

Ensayo clínico fase III. Empleo del adhesivo tisular Tisuacryl® en el cierre de heridas del complejo máxilofacial.

PHASE III CLINICAL TEST. TISSUACRYL TISSUE ADHESIVE OF EMPLOYMENT IN THE CLOSURE OF WOUNDS OF THE MAXILLOFACIAL COMPLEX

MAYRA C. PÉREZ ÁLVAREZⁱ • YAMILÉ CACHIMAILLE BENAVIDESⁱⁱ • MARÍA A. MARRERO MIRAGAYAⁱⁱ
ROSA M. GUERRA BRETANAⁱⁱⁱ • ELENA BOMANT CUANGⁱⁱⁱ • ORLANDO RODRÍGUEZ CALZADILLA^{iv}
GLADYS VELAZCO V.^v

ⁱ Clínica Estomatológica Docente de Bauta, Prov. Prof. De la Cátedra de Biomateriales de la UNESCO. ⁱⁱ Centro Nacional de la Coordinación de Ensayos Clínicos. ⁱⁱⁱ Centro de Biomateriales (BIOMAT), Universidad de La Habana. ^{iv} Hospital General. Docente "Aleida Fernández Chardiet". La Habana-Cuba. ^v Laboratorio Integrado de Biología Molecular y Celular. Facultad de Odontología Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. E-mail: dntimefa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se evaluó la efectividad y seguridad del Tisuacryl® como método alternativo en el tratamiento de heridas cutáneas faciales y de la mucosa bucal. Se realizó un ensayo clínico fase III (ECF) con la participación de 26 instituciones clínicas y hospitalarias de todo el país y la colaboración de Venezuela y México con una duración de 1 año y 4 meses. incluyendo 439 pacientes masculinos y femeninos cuyas edades estuvieron comprendidas entre menos de un año y 80 años con consentimiento de participación por escrito. Las heridas tratadas fueron incisiones quirúrgicas y laceraciones producidas por trauma facial, mucogingivales poco profundas en regiones de piel de la cara y mucosa bucal. Se incluyeron las heridas con una longitud menor de 3 cm en la piel y de 5 cm en la mucosa con separación entre los bordes a afrontar menor de 0,5 cm en ambos casos. La variable principal fue aparición de dehiscencias en el período comprendido entre los 5 y 15 minutos y a los 7-9 días posteriores al tratamiento. La efectividad general fue 96,6%, siendo esta efectividad del 97,1% en la mucosa y del 95,2% en las heridas faciales. No hubo dehiscencias secundarias ni por infección.

Palabras clave: adhesivo tisular de cianoacrilato, heridas quirúrgicas, laceraciones, cirugía oral.

ABSTRACT

We evaluated the effectiveness and safety of Tisuacryl® as an alternative in the treatment of facial wounds and skin of the oral mucosa. Conducting a clinical test Phase III, (ECF) with the participating institutions, 26 clinics and hospitals around the country and the cooperation of Venezuela and Mexico with a duration of 1 year and 4 months. Including 439 patients of male and female whose ages were less of one and 80 years with written consent to participate. The wounds were treated surgical incisions and lacerations caused by facial trauma, mucogingival little deeper in regions of skin of the face and oral mucosa.

We included the wounds with a length of less than 3 cm in the skin and mucous in the 5 cm with a separation between the edges to face less than 0.5 cm in both cases. The primary variable was occurrence of dehiscences in the period between 5 and 15 minutes and 7-9 days after treatment. The overall effectiveness was 96.6%, being this efficacy of 97.1% in mucosal and 95.2% for facial injuries. There was no dehiscences or secondary infection.

Key words: cyanoacrylate tissue adhesive, surgical wounds, lacerations, oral surgery.

Introducción

Las heridas constituyen lesiones abiertas, caracterizadas por una pérdida de la integridad o continuidad de la piel o las mucosas, que se producen cuando un objeto o cuerpo físico con su fuerza supera la resistencia mecánica de aquellos tejidos sobre los cuales actúa. En cualquier herida su resultado final será una cicatriz más o menos evidente, y el modo en que las heridas se producen y su cuidado, determinan en gran medida el proceso de cicatrización (Kruger, 2001). Tradicionalmente, la sutura ha sido el método clásico para el afrontamiento de los bordes de las heridas con vistas a favorecer la rápida cicatrización de los tejidos. Sin embargo, actualmente, en el mundo se utilizan adhesivos tisulares basados en ésteres cianoacrílicos como una técnica alternativa a la sutura en el tratamiento de las heridas, tanto traumáticas como quirúrgicas (Proubasta, Gil y Planell, 2000). El método ideal para el cierre de heridas debe ser rápido y fácil de realizar, barato y poco doloroso, en el caso de aquellas producidas por trauma. Por supuesto, debe brindar buenos resultados desde el punto de vista funcional y estético (Quinn, Wells y Sutcliffe, 1998). La sutura no constituye un método ideal, sobre todo para el tratamiento de las laceraciones traumáticas, ya que para realizarla se inyecta un anestésico local, lo que resulta doloroso; sobre todo en el caso de los niños, la anestesia y sutura posterior son tratamientos traumáticos. Además, este tratamiento consume un tiempo relativamente largo, tanto el empleado en la sutura, como en la segunda visita al médico para retirarla. Estos problemas podrían eliminarse con la utilización de los adhesivos tisulares.

Por sus características adhesivas los cianoacrilatos generan una película impermeable sobre la

herida sellada, impidiendo el intercambio del medio interno con el externo y disminuyendo, por tanto, el riesgo de infección de las heridas tratadas. Además, se ha demostrado que estos productos presentan efecto antimicrobiano contra organismos Gram-positivos, tanto en experiencias *in vitro* como *in vivo* (Quinn, Osmond, Yurack y Moir, 2005).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana se desarrolló un adhesivo tisular basado en cianoacrilato de n-butilo, denominado Tisuacryl que tiene la propiedad de adherirse al tejido vivo y permite sellar heridas recientes. A este producto se le han realizado todas las evaluaciones preclínicas y clínicas exigidas para su Registro Médico, el cual fue otorgado por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM) del Ministerio de Salud Pública de Cuba en dos especialidades: aplicaciones cutáneas, quirúrgicas y traumatológicas, y en estomatología. En los ensayos preclínicos realizados no se observó respuesta irritante, reacción eritematosa, ni signos clínicos que evidenciaran la toxicidad del producto. Al Tisuacryl se le han realizado múltiples ensayos clínicos evaluándose su uso para la aplicación en heridas traumáticas cutáneas de cualquier localización (exceptuando zonas de tensión de la piel), así como en estomatología, con vistas a evaluar su eficacia en el cierre de heridas en el complejo bucal (Giniebra, 2001, Guerra, 2000). Para evaluar la introducción del Tisuacryl en el Sistema Nacional de Salud cubano, se comparó el costo y las ventajas sociales y económicas de su utilización con respecto a la sutura en el tratamiento de pequeñas laceraciones cutáneas, demostrándose que el Tisuacryl es menos costoso, además de presentar un mayor confort para el paciente y faci-

lidades para los médicos, entre otras ventajas (Guerra, 2001).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad y seguridad del producto Tisuacryl, como adhesivo tisular en el cierre de heridas faciales cutáneas y en la mucosa bucal, en su aplicación masiva en las condiciones habituales de la práctica médica y estomatológica en la etapa postventa (Fase III).

Materiales y métodos

El material empleado fue el adhesivo tisular Tisuacryl, basado en 2-cianoacrilato de n-butilo, que tiene la propiedad de endurecerse en presencia de los fluidos biológicos y adherirse fuertemente a los tejidos, permitiendo el sellado de heridas recientes. Presenta, propiedades hemostáticas y bactericidas. Es un producto biodegradable a largo plazo en el interior del organismo, y los efectos tóxicos atribuibles a sus productos de degradación son mínimos. En aplicaciones cutáneas y en la mucosa bucal se ha observado que la eliminación del producto ocurre alrededor de los siete días, permitiendo la reparación del tejido, sin que haya necesidad de retirarlo.

El Tisuacryl (Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana) se presenta en ampollas de polipropileno monodosis que contienen 0,15 ml del producto en envases por 5 ampollas o por 20 ampollas (Figura 1a.)



Figura 1.

En su composición intervienen el 2-cianoacrilato de n-butilo, violeta genciana como colorante e inhibidores de la polimerización para lograr la es-

tabilidad del producto durante su almacenamiento (por debajo de 5° C y protegido de la luz y otras radiaciones). En las aplicaciones registradas, el Tisuacryl se considera un equipo médico Clase IIa, en cuanto al riesgo de contacto superficial con superficies alteradas por períodos de tiempo corto.

El Ensayo Clínico Fase III (según la clasificación para Equipos Médicos) de extensión terapéutica, multicéntrico no controlado, fue realizado en 26 instituciones médicas de todo el país (Tabla 1), participando 62 investigadores. Se incluyeron 439 pacientes sometidos a cirugía oral o máximo-facial o que arribaron a las consultas con heridas bucales o faciales de origen traumático, que dieron su consentimiento informado para participar en el ensayo, en el caso de los adultos, y los padres y tutores, en el caso de los niños.

Tabla 1. Instituciones participantes en el ensayo clínico.

1. Facultad de Estomatología	C. Habana
2. Clínica L y 23. PlazaC. Habana	
3. Policlínico 5 de Septiembre	C. Habana
4. Clínica Estomatológica, Bauta	La Habana
5. Hosp. Gral. Docente Aleida Fernández Chardiet, Guines	La Habana
6. Hospital Abel SantamaríaP. del Río	
7. Clínica Estomatológica Sede "III Congreso del PCC"	Matanzas
8. Hospital Faustino PérezMatanzas	
9. Hospital Provincial Gustavo Aldereguía	Cienfuegos
10. Hospital Arnaldo Milián Castro	Villa Clara
11. Clínica Docente de Especialidades	Villa Clara
12. Hospital Provincial Camilo Cienfuegos	Sancti Spíritus
13. Clínica Estomatológica Centro	Ciego de Ávila
14. Hospital General Antonio Luaces Iraola	Ciego de Ávila
15. Hospital Provincial Manuel Ascunce	Camagüey
16. Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña	Camagüey
17. Hospital Ernesto Guevara	Las Tunas
18. Clínica Estomatológica Manuel Angulo	Holguín
19. Clínica Estomatológica Mario Pozo.	Holguín
20. Clínica Estomatológica, Pedro del Toro	Holguín
21. Clínica Estomatológica Artemio Mastrapa	Holguín
22. Hospital Celia Sánchez, Manzanillo	Granma
23. Clínica de Especialidades Manuel de J. Cedeño, Bayamo	Granma
24. Clínica Estomatológica Provincial	Stgo. de Cuba
25. Clínica Estomatológica Docente "Lidia Doce".	Guantánamo
26. Hospital General "Agustino Neto"	Guantánamo

A los menores de 8 años o más, se les solicitó su asentimiento. La muestra comprendió pacientes con edades entre menores de 1 a 80 años, de ambos sexos, que cumplían los siguientes criterios de inclusión: heridas faciales cutáneas (Figura 2) y en la mucosa bucal (Figura 3), de manifestación reciente (antes de las 6 horas de evolución), poco profundas (que no requerían sutura interna), de menos de 3 cm de largo, las faciales, y de 5 cm, las orales, y con un ancho menor de 0,5 cm. Fueron excluidas las heridas contaminadas por cualquier cuerpo extraño, producidas por mordidas, arañazos de animales, o humanos, heridas en zonas de tensión de la piel y la mucosa, heridas que requirieran desbridamiento, heridas producidas por punciones o aplastamiento, heridas en zonas de la piel que hubiesen sido irradiadas y mujeres embarazadas o en período de lactancia. Los datos recogidos incluían también el grado de desgarramiento del tejido, institución, investigador que aplicó el producto, experiencia del investigador y método hemostático empleado.

La aplicación del tratamiento estuvo determinada por las condiciones de la práctica médica habitual, pero los médicos y estomatólogos, que no tenían experiencia en el manejo de este producto, recibieron un entrenamiento previo con el objetivo de garantizar los procedimientos adecuados durante el ensayo. El orden seguido fue la desinfección de la herida, secado de la misma con gasa estéril, afrontamiento de los bordes de la herida, sosteniéndolos manualmente, y dejar caer microgotas del producto sobre la superficie de la piel o mucosa sana con los bordes de la herida afrontados (Figura 4a y Figura 4b), comenzando la aplicación por los sitios más fijos de la herida y manteniendo la presión manual durante 60 segundos hasta que ocurriera el fraguado total del material, formando una película muy fina, (Figura 5a y Figura 5b).



Figura 2.



Figura 4a.



Figura 3.

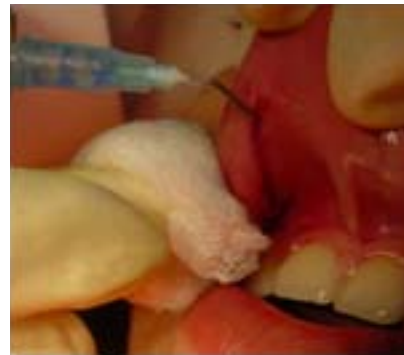


Figura 4b.



Figura 5a.



Figura 5b.

Para la evaluación se utilizó como variable principal de respuesta la aparición de dehiscencias, que se refiere al estado de contacto entre los bordes de la herida, determinada en exámenes físicos realizados por los investigadores clínicos participantes en dos momentos de evaluación: entre los 5 y 15 minutos inmediatamente después de la aplicación del adhesivo y a los 7 y 9 días posteriores al tratamiento. La evaluación se realizó mediante los criterios siguientes: no dehiscencia, dehiscencia parcial y dehiscencia total. La aparición de infec-

ción y dehiscencias secundarias fueron las variables relacionadas con las complicaciones. Entre otras variables secundarias se evaluó la conformidad de los médicos y pacientes, así como la estética de la cicatriz (facial) a los 30 días. De acuerdo con los resultados de la evaluación final (7 y 9 días), se ve la respuesta al tratamiento, según los criterios siguientes: respuestas positivas, afrontamiento de los bordes de la herida en toda su extensión y no se observaron complicaciones; respuestas negativas, fallos totales o parciales en el afrontamiento de los bordes de la herida con o sin presencia de sepsis.

Resultados y discusión

Del total de 439 pacientes incluidos, 315 correspondieron a heridas bucales y 124 a heridas faciales. Esta distribución se debió a que el estudio fue realizado como un ensayo clínico post-venta, luego de la adquisición de 20 mil ampolletas del producto por la Dirección Nacional de Estomatología cubana que los colocó en los diferentes servicios de Estomatología y Cirugía Máxilo-facial del país. Entre las características demográficas de la población incluida en el ensayo, es de señalar que predominaron los pacientes con edades entre 15 y 60 años, del sexo masculino y color de la piel blanca.

Los resultados muestran en los 5 y 15 min. posteriores al tratamiento, tres pacientes presentaron dehiscencia parcial y dos presentaron dehiscencia total de la herida, mientras que durante la evaluación final diez pacientes presentaron dehiscencia parcial y cinco presentaron dehiscencia total (Tabla 2).

Tabla 2. Dehiscencias presentadas durante el tratamiento y la evaluación final.

Evaluación durante el tratamiento			Evaluación final		
Dehiscencias	Total	%	Dehiscencias	Total	%
No dehiscencia	434	98,9 %	No dehiscencia	423	96,6 %
Dehisc, parcial	3	0,7 %	Dehisc, parcial	10	2,3 %
Dehisc, total	2	0,5 %	Dehisc, total	5	1,1 %
Total de pacientes	439	100 %	Total de pacientes	438*	100 %

* Un paciente no asistió a la evaluación final y no se dispone de sus datos.

Al aplicar el análisis principal (test unilateral de comparación de proporciones) a los valores que tomó la variable aparición de dehiscencia, de forma independiente para cada momento de evaluación, se obtuvo que la proporción de pacientes que no presentaron dehiscencia inmediatamente después de haber sido aplicado el producto fue significativamente superior al 97% de la población ($p=0.000$), no así en la evaluación final. De acuerdo con los resultados de la evaluación final se obtuvo una distribución de 423 respuestas positivas y 15 respuestas negativas para una efectividad total del tratamiento 96,6%.

La aplicación del test chi-cuadrado de independencia a los datos recogidos en la evaluación durante el tratamiento (5 y 15 minutos), la variable aparición de dehiscencia no mostró relación estadísticamente significativa con las variables de control (edad, color de la piel, localización, longitud y naturaleza de la herida, desgarramiento del tejido, experiencia del investigador en la aplicación de este producto y empleo de un método hemostático).

En la Tabla 3 se muestra como estuvieron distribuidas las dehiscencias según la localización de las heridas y el momento de la evaluación. Sólo se presentaron dos casos de dehiscencias totales en el

tratamiento, que correspondieron a heridas faciales, tratadas por un investigador con poca experiencia en el uso del producto. Otros autores señalan que la experiencia del clínico en el uso de los adhesivos es un factor determinante en la calidad de las respuestas (Osmond, Quinn, Sutcliffe, Jarmuske y Klasse, 1999; Quinn, Wells, Sutcliffe, Jarmuske, Maw, Stiell y Johns, 1997). El secado insuficiente del área, el exceso de producto o la incorrecta valoración de la tensión en la zona para colocar el adhesivo pueden ser las causas de la dehiscencia inmediata o mediata de la herida tratada.

La presencia de dehiscencias aumentó significativamente desde del momento de la aplicación del tratamiento al momento de la evaluación final (Tabla 3). Esto puede deberse a la presencia de tensiones ligeras en la zona de aplicación, que en el momento mismo del sellado no sean lo suficientemente grandes para provocar la no adhesión, pero que sí provoquen la dehiscencia con la realización continuada de las funciones propias del sitio adherido en el postoperatorio. También pueden ocurrir las dehiscencias por traumas post-operatorios, no obstante que se indica a los pacientes no traumatizar la zona con objetos duros y evitar el excesivo lavado de las heridas en la piel.

Tabla 3. Dehiscencias parciales y totales, según zona tratada y tiempo de la evaluación

Localización	Cantidad	5-15 minutos				7-9 días			
		Dehisc. parcial		Dehisc. total		Dehisc. parcial		Dehisc. total	
		No,	%	No,	%	No,	%	No,	%
Piel	124	2	0,8	2	1,6	2	1,6	4	3,2
Mucosa	315	2	0,6	0	0,0	8	2,5	1	0,3
Total	439	3	0,7	2	0,5	10	2,3	5	1,1

En el ensayo se observó una mayor incidencia de las heridas bucales quirúrgicas de longitud entre 3 y 4 cm. Se evidenció una relación estadísticamente significativa entre la longitud de las heridas y las dehiscencias parciales, fundamentalmente en la mucosa bucal (Tabla 4).

Tabla 4. Dehiscencias según longitud de las heridas en la evaluación final.

Longitud (cm)	Cantidad	Total de dehiscencias		Dehiscencias parciales		Dehiscencias totales	
		No,	%	No,	%	No,	%
< 0,5	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
0,5 - 1,5	80	3	3,8	0	0,0	3	3,8
1,5 - 2,5	124	5	4,0	3	2,4	2	1,6
2,5 - 3,5	111	2	1,8	2	1,8	0	0,0
3,5 - 4,5	84	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4,5 - 5,0	37	5	13,5	5	13,5	0	0,0
Total	438	15	3,4	10	2,3	5	1,1

Las dehiscencias parciales encontradas en la mucosa oral a los 7 a 9 días del tratamiento, están vinculadas a tratamientos periodontales con largas incisiones (4,5-5 cm) y colocación de material de relleno óseo en la zona afectada, el cual ocupa una zona próxima al sitio a unir, lo que dificulta la adhesión del tejido desmodontal. Por otra parte, en este caso la unión adhesiva involucra la interface mucosa oral-diente, lo que incide en una mayor tensión de los tejidos afrontados y mayor debilidad de la unión adhesiva. No obstante las pequeñas dehiscencias parciales observadas, éstas no interfieren con la satisfactoria evolución de la cirugía periodontal realizada.

Con respecto a la seguridad del tratamiento con Tisuacryl, no se presentaron eventos adversos atribuibles al producto. Sólo un paciente de cirugía reportó dolor una vez pasado el efecto de la anestesia, que debe atribuirse al tratamiento quirúrgico y no al uso del producto. No se presentó ningún caso de dehiscencia por infección.

La calidad de la cicatrización en las heridas faciales fue calificada de buena en el 85% de los pacientes tratados, no observándose dehiscencias secundarias después de los nueve días y hasta los 30 días en que se realizó la evaluación de seguimiento. Más del 97% de los pacientes e investigadores estuvieron satisfechos con los resultados del tratamiento (Figuras 6 a y 6 b). Al reflexionar sobre la experiencia del uso del Tisuacryl y sus conocimientos en la aplicación de las suturas convencionales, los especialistas mostraron su deferencia por el uso del adhesivo en los casos en que éste es aplicable.

**Figuras 6a y 6b**

Conclusiones

El adhesivo tisular Tisuacryl tiene una efectividad del 96,6% en el cierre de heridas faciales y de la mucosa bucal, poco profundas, menores de 3 cm y 5 cm de largo, respectivamente, y menores de 0.5 cm de ancho en ambos casos, siendo esta efectividad del 97,1% en el cierre de heridas en la mucosa bucal, y del 95,2% en el cierre de heridas faciales. El tratamiento resulta confortable a los pacientes y preferido por los médicos una vez entrenados en el uso de los adhesivos.

Referencias

- Gerrard, C., Moore, S. y Ryan, B. 2000. Biological tissue adhesive for multiple use in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*, 17:341-3.
- Ginebra, M. C., Pérez, M. C., Duarte, L. I., Hernández, L., Alemán, E., Fernández, M. I. y Guerra, R. M. Utilización del Tisuacryl en el selle de heridas por biopsias en la cavidad oral. *Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*. La Habana. ISBN 959-7132-57-5.
- Guerra, R. M., 2001. *Expediente de Registro (79GBJ, 79MFI) del producto Tisuacryl*. (Comunicación personal).
- Guerra, R. M., Bomant, E., Pérez, M. C. y Sosa, C. 2001. Evaluación económica del Tisuacryl vs. Sutura en el tratamiento de laceraciones cutáneas. *Memorias del II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*. La Habana. ISBN 959-7132-57-5.
- Kruger, G. O. 2001. *Cirugía Buco-Máxilo-Facial*. 2ª ed. México: Editorial, Médica Panamericana.
- Osmond, M. H., Quinn, J. V., Sutcliffe, T., Jarmuske, M. y Klassen, T. P. 1999. *Academic Emergency Medicine*, 6(3): 171.
- Pérez M. de la C., Fernández I., Márquez D. y Guerra R. M. 2000. Use of n-butyl cyanoacrylate in oral surgery. Biological and clinical evaluation. *Artificial Organs*, 24(3): 241.
- Pérez, M.C., Fernández, M. I., Alemán, E., Márquez, D., Guerra, R., Alba, S., Rodríguez, J., García, D. y García, L. 2001. Eficacia de Tisuacryl como apósito quirúrgico en cirugía oral. *Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*. La Habana. ISBN 959-7132-57-5.
- Proubasta, I., Gil, M. J. y Planell, J. A. 2000. *Fundamentos de biomecánica y biomateriales*. 2ª ed. Madrid: Ergón, SA.
- Quinn J, Wells G, Sutcliffe T. 1998. Tissue adhesive versus suture wound repair at 1 year: randomized clinical trial correlating early, 3-month, and 1-year cosmetic outcome. *Ann Emerg Med*. 32:645-649.
- Quinn, J. V., Osmond, M. H., Yurack, J. A. y Moir, P. J. 2005. N-2-butylcyanoacrylate: Risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Medicin*. 1314:581-585.
- Quinn, J. V., Wells, G., Sutcliffe, T., Jarmuske, M., Maw, J., Stiell, I. y Johns, P. A. 2001. Randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. *JAMA*, 277:1527-1530.