

Adhesivos óseos basados en cianoacrilatos

Bone adhesives based on cyanoacrylates

Rosa Mayelín Guerra Breña,^I Marcelo Sanmartín de Almeida,^{II} Lúcia Ágata de Sena^{III}

^I Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Odontología. Universidad Federal Fluminense. Niterói, Brasil.

^{III} Facultad del Servicio Nacional de Aprendizaje Industrial (SENAI). Río de Janeiro, Brasil.

RESUMEN

Los adhesivos biocompatibles de curado rápido son una alternativa promisoría para sustituir los dispositivos metálicos empleados en la inmovilización de fracturas de pequeños fragmentos óseos y en algunos procedimientos de cirugía máxilo-facial. Ellos tienen la capacidad de servir de soporte en el proceso de curación, aportan ventajas respecto a los métodos convencionales de fijación mediante placas y tornillos, tales como: su facilidad de aplicación y la biodegradabilidad del material. El objetivo del presente trabajo es analizar la literatura relacionada con los adhesivos óseos basados en cianoacrilatos, exponiendo las características de estos biomateriales, sus ventajas y desventajas para la fijación de pequeños fragmentos óseos en cirugía máxilo facial y ortopedia. Los estudios realizados de bioactividad, degradabilidad, citotoxicidad *in vitro*, implantación *in vivo* y adhesividad han demostrado que los materiales evaluados son biocompatibles y capaces de unir el tejido óseo.

Palabras clave: adhesivos óseos; cianoacrilatos; biocompatibilidad.

ABSTRACT

Fast curing biocompatible adhesives are a promising alternative to the metallic devices used for immobilization of fractures of small bone fragments as well as for some maxillofacial surgical procedures. They may serve as supports during the curing

process, and present some advantages with respect to conventional fixation methods by plates and screws, such as their ease of application and the biodegradability of the material. The objective of the present study is to analyze the literature about bone adhesives based on cyanoacrylates, presenting the characteristics of these biomaterials, as well as their advantages and disadvantages for the fixation of small bone fragments in maxillofacial surgery and orthopedics. Study of the bioactivity, degradability, *in vitro* cytotoxicity, *in vivo* implantation and adhesiveness of the materials evaluated reveal their biocompatibility and their capacity to bind bone tissue.

Key words: bone adhesives; cyanoacrylates; biocompatibility.

INTRODUCCIÓN

Los adhesivos tisulares (AT) pueden ser definidos como aquellas sustancias que polimerizan en contacto con los tejidos biológicos (con la ayuda de iniciadores o no) y que cumplen la función de promover el mecanismo de cicatrización, mantienen unidos los tejidos y actúan como barrera a la fuga de los fluidos corporales. Se considera que un adhesivo tisular ideal es aquel que cumple con las características siguientes:¹⁻³

- Realizar la adhesión en un ambiente húmedo a la temperatura corporal.
- Suficiente adhesividad para mantener la unión de los tejidos afectados durante su reparación natural.
- Adecuada compatibilidad biológica a corto y largo plazo.
- Fácil de esterilizar y conservar.
- Económicamente factible y fácil de aplicar.

De manera general, es aconsejable que un biomaterial permanezca en el organismo solo el tiempo necesario para cumplir la función para la cual ha sido diseñado y que, posteriormente, pueda ser reabsorbido o degradado en el organismo a compuestos no tóxicos, disminuyéndose así el riesgo de reacciones adversas de los tejidos circundantes y las respuestas a cuerpo extraño. Además, es importante asegurar que las propiedades mecánicas del biomaterial se mantengan el tiempo suficiente para sostener al tejido durante el proceso de curación.

Además, de sus aplicaciones más difundidas para la unión de tejidos blandos,⁴⁻⁷ los adhesivos tisulares también han sido empleados para la fijación de fracturas óseas, de manera fundamental los adhesivos dentales⁸ y los cianoacrilatos.⁹⁻¹² Si bien las resinas adhesivas de uso odontológico presentan elevadas propiedades adherentes, para la adhesión ósea se prefiere el uso de los cianoacrilatos por sus menores efectos citotóxicos.¹³

El objetivo de este trabajo es analizar la literatura relacionada con los adhesivos óseos basados en cianoacrilatos, exponiéndose las características de estos biomateriales, sus ventajas y desventajas para la fijación de pequeños fragmentos óseos en cirugía máxilo facial y ortopedia.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE LOS ADHESIVOS ÓSEOS DE CIANOACRILATOS

Los monómeros de α -cianoacrilatos (CAs) más utilizados de forma comercial han sido los de alquilo (C_1 a C_8), aunque también se han desarrollado otros monómeros como los CA de alcoxi-alquilo (R_1-O-R_2). Los CAs son líquidos incoloros de baja viscosidad, altamente reactivos, a los cuales es necesario adicionar inhibidores de la polimerización para mantener su estabilidad durante el almacenamiento.¹⁴ Los CAs se enlazan de manera rápida con los tejidos, formándose uniones adhesivas fuertes (si bien no pueden utilizarse en zonas de altas tensiones).

Los compuestos de esta familia tienen la característica de homopolimerizar a temperatura ambiente, pudiéndose dispensarse como monómeros puros con propiedades bien definidas. Ellos pueden fraguar por tres mecanismos diferentes de polimerización: radicalica, aniónica y zwitteriónica, son las dos últimas vías las más favorecidas debido a la presencia de dos grupos fuertemente aceptores de electrones, CN y COOR, (Fig.) lo que hace que el doble enlace sea muy susceptible al ataque de bases débiles, como los iones OH^- , los alcoholes, el agua y aminoácidos presentes en los tejidos vivos.

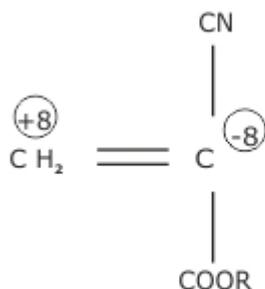


Fig. Estructura general de los 2-cianoacrilatos.

La baja viscosidad de los monómeros puros dificulta su empleo como cementos dentales y adhesivos óseos, por lo que se han desarrollado formulaciones que incluyen rellenos inorgánicos, micrométricos y nanométricos, los que también elevan la biocompatibilidad de los adhesivos. Uno de los primeros intentos en este sentido fue realizado por Papatheofanis,¹⁵ quien estudió la resistencia a la tensión de las uniones adhesivas en hueso con varios cianoacrilatos y utilizando un refuerzo de partículas de hidroxapatita (HAP). El observó que el cianoacrilato de isobutilo muestra una resistencia a la tensión de la unión adhesiva mayor que el de metilo y etilo y que la adición de un 10 % de HAP aumenta este parámetro, que luego decrece con la adición de un 15 % de relleno.

Tomlinson y colaboradores¹⁶ estudiaron un cemento dental formulado a partir de cianoacrilato de etilo con rellenos inorgánicos (vidrio ionómero e hidroxapatita). El material compuesto con hidroxapatita mostró una dureza menor, debido a la utilización de un relleno menos duro que el vidrio-ionómero y a que se utilizó una baja relación polvo:líquido.

Lee y colaboradores¹⁷ estudiaron la adición a un adhesivo de CA de n-octilo (CAO) de partículas cerámicas biocompatibles de β -fosfato tricálcico (β -TCP), para la formulación de materiales compuestos, con una degradación posible de controlar, destinados a la reparación de defectos óseos craneales y máxilo faciales.

De Sena colaboradores^{18,19} desarrollaron un adhesivo de CA de n-butilo, incorporándose partículas micrométricas de Wollastonita (CaSiO_3) natural (Wn) y sintética (Ws). Los materiales obtenidos resultaron degradables en los experimentos *in vitro*. El material compuesto con Wollastonita natural (Wn-CAB) presentó mejores propiedades adhesivas para el tejido óseo (*in vitro*) que el monómero puro (producto comercial Tisuacryl®), como puede observarse en la [tabla](#).²⁰ Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores para el monómero CAB en similares ensayos de adhesión en tensión reportados en la [tabla](#).^{3,21} Fuerzas de ruptura algo mayores se obtienen cuando se realiza el ensayo de adhesividad en cizalla.⁷

Tabla. Adhesividad *in vitro* de los adhesivos de cianoacrilato de n-butilo

Adhesivo	Fuerza adhesiva (MPa)	Método de ensayo	Fuente
CAB (Tisuacryl®)	2,2 ± 0,1	Ensayo de tensión (hueso-adhesivo-hueso) 1 mm/min, (16,3 ± 0,2) mm ²	de Almeida y colaboradores, 2014 ¹⁹
Ws/CAB (75/25)	2,16 ± 0,05		
Wn/CAB (60/40)	2,48 ± 0,08		
CAB (Biomet Microfixation)	2,2 ± 0,7	Ensayo de micro tensión (hueso-adhesivo-hueso) 1 mm/min, 4 mm ²	Kandalam y colaboradores, 2013 ³
CAB (Histoacryl®)	2,0 ± 0,5	Ensayo de tensión (hueso-adhesivo-hueso) 1 mm/min, (11,9 ± 0,3) mm ²	Maureer y colaboradores, 2004 ²⁰
CAB (Histoacryl®)	2,9 ± 0,5	Ensayo de cizalla (hueso-adhesivo-hueso) 1 mm/min, (50 ± 5) mm ²	Ortiz y colaboradores, 2010 ⁷

Kandalam y colaboradores³ demostraron que la adhesión hueso-hueso con el CAB es de manera significativa mayor que con CAO y que cuando los fragmentos óseos se fijan con placas reabsorbibles, la fuerza de tensión a la ruptura es en lo significativo mayor cuando se emplea el CAB que cuando se emplean las placas atornilladas.

Guerra y colaboradores²² desarrollaron un material adhesivo compuesto de silicato de calcio nanométrico (5 %) en una matriz de poli(2-cianoacrilato de n-butilo). Los resultados obtenidos muestran que el adhesivo formulado es biodegradable, con una fuerza a la ruptura en tensión fue de (1,5 ± 0,1) MPa, inferior a los materiales con relleno micrométrico.

BIOCOMPATIBILIDAD DE LOS CIANOACRILATOS Y SUS FORMULACIONES COMPUESTAS EN LA FIJACIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS

Cuando los CAs son utilizados en pequeñas cantidades no tienen efectos perjudiciales en la curación de fracturas adyacentes y no provocan respuesta inflamatoria en el tejido óseo viable circundante ni en el tejido blando adyacente. Esto fue demostrado de manera temprana por autores como *Shermak* y colaboradores²³ quienes

compararon la utilización de microplacas y tornillos para la fijación del tejido óseo en craneotomías en ratones, con la aplicación del adhesivo de CAB. Ellos encontraron una cicatriz normal, sin restos del adhesivo en los cráneos estudiados. La cicatrización ósea y la respuesta inflamatoria fueron similares en los dos grupos en estudio.

Saska y colaboradores⁹ también obtuvieron buenos resultados en la fijación de injertos óseos autólogos con 2-cianoacrilato de etilo (CAE), al comparar con la fijación con tornillos en 20 conejos empleados como modelo experimental. En el grupo donde se empleó el adhesivo se observó un mejor mantenimiento del volumen de los injertos.

Lu y colaboradores²⁴ observaron que dos semanas después de la fijación de fracturas en tibias de ratones, internamente con alambres de Kirschner de 2 mm y reforzado la superficie de fractura con CAO, comienza la degradación *in vivo* del adhesivo. Condrocitos y fibrocitos crecen de manera gradual en las áreas aledañas al material, el cual se rompe en pedazos a las ocho semanas, y se degrada totalmente entre las 10 y las 12 semanas, sin observarse ningún efecto barrera que afecte la curación de la fractura y reportando mejores resultado en la fijación con respecto al grupo control, donde sólo se realizó la fijación interna con los alambres.

Según Baş y colaboradores,²⁵ la utilización de los adhesivos como único medio de fijación de bloques óseos en la mandíbula es menos eficiente que las fijaciones con placas y tornillos. No fueron encontradas diferencias entre el grupo con cianoacrilato y el grupo con tornillos respecto a la inflamación ni a la reacción a cuerpo extraño. Esteves y colaboradores²⁶ analizaron la osteointegración de un autoinjerto óseo en calvaria de ratones empleando CA de etilo e de octilo, y como grupo control solo la yuxtaposición del injerto. A los 60 días observaron que si bien los adhesivos promueven la fijación del injerto y su mantenimiento en el sitio receptor, no posibilitaron la osteointegración del implante, los que si sucedió en el grupo control.

Akcal y colaboradores²⁷ también estudiaron un modelo experimental de fractura en tibias de ratones, evidenciando que el CAB es fácil y rápido de utilizar, capaz de mantener la unión de los fragmentos óseos, pero que no aporta ventajas desde el punto de vista radiológico al ser comparado con el grupo control fijado con alambres.

Otros autores, sin embargo, reportan la gran utilidad de los adhesivos en la fijación de pequeños fragmentos óseos propiciando mejores condiciones para la formación de nuevo hueso.^{10,28,29} Ya antes, González y colaboradores²⁸ habían evaluado la eficacia de un CAE para la fijación de flaps óseos en operaciones de craneotomía. A pesar de que este producto no es de los recomendados para su utilización médica, los resultados en cuanto a las osteosíntesis fueron satisfactorios en los 100 pacientes incluidos en el estudio, con un seguimiento clínico y radiológico de 3 meses después de la cirugía, sin que se evidenciaran complicaciones relacionadas con el tratamiento. Los autores consideran que este método es seguro, rápido y fácil de realizar, brindándose una estabilidad inmediata del flap óseo y excelentes resultados cosméticos.

De igual forma, El-Sayed y colaboradores²⁹ mostraron la utilidad de los adhesivos de CAB en la fijación de fracturas dentoalveolares mandibulares en modelos experimentales de perros.

Tratamientos con Histoacryl® de varios casos de niños con fracturas faciales fueron reportadas por Lee y colaboradores,³⁰ quienes concluyeron que este es un método excelente para la reconstrucción de pequeños y finos fragmentos, que no pueden ser fijados con alambres, miniplacas o placas absorbibles sin complicaciones.

La adición de rellenos bioactivos a los adhesivos de cianoacrilato, mejoran su biocompatibilidad ósea.^{17,19,22,31} No obstante la eficacia de las uniones adhesivas obtenidas con el CAE, se prefiere la utilización de los derivados de cadenas más largas (CAB y CAO) por su mayor biocompatibilidad.²⁴

De Sena y colaboradores¹⁹ y *Guerra* y colaboradores²² evaluaron la citotoxicidad y la biocompatibilidad *in vivo* de materiales compuestos de CAB y silicatos de calcio macrométrico y nanométrico, al respecto, demostrándose que los materiales en su estado final no son citotóxicos. Pequeñas cantidades del relleno nanométrico de silicato de calcio amorfo (5 %), traen un incremento marcado en la bioactividad del material respecto al monómero puro y al material con micro relleno de silicato de calcio en un 60-75 %. Esto es debido a que los materiales nanoestructurados presentan una más rápida elución de los iones Ca^{+2} al medio circundante, favorecen la formación de una capa de hidroxiapatita que podría facilitar la osteointegración. En experimentos *in vivo* de implantación en fémur de ratas Wistar, se observó la formación de depósitos de matriz extracelular de colágeno sobre la superficie de los materiales y formación de nuevo hueso alrededor del implante a las 9 semanas de la implantación.

CONSIDERACIONES FINALES

El análisis de los estudios reportados sobre el uso de los adhesivos de cianoacrilato para la fijación de fracturas óseas han demostrado que los mismos están en pleno desarrollo, mostrando que estos materiales tienen un importante potencial para la unión de pequeños fragmentos óseos, en lo fundamental cuando no es posible hacerlo por otros métodos como los materiales metálicos y las placas biodegradables. Además, el empleo de rellenos inorgánicos como fosfatos y silicatos representa una promisoriosa alternativa ya que elevan la bioactividad de estos adhesivos, mejorándose su biocompatibilidad ósea.

APOYO FINANCIERO

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos e intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gosain AK. The Current Status of Tissue Glues: I. For Bone Fixation. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(7):2581-83.

2. Farrar DF. Bone adhesives for trauma surgery: A review of challenges and developments. *Int J Adh & Adh.* 2012;33:89-97.
3. Kandalam U, Bouvier AJ, Casas SB, Smith RL, Gallego AM, Rothrock JK, et al. Novel bone adhesives: a comparison of bond strengths *in vitro*. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery International Journal of Oral and Maxillofacial. Surgery.* 2013;42:1054-9.
4. Pérez M, Fernández I, Márquez D, Guerra RM. Use of n-butyl cyanoacrylate in oral surgery. Biological and clinical evaluation. *Art Org.* 2000;24:241-3.
5. Guerra Bretaña RM, Pérez Álvarez M, Roque González R. Efectividad del adhesivo tisular Tisuacryl en el cierre de heridas cutáneas. *Rev Cubana Med Gen Int.* 2005;21(1-2):0-0.
6. Roque González R, López Milhet AB, Pereira Fraga JG, Torres Peña R, Guerra Bretaña RM, Barreras González J, et al. Efectividad del adhesivo tisular Tisuacryl® para el cierre de heridas cutáneas en cirugía laparoscópica. *Rev Cub Cir.* 2011;50(2):179-86.
7. Chawada MJ, Hajgude V. Efficacy of cyanoacrylate glue in operative wound closure. *Int Surg J.* 2016;3:792-6.
8. Ortiz Ruiz AJ, Vicente A, Camacho Alonso F, López Jornet P. A new use for self-etching resin adhesives: Cementing bone fragments. *J Dent.* 2010;38:750-6.
9. Saska S, Hochuli-Vieira E, Minarelli-Gaspar AM, Gabrielli MFR, Capela MV, Gabrielli MAC, et al. Fixation of autogenous bone grafts with ethyl-cyanoacrylate glue or titanium screws in the calvaria of rabbits. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;38(2):180-6.
10. de Oliveira Neto PJ, Cricchio G, Hawthorne AC, Okamoto R, Sennerby L, Lungren S, et al. Tomographic, histological, and immunohistochemical evidences on the use of N-butyl-2-cyanoacrylate for onlay graft fixation in rabbits. *Clin Implant Dent.* 2012;14(6):861-71.
11. Xavier M, Leite V. The effect of 2-butyl-cyanoacrylate adhesive in osteotomies and bone grafts in rabbits: macroscopic and radiographic characteristics. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(5):638-45.
12. Monnazzi MS, Saska S, Hochuli-Vieira E. Butyl-cyanoacrylate Adhesives for Fixation of Autologous Bone Graft. Study in Rabbits Presentado en AAOMS 96th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition; Sept 8-13de 2014.
13. Heinzelmann C, Glahn F, Maurer P, Ahmad M, Schubert J, Foth H, et al. Dentin adhesive agents and cyanoacrylates as potential bone adhesives in cranio-maxillofacial and plastic surgery-An *in vitro* study of cell toxicity. *Abs / Toxicol Let.* 2009;189S:S88.
14. Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphandary H, Couvreur P. Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55:519-48.

15. Papatheofanis FJ. Contribution of hydroxyapatite to the tensile strength of the isobutyl-2-cyanoacrylate-bone bond. *Biomaterials*. 1989;10(3):185-6.
16. Tomlinson SK, Ghita OR, Hooper RM, Evans KE. Monomer conversion and hardness of novel dental cements based on ethyl cyanoacrylate. *Dent Mat*. 2007;23(7):799-806.
17. Lee SB, Park KJ, Lee DY, Park JJ, Hwang JS, Lee YK, et al. A histological evaluation of novel cyanoacrylate based β -TCP composite in rat calvarian defects. *Bioceramics*. 2006;18 (309-311):1133-6.
18. de Sena LA, Guerra-Bretaña RM, Maru MM, Lucchese MM, Achete CA. Bioactivity and Degradation of wollastonite-poly(N-butyl-2-cyanoacrylate) composites. *Rev CENIC Ciencias Químicas*. 2013;44:39-48.
19. de Sena LA, de Almeida MS, de Oliveira Fernandes GV, Guerra Bretaña RM, Castro-Silva II, Granjeiro JM, et al. Biocompatibility of wollastonite-poly(N-butyl-2-cyanoacrylate) composites. *J Biomed Mater Res Part B: App Biomater*. 2014;102(6):1121-9.
20. de Almeida MS, Guerra Bretaña RM, de Sena LA, Granjeiro JM, Achete CA. Funcionalidad *in vitro* de adhesivos óseos de silicato de calcio/policianoacrilato de n-butilo. Presentado en el VI Congreso Internacional de Biomateriales. La Habana: BIOMAT'2014; 19-21 de Noviembre 2014.
21. Maureer P, Bekes K, Gernhardt CR, Schaller HG, Schubert J. Comparison of the bond strength of selected adhesive dental systems to cortical bone under in vitro conditions. *International J Oral Maxil Surg*. 2004;33:377-81.
22. Guerra Bretaña RM, de Sena LA, Beltrão MS, Resende R, Sartoretto SC, Calasans M, et al. Formulación y evaluación de un adhesivo de poli(2-cianoacrilato de n-butilo) - silicato de calcio nanométrico para reparación ósea. Presentado en: Conferencia Internacional La Ciencia de los Materiales en la Era de la Sostenibilidad. Colegio San Gerónimo, La Habana, Cuba; 29 de junio al 1 de julio de 2015.
23. Shermak MA, Wong L, Inoue N, Crain BJ, Im MJ, Chao EY, et al. Fixation of the craniofacial skeleton with butyl-2-cyanoacrylate and its effects on histotoxicity and healing. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(2):309-18.
24. Lu B, Tu ZQ, Pei FX, Liu L. Octyl-a-cyanoacrylate adhesive in the treatment of tibial transverse fracture in rabbits. *Chin J Traumatol*. 2005;8(4):240-44.
25. Baş B, Özden B, Bekçioğlu B, Sanal KO, Gülbahar MY, et al. Screw fixation is superior to N-butyl-2-cyanoacrylate in onlay grafting procedure: a histomorphologic study. *Int J Oral Max Surg*. 2012;41:537-43.
26. Esteves JC, Monteiro JM, Aranega AM, Betoni Junior W, Sonoda CK. Utilization of Ethyl Cyanoacrylate and 2-Octyl Cyanoacrylate Adhesives for Autogenous Bone Graft Fixation: Histomorphometric Study in Rats. *J Oral Implantol*. 2014;40(4):411-7.
27. Akcal MA, Poyanli O, Unay K, Esenkaya I, Gokcen B, Firatligil AS, et al. Effect of N-butyl cyanoacrylate on fracture healing in segmental rat tibia fracture model. *J Orthop Surg Res*. 2014;9:76-83.

28. González E, Orta J, Quero C, Niemshik L, Galera R, Onay D, et al. Ethyl-2-cyanoacrylate fixation of the cranial bone flap after craniotomy. *Surg Neurol.* 2000;53:288-89.
29. El-Sayed YA, Hassan RS, Ragab HR, Saad NM. Evaluation of N 2-butyl cyanoacrylate adhesive material in the fixation of dentoalveolar mandibular fractures in dogs. *J Dent Oral Hyg.* 2016;8(8):43-53.
30. Lee YS, Kang SG, Chun NJ, Kim CH, Tark MS. Versatility of n-butyl-2-Cyanoacrylate for the Reconstruction of Frontal Sinus Comminuted Fracture in Children. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg.* 2011;38(1):96-101.
31. Chang YY, Dissanayake S, Yun JH, Jung UW, Kim CHS, Park KJ, et al. The biological effect of cyanoacrylate-combined calcium phosphate in rabbit calvarial defects. *J Periodontal Imp Sci.* 2011;41(3):123-30.

Recibido: 12 de noviembre de 2016.
Aprobado: 10 de diciembre de 2016.

Rosa Mayelín Guerra Bretaña. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: mayelin@biomat.uh.cu