

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

Efectos locales de la aplicación del n-butil 2-cianoacrilato en la microcirugía vascular experimental

My. Juan Carral Novo,¹ Galina Gueorguievna Rozhkova,² Víctor Rodríguez Sosa,³ Caridad Sebazco Pernas,⁴ María Elena Cañizares Graupera,⁵ Tte. Cor. Teresita Montero González,⁶ y Tte. Cor. Lázaro Alfonso Alfonso⁶

RESUMEN

Se evaluó la utilidad del n-butil 2-cianoacrilato en microcirugía vascular, se comparó tiempo de sutura entre el adhesivo y el polipropileno 8/0, se valoró resistencia de la sutura, se determinó la permeabilidad de la anastomosis y se diferenció el comportamiento histológico vascular, en un estudio prospectivo aleatorio de cohorte (1 y 6 meses) en 65 ratas Wistar macho: controles sanos (n= 10), estudio (n= 28) y controles positivos (n= 27). Se aplicó cianoacrilato en aorta abdominal con 3 puntos de retención, se midió presión intraluminal por técnica barométrica convencional, se estudió la histología vascular y se comparó con la aplicación del comportamiento con el polipropileno 8/0. El tiempo de sutura vascular con el adhesivo fue de $836,29 \pm 77,18$ s y $2634,07 \pm 97,30$ s con el control positivo, con alta significación estadística ($p < 0,000000$); presión permitida con adhesivo, $296,95 \pm 6,79$ mmHg y $252,61 \pm 58,71$ mmHg, en control positivo con alta significación estadística ($p < 0,00544$); efectividad de sutura 92,86 % con el cianoacrilato y 85,19 % con el polipropileno, sin diferencia entre ambos. Hubo degradación del cianoacrilato a los 6 meses. El n-butil 2-cianoacrilato es más rápido de aplicar en la cirugía vascular, soporta más presión y no produce toxicidad.

Palabras clave: Cianoacrilatos, microcirugía, cirugía vascular.

La importancia de la lesión vascular la determinan su frecuencia y peligrosidad, al causar o favorecer la muerte por choque hipovolémico en las primeras horas, o por daño múltiple de órganos en las isquemias y gangrenas días después.¹

En condiciones de bajas masivas, se requiere realizar la anastomosis vascular de forma rápida,² pues más del 70 % de las heridas vasculares son mortales,³ aportando entre el 30 y el 50 % de los fallecidos,⁴ el 10 % por traumas exsanguinantes de las extremidades,⁵ con predominio en las inferiores (53,8 %),⁶ de los que el 2,5 % puede sobrevivir mediante los primeros auxilios⁷ y con reducción de las amputaciones a menos del 3 %.⁶ En ocasiones, los vasos afectados pueden coartarse, en el escenario de las acciones militares por los propios combatientes, así como en las instituciones médicas primarias, con lo cual pueden disminuir las bajas definitivas o recuperarse las temporales. Por otra parte, existen momentos donde la evacuación de un lesionado con trauma vascular es imposible, lo que puede realizarse por los propios soldados de infantería entrenados en el cierre de heridas con adhesivos.⁸

El n-butil 2-cianoacrilato es un producto hemostático, presenta buena resistencia a las tensiones (11 kgf/cm²) y tiene perspectivas para la cirugía vascular por 3 razones fundamentales: alternativa de tratamiento de las heridas vasculares, posibilidades de

reducción del período de isquemia caliente en los trasplantes de órganos y ahorro de divisas por concepto de importación de las suturas vasculares.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la utilidad del n-butil 2-cianoacrilato en microcirugía vascular experimental, mediante la medición de diferentes parámetros estandarizados para la cirugía vascular en el ámbito internacional.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental prospectivo aleatorio longitudinal paralelo en animales de experimentación, el cual constituyó un ensayo preclínico con inducción científica incompleta, que analizó una muestra reducida de 65 ejemplares. Se utilizó el método de trabajo empírico observacional directo e indirecto, con observación directa visual y asistida por microscopía óptica. Este estudio de cohorte investigó la relación causa-efecto durante 2 periodos de la cicatrización vascular (1 mes y 6 meses). La investigación se realizó a doble ciegas. Además, constituyó un estudio de casos, controles sanos y controles positivos. Los animales fueron seleccionados mediante una tabla de números aleatorios, con ubicación en los grupos de trabajo por el orden de salida observado, los primeros 30 como estudio (ET) y los restantes como control (CP). Se incluyeron ratas Wistar macho, peso corporal 250-500 g, edad 6 meses-1 año. Los animales fueron excluidos cuando presentaron: ectoparásitos masivos, desnutrición, enfermedades o lesiones de la piel, muerte anestésica (antes de la incisión de la piel) y no cumplir los criterios de inclusión. Así mismo, salieron por: causa de muerte desconocida, escape de los animales de sus cajas, pérdida de las chapillas o tarjetas de identificación de las cajas. La muestra quedó conformada por 65 animales: 10 como controles sanos, 14 en el subgrupo ET1, 14 en el subgrupo ET6, 13 en el subgrupo CP1 y 14 en el subgrupo CP6. El control de la calidad del estudio se efectuó según las normas ISO 10993-4:1992. La investigación se realizó en 3 momentos: estandarización y modelación de la técnica quirúrgica; evaluación y observación de los resultados a los 30 días de operados; evaluación y observación de los resultados a los 180 días de operados. Para estudiar la cicatrización vascular, se tomó como muestra uniforme para todos los animales, 2 cm de aorta (1 cm por encima y 1 cm por debajo de la línea de sutura vascular). Se estudió el aspecto histológico de la membrana basal, el endotelio y la presencia de reacción inflamatoria por cuerpo extraño. Para evitar el sufrimiento innecesario de los animales de experimentación, durante el tiempo de observación, se evitó el hacinamiento en las cajas donde vivieron en este periodo con solo 5 en cada una; para el análisis de los órganos la eutanasia se realizó bajo anestesia en el momento de la reintervención de cada grupo de trabajo, mediante la exsanguinación por punción intracardíaca.

RESULTADOS

El tiempo promedio de sutura vascular en el grupo ET fue de $836,29 \pm 77,8$ s; en el CP de $2634,07 \pm 97,30$ ($p < 0,000000$) (tabla 1). La presión media permitida en el grupo ET fue de $296,92 \pm 6,79$ mmHg y en el grupo CP $252,61 \pm 58,71$ ($p = 0,00544$). (tabla 2). Las mediciones del diámetro arterial inicial y final en el grupo CP mostraron diferencia significativa ($p = 0,049$), no así en el ET ($p = 0,083$); este fenómeno fue más frecuente en el CP (43,48 % $n = 10$), sin diferencia significativa entre estos ($p = 0,361$) (tabla 3). La permeabilidad de la anastomosis en el grupo ET fue de 92,96 y 85,12 % en el CP, sin diferencia entre ambos ($p = 0,131$) (tabla 4).

Tabla 1. Comportamiento del tiempo de sutura vascular

No.	ET1	ET6	CP1	C6
1	14,34 (874)	14,24 (864)		45,55 (2 755)
2	12,20 (740)	12,25 (745)	43,45 (2 625)	43,24 (2 604)
3	12,35 (755)	12,32 (752)	40,56 (2 456)	44,21 (2 661)
4	13,30 (810)	13,35 (815)	40,50 (2 450)	45,45 (2 745)
5	12,34 (754)	13,00 (780)	43,56 (2 636)	45,54 (2 754)
6	15,00 (900)		39,56 (2 396)	43,31 (2 611)
7	12,45 (765)	15,50 (950)	43,40 (2 620)	44,32 (2 672)
8	12,02 (722)	15,06 (906)	45,00 (2 700)	45,58 (2 758)
9		16,00 (960)		42,56 (2 576)
10	14,25 (865)	15,24 (924)	43,45 (2 625)	43,54 (2 634)
11	13,25 (805)	16,04 (964)	44,00 (2 640)	
12	12,58 (778)	14,54 (894)	46,00 (2 760)	45,00 (2 700)
13	14,57 (897)	16,05 (965)	41,54 (2514)	42,57 (2 577)
14	14,23 (863)	13,00 (780)	43,53 (2633)	45,55 (2 755)
15	13,34 (814)	12,55 (775)	43,13 (2593)	44,30 (2670)

$p < 0,000000$.

Tabla 2. Distribución de casos por niveles de presión

mmHg	ET1	ET6	CP1	CP6
300	11*	10*	5	5
290	1	1	1	1
280	1	2		
270			1	
250				2
230			1	1
210			1	
200			1	
160				1
150			1	1
130				1
Total	13	13	11	12

Media entre subgrupos $p= 0,310$, entre grupos $p= 0,059$.

Tabla 3. Distribución de casos según medición del diámetro arterial

mm	ET1		ET6		CP1		CP6	
	I	II	I	II	I	II	I	II
0,50						2		

1,33	1							
1,50	11	10	12	9	9	5	9	7
1,75		3	1	1	1		1	
2,00	2				1	2	2	2
3,00				2		1		
4,50				1				
5,00								1
6,00						1		1
8,00								1
n	13	13	13	13	11	11	12	12

p= 0,122.

Tabla 4. Permeabilidad de la anastomosis

Permeable	ET1	ET6	Total	%	CP1	CP6	Total	%
Sí	13	13	26	92,86*	11	12	23	85,19*
No	1	1	2	7,14	2	2	4	14,81
Total	14	14	28	100	13	14	27	100

p= 0,710.

El estudio histológico arterial reportó que la membrana elástica permaneció organizada en 21 casos del grupo ET (80,77 %) y 16 del grupo CP (69,57 %), sin diferencia significativa entre ambos (p= 0,416). En el grupo ET se observó activación de macrófagos con ingestión del cianoacrilato, con predominio en ET6, lo que se interpretó como degradación del biomaterial. La reacción granulomatosa a cuerpo extraño como fenómeno de inflamación crónica, se presentó en todo el grupo ET (100 %) y el subgrupo CP1 (11,100 %), sin diferencia significativa entre ET y CP (p= 0,124). La presencia de linfocitos activos como actividad contra el cuerpo extraño y su degradación, se observó en 11 casos del subgrupo CP6 (91,66 %) y acompañado de proliferación de la capa media como fenómeno de reparación hística, con diferencia significativa con respecto al ET1 (p= 0,039) (tabla 5).

Tabla 5. Comportamiento histológico arterial

Subgrupo	Membrana elástica	Endotelio	Granuloma	Cuerpo extraño	Degrad. C. extraño
ET1	Normal 12	Normal 12	12	12	2
	Des. 1	Hiper 1			
ET6	Normal 9	Normal 11	13	13	11
	Des. 4	Prolif. 2			

CP1	Normal 11	Normal 11	11		
CP6	Normal 5	Normal 9			
	Frag. 4	Des. 3			
	Des. 3				

p= 0,000.

Des: desorganización; Frag: fragmentación; Hiper: hiperplasia; Prolif: proliferación.

DISCUSIÓN

El reporte del tiempo de sutura coincidió con el de otros autores sobre la reducción de este para obtener éxito en la microcirugía vascular⁹ y disminuir el daño isquemia-reperusión a nivel celular.¹⁰

Se demostró que los cianoacrilatos soportan más presión que la sutura convencional, aunque se discrepa con otros autores que no observan diferencia significativa.¹¹ Hubo mejor comportamiento de la fuerza de tensión para el biomaterial que con sutura convencional,¹² el cual es más resistente a las presiones que el polipropileno.¹³ Se reportan estudios de tracción de los fragmentos tisulares,^{11,13} así como estudios de presión intravesical con aplicación del 2-octil cianoacrilato, en los que este soportó más presión que la sutura convencional.¹⁴ No existe referencia sobre estudios de la presión intravascular permitida. La tensión arterial sistólica en las ratas, medida mediante canulación de la arteria carótida, es de 187 mmHg.¹⁵

La pérdida del flujo útil de las microanastomosis arteriales y el aumento de la turbulencia en estas se manifiesta cuando el diámetro de las mismas se modifica entre el 60 y el 95 %.¹⁶ Los cianoacrilatos son útiles para reparar pequeños vasos (1-2 mm), sin modificar su flujo.¹⁷ Las dilataciones del calibre vascular previenen el daño endotelial, disminuyen el riesgo de estenosis y facilitan la realización de una anastomosis efectiva.¹⁸ Los resultados coinciden con los de *May*, quien correlaciona el diámetro arterial antes y después de la sutura continua clásica en vasos pequeños (0,7-2 mm).¹⁹

El éxito de la microcirugía vascular se analiza por el índice de permeabilidad.²⁰ Los resultados coinciden con otros reportes, con un índice mínimo aceptable del 85 %.^{21,22}

El estudio histológico arterial se basa en el hallazgo de inflamación intensa (histiocitos y células gigantes multinucleadas) alrededor del cianoacrilato, con disminución a los 3 meses, disrupción de las fibras elásticas y fibrosis de la media con proliferación endotelial de la íntima, que puede causar oclusión arterial después de la cirugía²³ y necrosis coagulativa parietal,²⁴ pero sin diferencias en la hiperplasia intimal con respecto a los materiales convencionales.²⁵ Después de 6 meses de la aplicación del n-butil 2-cianoacrilato hay inflamación y reacción crónica con granuloma por cuerpo extraño en vasos sanguíneos de ratas.²⁶ La cantidad o tamaño de los polímeros de cianoacrilatos en los tejidos induce significativamente la presencia y actividad de los macrófagos.²⁷ Para evaluar la actividad fagocítica sobre el cianoacrilato se consideran la ingestión de eritrocitos por macrófagos y el aumento de los fagocitos; la que disminuye con el tiempo entre la exposición y el incremento de la actividad fagocítica.²⁸ El n-butil 2-

cianoacrilato tiene poco efecto tóxico en las paredes vasculares y escasa toxicidad sanguínea.^{21,24,26,29}

Se demostró que la aplicación del n-butil-2-cianoacrilato consumió menos tiempo quirúrgico que la sutura con polipropileno. Las arterias de los animales del grupo de estudio soportaron más presión en la línea de sutura que los del grupo de control y no hubo modificación del calibre vascular en ambos grupos. En el estudio arterial, la reacción de rechazo a cuerpo extraño fue más frecuente en el grupo de estudio, con tendencia a la reabsorción y degradación de este a largo plazo. La aplicación el n-butil-2-cianoacrilato constituye un método eficaz, alternativo y coadyuvante a la sutura vascular clásica.

SUMMARY

Local effects of n-butyl 2-cyanoacrylate application in experimental vascular microsurgery

A retrospective randomized cohort study (at one and six months) was performed in 65 male Wistar rats divided into healthy controls (n= 10), study (n= 28) and positive controls (n= 27). It evaluated the advantages of n-butyl 2-cyanoacrylate adhesive in vascular microsurgery, compared suture time between this adhesive and polypropylene 8/0, assessed suture strength, determined anastomosis permeability and differentiated the vascular histological behaviour. The adhesive was applied in abdominal aorta of rats with 3 retention stitches, intraluminal pressure was measured using conventional barometric techniques, vascular histological behaviour was analyzed and compared with the application of polypropylene 8/0. Vascular suture time using the adhesive was $836,29 \pm 77,18$ s in the study group and $2634,07 \pm 97,30$ in positive controls, with highly statistical significance ($p < 0,000000$); allowed pressure with the adhesive, $296,95 \pm 6,79$ mmHg and $252,61 \pm 58,71$ mmHg in positive controls, with highly statistical significance ($p < 0,00544$); suture effectiveness was 92,86 % with n-butyl 2-cyanoacrylate and 85,19% with polypropylene, without any differences observed in both groups. Cyanoacrylate degraded after 6 months. N-butyl 2-cyanoacrylate was quicker to be applied in vascular surgery, stands more pressure and causes no toxicity.

Key words: Cyanoacrylates, microsurgery, vascular surgery.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunet Pedroso P. Introducción. En: Traumatismo vascular. La Habana: Ed. Científico-Técnica; 1998. p. 9.
2. Ota K, Mizuno K, Ueno A, Inou T. Clinical experience with ethyl 2-cyanoacrylate adhesive in vascular surgery. En: International symposium of cyanoacrylates. Viena: Abstract Book; 1986. p. 185-9.
3. Piatek S, Burger T, Halloul Z, Westphal T, Holmenschlager F, Winckler S. Arterial vascular injuries in fractures and dislocations. Zentralbl Chir. 2001;126(5):379-84.
4. Dubick MA, Holcomb JB. A review on intraosseus vascular access: current status and military application. Milit Med. 2000;165(7):52-9.

5. Navein JF, Dunn RLR. The combat support course: resource-constrained first responder trauma care for special forces medics. *Milit Med.* 2002;167(7):566-72.
6. Ockert S, Winkler M, Richter A, Palma P, Post S. Vascular injuries after extremity trauma. *Zentralbl Chir.* 2002;127(8):689-93.
7. Rozin R, Klausner JM. New concept of forward combat surgery. *Injury.* 1988;19:193-7.
8. Malyon AD, Gillespie N, Taggatr L. Use of tissue glue in field situation. *J R Army Med Corps.* 1999;145(7):78-9.
9. Zhang F, Oliva A, Kao SD, Newlin L, Buncke HJ. Microvascular vein-graft patency in the rat model. *J Reconstr Microsurg.* 1994;10:223-2.
10. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck.* 2000;22(7):700-13.
11. Shapiro AJ, Dinsmore RC, North JHJr. Tensile strength of wound closure with cyanoacrylate glue. *Am Surg.* 2001;67(11):1113-5.
12. Ichikawa M, Muneshige H, Ikuta Y. Comparison of tensile strength and thrombus formation between mechanical microvascular anastomoses using a biodegradable ring device and sutured anastomoses. *J Reconstr Microsurg.* 2002;18(2):131-9.
13. Yaron M, Erin MH, Huffer W, Cairns C. Efficacy of tissue glue for laceration repair in animal model. *Acad Emerg Med.* 1995;2(4):259-63.
14. Marcovich R, Williams AL, Rubin MA, Wolf JSJr. Comparison of 2-octylcyanoacrylate adhesive, fibrin glue, and suturing for wound closure in the porcine urinary tract. *Urology.* 2001;57(4):806-10.
15. Dukes HH. Presión sanguínea. En: *Fisiología de los animales domésticos. Capítulo VI. Circulación de la sangre por los vasos sanguíneos. La Habana: Edición Revolucionaria. 1968. p. 159-69.*
16. May P, Gerbault O, Arrouvel C, Revol M, Servant JM, Vicaut E. Nonlinear analysis of arterial oscillated flow in experimental stenosis and microsurgical anastomosis. *J Surg Res.* 2001;99(1):53-60.
17. Sauer CM, Tomlin DH, Mozaffari Naeini H, Gerovichev O, Thakor NV. Real-time measurement of blood vessel occlusion during microsurgery. *Comput Aided Surg.* 2002;7(6):364-70.
18. Malm K, Dahlback B, Arnljots B. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. *Plast Reconstr Surg.* 2003;15;111(5):1659-66.
19. Chen YX, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Comparison of continuous and interrupted suture techniques in microvascular anastomosis. *J Hand Am Surg.* 2001;26(3):530-9.
20. Wolf Y, Levi Y, Balter-Seri J, Giller S, Hauden DJ. Nitric oxide levels in peripheral blood as an indicator of microvascular anastomotic patency. *J Reconstr Microsurg.* 2002;18(7):609-14.
21. Bastiaanse J, Borst C, van den Helm YJ, Loo KH, Grundeman PF. Arteriotomy closure by glued patch in the porcine carotid artery. *Ann Thoracic Surg.* 2000;70(4):1384-8.
22. Li RA, Jensen J, Bowersox JC. Microvascular anastomoses performed in rats using a microsurgical telemanipulator. *Comput Aided Surg.* 2000;5(5):326-32.
23. Juan GM, Kawamura S, Yasui N, Yoshida Y. Histological changes I the rat common carotid artery following simultaneous topical application of cotton sheet and cyanoacrylate glue. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1999;39(13):908-12.

24. Lemaire D, Mongeau J, Dorion D. Microvascular anastomosis using histoacryl glue end an intravascular soluble stent. *J Otolaryngol.* 2000;29(4):199-205.
25. Zeebregts C, van den Dungen J, Buikema H, Tiebosch A, van der Want J, van Schilfgaarde R. Preservation of endothelial integrity and function in experimental vascular anastomosis with non-penetrating clips. *Bri J Surg.* 2001;88(9):1201-8.
26. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippini F, et al. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials.* 2001;22(1):59-66.
27. Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, Murphy K, Cabrol P, Moulin G, et al. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). *J Nueroradiol.* 2003;30(2):95-102.
28. Simeonova M, Antcheva M, Chorbadjiev K. Study on the effect of polybutyl-2-cyanocrylate nanoparticles and their metabolites on the phagocytic activity of peritoneal exuded cells of mice. *Biomaterials.* 2003;24(2):313-20.

Recibido: 12 de abril de 2006. Aprobado: 15 de mayo de 2006.

My. *Juan Carral Novo*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".
Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11 700, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Doctor en Ciencias Médicas.

²Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora Titular.

³Master en Ciencias de la Salud. Investigador Agregado.

⁴Técnica Media en Veterinaria.

⁵Master en Bioquímica. Investigadora Auxiliar.

⁶Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Auxiliar.

⁷Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Auxiliar.