

Adhesivos tisulares

Estefanía Blanquer Rodríguez* y Juan Selva Otaolaurruchi**

RESUMEN

El desarrollo de adhesivos tisulares ha crecido de forma exponencial especialmente en el ámbito quirúrgico. Han demostrado una eficacia similar a las técnicas convencionales y mejores resultados estéticos, reducción del dolor postoperatorio y de tiempo en quirófano. Dada la creciente demanda de estos productos en los centros sanitarios, es necesario que los profesionales de la salud, y en concreto los farmacéuticos adquieran conocimientos que abarquen desde las características principales de los mismos y sus indicaciones hasta el conocimiento de aspectos legislativos nacionales e internacionales y los relacionados con farmacovigilancia, selección y gestión de estos materiales.

Un adhesivo es una sustancia o material, que aplicado sobre una superficie establece una resistencia a su separación debido a las fuerzas de atracción entre las moléculas del adhesivo y las de la superficie tisular donde se aplica. Las funciones principales de estos productos son de hemostasia ya que posibilita la formación focal de coágulos, de sellado de tejidos impidiendo la fuga de sustancias y de liberación local de sustancias exógenas como medicamentos o factores de crecimiento.

Su desarrollo ha crecido exponencialmente por las múltiples aplicaciones que presentan sobretodo en el ámbito quirúrgico. Además suponen una mejora de los resultados estéticos así como una reducción del tiempo en quirófano, del dolor postoperatorio y de la tasa de infecciones.

Dada la amplia variedad de adhesivos tisulares que existe en el mercado es necesario disponer de conocimientos suficientes para poder evaluar estos materiales bajo criterios de eficacia, seguridad y eficiencia. Es aquí donde el farmacéutico adquiere un papel fundamental como especialista en el medicamento y en productos sanitarios.

1. CLASIFICACIÓN

Los adhesivos sanitarios se clasifican en dos grandes grupos según

* estefy.br@gmx.es

** selva_jua@gva.es. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante (España).

su origen: los biológicos con propiedades hemostáticas, y los sintéticos que suelen ser más potentes pero menos histocompatibles que los primeros¹.

1.1 ADHESIVOS BIOLÓGICOS

Algunas de sus propiedades más importantes son: fuerte adhesión de los tejidos en forma fisiológica, fijación de suturas convencionales, absorción rápida y hemostasia en pacientes de alto riesgo con problemas de coagulación.

No obstante presentan algunos inconvenientes como: toxicidad ya que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, transmisión de enfermedades

infecciosas, complicaciones tromboembólicas, degradación en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados y necesidad de preparación en algunos casos.

Atendiendo a su composición se consideran los siguientes subgrupos.

■ FIBRINA Y DERIVADOS²

Los adhesivos de fibrina combinan fibrinógeno y trombina.

Estos componentes son suministrados por separado con un sistema de liberación de doble jeringa que los mezcla inmediatamente antes de su aplicación. Los compuestos interactúan durante la aplicación para formar un coágulo estable compuesto por fibrina.

La fortaleza mecánica del adhesivo viene determinada principalmente por la concentración de fibrinógeno. La proporción relativa de trombina determina la rapidez de formación del coágulo y la fuerza de tensión del sello final. Algunos adhesivos incluyen pequeñas dosis de calcio, factor XIII o antifibrinolíticos como la aprotinina. Hay varios preparados comercializados, Tissucol® (Baxter), Cryoseal® (Thermogenesis) y Vivostat® (Vivolution A/S) (Fig. 1).



Fig. 1. Vivostat®, Vivolution A/S, Birkeroed, Dinamarca (3).

■ PROTEÍNAS POLIFENÓLICAS

Se obtienen del molusco *Mytilus Edulis* y presentan gran adherencia incluso en presencia de agua. No obstante, están actualmente en desuso.

■ TROMBINA Y DERIVADOS

Adhesivos compuestos por trombina y en ocasiones colágeno microfibrilar, en combinación con el plasma del propio paciente que contiene fibrinógeno y plaquetas. Durante el procedimiento quirúrgico se toman 10 cm³ de sangre del paciente y se centrifuga, recolectando el plasma en una jeringa. Este plasma es colocado en un sistema de liberación de doble jeringa combinándose durante la aplicación con trombina (y colágeno microfibrilar). La presencia de plaquetas mejora la fuerza del coágulo y brinda factores de crecimiento para un fortalecimiento adicional del coágulo. Algunos ejemplos de estos adhesivos son Floseal[®] o CoStasis[®] (Fig. 2.)

1.2 ADHESIVOS SINTÉTICOS

Hay diversos subgrupos diferenciados por su composición.

■ CIANOACRILATOS⁵

Los cianoacrilatos son monómeros líquidos que forman polímeros en presencia de agua y consecuentemente pegan rápidamente las superficies adyacentes entre sí. Los cianoacrilatos son capaces de mantener los tejidos en su lugar du-

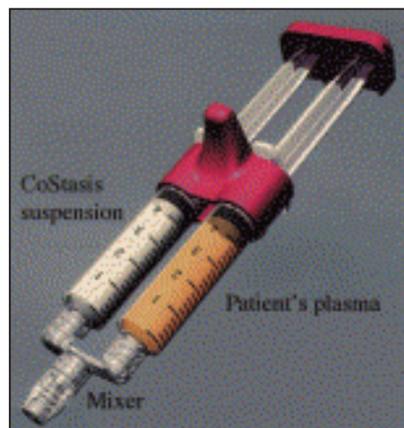


Fig. 2. CoStasis[®], adhesivo de trombina⁴.

rante el tiempo necesario para que se lleve a cabo una correcta cicatrización. Un exceso de humedad (sangre, suero...) puede alterar esta unión. Podemos distinguir dos tipos de cianoacrilatos basándonos en la longitud del radical carboxilo del polímero, ya que esta variación estructural influye significativamente en sus propiedades clínicas. Los de cadena corta (metil- o etil-) se degradan muy rápidamente *in vivo*, y el formaldehído producido causa una rápida toxicidad tisular. Estos derivados han sido retirados del uso médico. Los de cadena larga (butil-, hexil- y octil-) son menos citotóxicos, por presentar una degradación más lenta, sin alcanzar una concentración de formaldehído superior a la que presenta la sangre de forma habitual. En la figura 3 se presentan distintas marcas comerciales de cianoacrilatos en función del radical, siendo uno de los más representativas Histoacryl[®] (Figura 4).

Investigaciones realizadas demostraron que la citotoxicidad de los cianoacrilatos era proporcional a la longitud de la cadena del monómero lo que llevó a sintetizar productos de cadena más larga como el butil- y hexil-. El butil-2-cianoacrilato presenta una biodegradación mucho más lenta, de lo que resulta una mínima toxicidad al permitir una aclaración más eficiente de los subproductos de degradación. En el caso del octal-2-cianoacrilato, su resistencia a la rotura es 4 veces mayor que la de sus predecesores, es muy superior a la de los adhesivos de fibrina y equivale a la de una sutura de nailon de 4-0, pero sólo se aconsejaba para uso externo sobre la piel. Nuevos derivados como el hexil-2-cianoacrilato, presentan actualmente los mismos resultados pero libres de toxicidad y con posibilidad de aplicación tanto interna como externa, con lo que se consigue una mejor resistencia adi-

cional y plasticidad, lo que aumenta la flexibilidad de los tejidos.

Entre sus ventajas destacan su alta resistencia mecánica, fácil y rápida manipulación, polimeriza rápidamente en presencia de sangre, son biocompatibles, biodegradables, radiolúcidos y bacteriostáticos. Sus inconvenientes son la toxicidad ya que la polimerización es una reacción exotérmica que puede causar daño a los tejidos, entre otros.

■ POLÍMERO DERIVADO DE LA RESORCINA/GELATINA

Están formados por una combinación de gelatina y resorcina activadas con formaldehído o glutaraldehído los cuales producen una polimerización del colágeno que endurece los tejidos con los que entra en contacto, produciendo asimismo una buena adherencia de los mismos, lo que los hace más fáciles de suturar y cohibe hemorragias.

■ POLIETILENGLICOL

Los adhesivos de polietilenglicol son hidrogeles formados por redes poliméricas capaces de absorber una cantidad significativa de agua. Constan de varios componentes para la preparación y administración de un sellador sintético absorbible. El sellador se compone de dos soluciones en jeringas separadas que se mezclan a medida que los materiales salen por la punta del aplicador. Entre sus ventajas destacan su seguridad ya que es completamente sintético y no contienen productos de origen humano ni animal y la ausencia de látex. Algunos de sus inconvenientes son la necesidad de preparación y que determinadas presentaciones comercializadas pueden originar reacciones adversas tales como infección de la herida, afectación renal, reacción inflamatoria o retraso en la cicatrización.

R group	Name	Trade Name
-CH3	Methyl-2-cyanoacrylate	Eastman 910 adhesive
-C2H5	Ethyl-2-cyanoacrylate	Krazy Glue™
-C4H9	N-butyl-2-cyanoacrylate	Indermil [®] tissue adhesive Trufill [®] liquid embolic agent Histoacryl [®] & Histoacryl [®] blue topical skin adhesive
-C8H17	2-octyl cyanoacrylate	Dermabond™

Fig. 3. Adhesivos tisulares tipo cianoacrilatos⁶.



Fig. 4. Histoacryl®, Braum A. (6).

■ POLÍMERO DERIVADO DEL ETILENVINILALCOHOL

Se obtiene a partir de etilvinilalcohol, dimetilsulfóxido y tantalio.

2. USOS Y APLICACIONES

Algunas aplicaciones de los adhesivos de fibrina son: agente hemostáticos en cirugía vascular, en cirugía torácica, para el sellado de fugas de aire en operaciones de pulmón y fistulas broncopleurales o en neurocirugía, para el cierre dural con el objetivo de prevenir fugas de líquido cerebroespinal. Algunos usos de los cianoacrilatos son: en cirugía general para reparación de heridas, control de hemorragias y refuerzo de anastomosis o en cirugía plástica, para el tratamiento del labio leporino y de laceraciones faciales. Los hidrogeles se utilizan en oftalmología para el tratamiento de úlceras corneales entre otros usos.

3. ASPECTOS LEGALES

La reglamentación de productos sanitarios (PS) en España está constituida esencialmente, por tres Reales Decretos: Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los PS implantables activos, que transpone la Directiva 90/385/CEE; Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los PS, que transpone la Directiva 93/42/CEE; Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre PS para diag-

nóstico «in vitro», que transpone la Directiva 98/79/CE.

3.1 LEGISLACIÓN NACIONAL Y MERCADO CE⁸

Los adhesivos tisulares se incluyen principalmente dentro de los PS de clase III que engloban algunos productos implantables, los productos destinados a entrar en contacto con el sistema nervioso central o con el sistema circulatorio central con fines de terapia o diagnóstico, los productos que contienen sustancias medicinales, los productos que se absorben totalmente y los productos que contienen derivados animales.

Según la Directiva 93/42/CEE, para los PS de clase III que no sean productos a medida ni productos destinados a investigaciones clínicas, el fabricante, a efectos de la colocación del marcado CE, deberá optar entre: seguir el procedimiento relativo a la declaración CE de conformidad (sistema completo de garantía de calidad o calidad total) o seguir el procedimiento relativo al examen CE, en combinación con el procedimiento relativo a la verificación CE o bien con el procedimiento relativo al marcado CE de conformidad (garantía de calidad de la producción).

■ 3.1.1 Sistema completo de garantía de calidad o calidad total⁸

En el caso de PS de clase III, para la solicitud del marcado CE o la certificación al Organismo Notificado 0318 por este procedimiento por

primera vez, se requerirá la presentación de la solicitud de evaluación del sistema de calidad, la solicitud de evaluación de conformidad de cada producto acompañada de las tablas de requisitos esenciales y la solicitud de examen CE de diseño.

Para los PS de clase III el Organismo Notificado examinará el expediente de diseño de cada producto, pudiendo exigir ensayos o pruebas adicionales y expedirá el correspondiente certificado de Examen CE de Diseño para cada uno de los productos.

■ 3.1.2 Examen CE de tipo y verificación CE⁸

El Examen CE de Tipo, no autoriza por sí solo a colocar el marcado CE. Este procedimiento de evaluación debe completarse, una vez obtenido el certificado de Examen CE de Tipo, y en el caso de PS de clase III, con la verificación CE o la garantía de calidad de la producción. Siempre se realizará primero la determinación del tipo y con posterioridad la verificación o la evaluación del sistema de calidad de la producción.

■ 3.1.3 Sistema de garantía de calidad de producción⁸

Para los PS III, el fabricante deberá tener implantado un sistema de calidad que garantice la conformidad de los productos con el tipo descrito en el certificado de examen CE de tipo.

El procedimiento requiere la intervención de un Organismo Notificado, que realizará una evaluación de la documentación técnica del producto. Una vez evaluada la documentación, se realizará la auditoría del sistema de calidad de la empresa. Si el procedimiento se combina con el examen CE de tipo (PS clase III), la auditoría se llevará a cabo una vez realizados los ensayos para la determinación del tipo, ya que el objetivo de la auditoría, en dicho caso, es comprobar si el sistema de calidad aplicado por el fabricante permite asegurar la repetición de cada uno de los tipos aprobados.

3.2. LEGISLACIÓN INTERNACIONAL⁹

El FDA Center for Devices and Radiological Health (CDRH) es el

responsable de regular los PS comercializados en Estados Unidos. La mayor parte de los PS de clase I no precisan notificación previa a su comercialización mientras que los de clase II sí la requieren. Los PS de clase III requieren aprobación previa a la comercialización. Los adhesivos tisulares destinados a utilizarse sobre la piel son considerados PS de clase II mientras que los destinados a utilizarse en órganos internos durante procedimientos invasivos son de clase III.

Los requerimientos normativos básicos que los fabricantes deben cumplir son:

- Registro de establecimientos: los fabricantes y distribuidores iniciales de PS deben registrar sus establecimientos en la FDA.
- Lista de PS: los fabricantes y las empresas que operan con PS deben notificar sus productos en la FDA.
- Notificación previa a la comercialización 510 (k): esta solicitud es necesaria para algunos PS de clase I, para casi todos los de clase II y para un número muy reducido de clase III. El primer paso es asegurarse de que el producto es un dispositivo médico y que califica para el proceso 510 (k). El segundo paso es identificar dispositivos preexistentes que ya han sido aprobados para su venta en EEUU, ya que la aplicación 510 (k) está basada en la comparación del PS a evaluar con otro que ya ha sido aprobado por la FDA (llamado dispositivo previamente

existente). Cuando el PS ha sido aprobado con su número 510 (k) éste se registra (y la compañía si no ha vendido dispositivos anteriormente) en la FDA.

- Aprobación previa a la comercialización (PMA): se exige a los PS de alto riesgo clase III y tecnologías innovadoras. El PMA es un proceso más complejo y laborioso que el 510 (k). La FDA exige a la empresa ensayos clínicos antes de que ésta presente la solicitud de PMA para su producto. Sin embargo antes de llevar a cabo los ensayos clínicos se debe obtener un IDE (Investigational Device Exemption) si el producto es considerado de alto riesgo. La solicitud de IDE debe incluir el programa de investigación así como información de investigaciones previas llevadas a cabo. Una vez obtenido el IDE pueden iniciarse los ensayos clínicos para demostrar la seguridad y efectividad del producto y preparar la solicitud de PMA final.
- Normativa de Sistemas de Calidad (Quality System Regulation, QRS): los fabricantes de PS que quieran comercializarlos en EEUU deben cumplir la Normativa de Sistemas de Calidad.

Requerimientos del etiquetado: el etiquetado de PS que van a ser comercializados en EEUU deben adecuarse a las norma 21 CFR Parte 801.

Medical devices reporting (MDR): los fabricantes, distribuidores y usuarios de PS deben notificar even-

tos adversos de forma telemática a través del programa MedWatch.

4. TENDENCIAS DEL FUTURO

Actualmente, se está investigando el uso de adhesivos tisulares como agente liberador de medicamentos. La liberación local de fármaco reduciría su concentración sistémica con un descenso de efectos adversos y ejerciendo la acción en el tejido diana con una mayor respuesta al tratamiento. Otra línea consiste en la incorporación de factores de crecimiento a los adhesivos tisulares liberándose en la zona de cicatrización o la liberación de líneas celulares en tejidos cuya cicatrización es escasa.

5. CONCLUSIÓN

Dado el creciente aumento de la demanda de PS en el ámbito hospitalario y de atención primaria, es necesario que los profesionales sanitarios en general y los farmacéuticos en particular, adquieran conocimientos en el campo de los PS garantizando así la elección más coste-efectiva, segura y eficiente.

6. AGRADECIMIENTOS

A Juan Selva Otaolauruchi y José Sánchez Morcillo por su ayuda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mizrahi B, Weldon C, Kohane DS. Tissue Adhesives as Active Implants. *Stud Mechanobiol Tissue Eng Biomater.* 2011; 8, pp. 39-56.
2. Samuel P, Nicole S. Fibrin sealants: surgical hemostat, sealant and adhesive. *Expert Opin Biol Ther.* 2014; 14(6): 821-30.
3. Monclús Fuertes E, Velasco Velasco R, Gómez- Escolar Larrañaga L, González Perrona E. Nuestra experiencia en el tratamiento de úlceras crónicas mediante PRF-Vivostat. Serie de 10 casos. *Cir Plást Iberolatinoam.* 2009; 35(2): 141-8.
4. Milkes DE, Friedland S, Lin OS, Reid TR, Soetikno RM. A novel method to control severe upper GI bleeding from metastatic cancer with a hemostatic sealant: The CoStasis surgical haemostat. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002; 55(6): 735-40.
5. Morega-Egea A. Adhesivos tisulares sintéticos: lo que un cirujano de hernias y pared abdominal debe saber. *Revista Hispanoamericana de Hernia.* 2013; 1(3): 117-27.
6. Mattamal G. J. FDA perspective on the regulation of cyanoacrylate polymer tissue adhesives in clinical applications. Division of General, Restorative, and Neurological Devices, Office of Device Evaluation. (2013).
7. Farlamedical. <http://www.farlamedical.co.uk/>.
8. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. BOE núm. 268, de 6 noviembre.
9. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2010). Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Tissue Adhesive with Adjunct Wound Closure Device Intended for the Topical Approximation of Skin.