. The use of fibrin glue in mucous membrane grafting of the fornix. *Ophthalmic Surg* 1992; 23(10): 689-690.
20. Kennedy B.B. Bases de cirugía veterinaria. En Griff ER. *Cirugía veterinaria*. Ed. Wilkins & Wilkins, USA 1980, pp. 289-296.
21. Hyndiuk RA. et al. Free tissue patch and cyanoacrylate in corneal perforations. *Ophthalmic Surg* 1974; 5: 50-55.
22. Brown AJ, Nantz FA. Corneal healing: adhesive power of aqueous fibrin in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1944; 1220-1222.

CUADRO 1
RESULTADOS: EVALUACION DE VARIABLES

VARIABLES	GRUPO I (CONTROL)				GRUPO II (COMPARATIVO)				GRUPO III (EXPERIMENTAL)				
	1er D	1 SEM	2 SEM	1er MES	1er D	1 SEM	2 SEM	1er MES	1er D	1 SEM	2 SEM	1er MES	
COAPTACION DE BORDES	SI	0	0	3	5	5	5	5	5	5	5	5	
	NO	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
SEYDELL	+	5	5	2	5	1	0	0	0	0	0	0	
	-	0	0	3	0	4	5	5	5	5	5	5	
EDEMA CORNEAL	NEG			2	5		0	0	5	0	5	5	
	LEVE			3	0	5	2	4	0	5	0	0	
	MOD	5	5	0	0		3	1	0	0	0	0	
	SEVERO				0		0	0	0	0	0	0	
GROSOR CICATRIZ	MM		3.5	3.8	4.0		2.8	3.0	3.0		1.5	2.0	2.0
	PROM (DE)		(.20)	(.21)	(.23)		(.15)	(.21)	(.21)		(.10)	(.12)	(.12)
COMPLI- CACIONES	SI	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	NO	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	

DE = DESVIACION ESTANDAR

**CUADRO 1
RESULTADOS: EVALUACION DE VARIABLES**

VARIABLES		HERIDAS LINEALES								INJERTOS LIBRES							
		SUTURA				ADHESIVO				SUTURA				ADHESIVO			
		1er D	1a S	1 M	3 M	1er D	1a S	1 M	3 M	1er D	1a S	1 M	3 M	1er D	1a S	1 M	3 M
COAPTACION DE BORDES	SI NO	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	
SALIDA DE SECRECION	SI NO	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	0 10	
HIPEREMIA	LEVE MOD SEVERO	0 0 10 0	0 0 10 0	0 8 2 0	10 0 0 0	0 10 0 0	6 4 0 0	10 0 0 0	10 0 0 0	0 0 8 2	0 7 3 0	9 1 0 0	10 0 0 0	5 4 1 0	7 3 0 0	10 0 0 0	10 0 0 0
QUISTES O GRANULOMAS	SI NO	NV	0 10	0 10	0 10	NV	0 10	0 10	0 10	NV	0 10	1 9	0 9	0 10	0 10	0 10	0 10

NV = NO VALORABLE