

Utilidad de los sellantes de fibrina en endoscopia terapéutica

Utility of fibrin glue in therapeutic endoscopy

John Ospina Nieto, MD, MACC, MACG, MSCED, MACH, MACCP, MFELAC, MALHE,¹ John Villamizar Suárez, MD, MSCG, MSCC,² Ángela Paola Rodríguez González, MD.³

¹ Cirujano Gastrointestinal y Endoscopista Digestivo. Coordinador Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca (Soacha). Dispensario Central del Ejército (Bogotá). Miembro del comité de Cirugía gastrointestinal ACC. Miembro del grupo latinoamericano de enteroscopia de un balón. Bogotá, Colombia. Mail. Johnosni@yahoo.com

² Cirujano Gastrointestinal y Endoscopista Digestivo. Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca (Soacha) –Saludcoop– Liga contra el Cáncer, Bogotá, Colombia.

³ Cirujana General. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 10-12-08
Fecha aceptado: 12-08-09

Resumen

Los sellantes de fibrina son agentes quirúrgicos hemostáticos y adhesivos, derivados principalmente de productos de plasma humano que han sido utilizados por más de veinte años y se han asociado con buena tolerabilidad a través de una variedad de aplicaciones que buscan reducir la incidencia de complicaciones quirúrgicas, tales como la hemorragia y dehiscencia. A pesar de llevar más de veinte años no se encuentra en la literatura una importante cantidad de trabajos acerca de su utilidad en los procedimientos endoscópicos. En el presente trabajo se presentan cuatro casos clínicos donde la utilización endoscópica de este agente mejoró la evolución y cambió la conducta terapéutica del paciente; de igual forma se presenta una breve revisión de la literatura acerca de estos productos y su empleo endoscópico.

Palabras clave

Sellante de fibrina, endoscopia, hemorragia digestiva.

Summary

The fibrin glues are surgical hemostatic and adhesive agents, derived principally from products of human plasma. that have been used for more than 20 years and have been associated a variety of applications that seek to reduce the incident of surgical, such complications as the hemorrhage and leak, in spite of going more of 20 years one does not find in the literature an important quantity of works brings over of his utility in the endoscopes procedures.

In the present work present four clinical cases where the endoscopic use of this agent improve the evolution and change the therapeutic conduct of the patient, of equal form one presents a brief review of the literature brings over of these products and his endoscopic employment .

Key words

Fibrin glue, digestive endoscopy, digestive haemorrhage.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los sellantes de fibrina son agentes quirúrgicos hemostáticos y adhesivos, derivados principalmente de productos de plasma humano; contienen fibrinógeno, trombina, factor XIII, un agente antifibrinolítico (aprotinina) y cloruro de calcio. Estos productos reproducen los pasos finales en la cascada de coagulación, formando un coágulo de fibrina estable, deteniendo la pérdida sanguínea y ayudando en el proceso normal de cicatrización (1-3).

Los coágulos sanguíneos formados con estos agentes son similares a los coágulos normales y como estos, son degradados naturalmente por las enzimas corporales. Estos sellantes han sido utilizados principalmente en cirugía para la hemostasia, el soporte de suturas o adhesión de tejidos, utilizados para lograr hemostasia en un campo hemorrágico, particularmente en situaciones donde las suturas no son apropiadas, utilizados también para reducir el flujo sanguíneo de órganos sólidos, para sellar anastomosis o filtraciones de órganos huecos, reemplazar suturas en pro-

cedimientos quirúrgicos, particularmente donde estas son difíciles o imposibles (1-3, 7, 8). En el presente trabajo se presentan cuatro casos clínicos donde la utilización endoscópica de este agente mejoró la evolución y cambió la conducta terapéutica del paciente; de igual forma se presenta una breve revisión de la literatura al respecto.

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1

Paciente de 23 años VIH (positivo) conocido en el servicio de endoscopia del HCC (Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca) con diagnóstico de dolor torácico a quien en endoscopia se le habían encontrado úlceras esofágicas gigantes por citomegalovirus (figura 1); 8 días después del diagnóstico ingresa a la institución con cuadro de hemorragia de vías digestivas altas e hipovolemia grado II secundaria a su cuadro. Se realiza endoscopia de vías digestivas (EVDA) apreciando úlcera Forrest IB con hemorragia en extremo distal cerca de unión gastroesofágica. Se realiza esclerosis con adrenalina 1:10.000 y se inicia manejo médico; treinta horas posterior a terapia endoscópica presenta resangrado, se realiza nueva EVDA y se observa este al mismo nivel por lo que se decide colocación endoscópica de clip (Figura 2) y se presenta en junta de quirúrgica; ante la alta posibilidad de resangrado y el riesgo quirúrgico concomitante se decide aplicación de sellante de fibrina (Tissucol®). La evolución es adecuada, con buena tolerancia a la vía oral y sin signos de resangrado, por lo que se autoriza la salida 72 horas posterior a la aplicación del sellante. El control endoscópico veinte días después mostró cicatrización de las úlceras descritas (figura 3).



Figura 1. Úlcera esofágica técnica NBI.

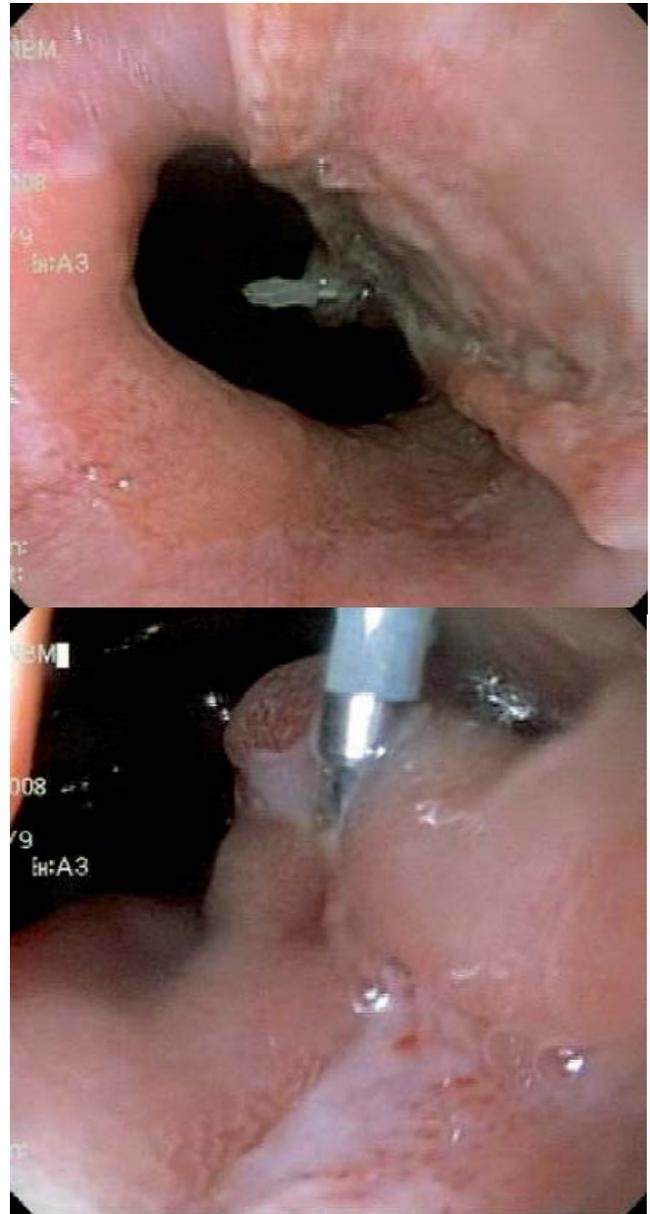


Figura 2. Clip en úlcera esofágica.

Paciente 2

Paciente de 82 años, hipertenso, diabético, con antecedente de enfermedad coronaria, quien ingresa al servicio de urgencias del Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca (HCC) con cuadro de hematemesis e hipovolemia grado II; es estabilizado y trasladado a unidad de endoscopia donde se aprecia úlcera Forrest IB en curva menor de aproximadamente 2 cms, cerca del fondo gástrico con hemorragia en capa; se decide esclerosar con adrenalina 1:10.000 con adecuado control. Durante la hospitalización presenta tres episodios de resangrado que se controlan con esclerosis y manejo térmico (coagulación monopolar). Sin embargo,

presenta nuevo resangrado intrahospitalario (cuarto episodio) por lo cual se decide esclerosar y aplicar sellante de fibrina (Tissucol®) con adecuada evolución, tolerancia a la vía oral y cicatrización (figuras 4 y 5).



Figura 3. Control endoscópico.

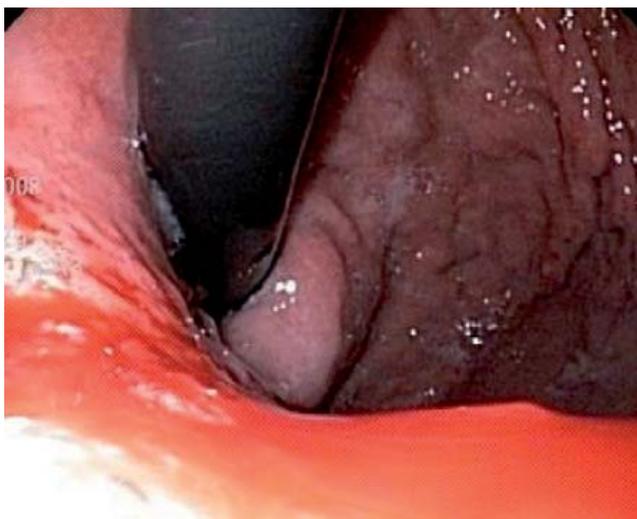


Figura 4. Úlcera con hemorragia en “capa” en curva menor.

Paciente 3

Paciente de 91 años, hipertenso, con antecedente de enfermedad coronaria y revascularización miocárdica quien ingresa al servicio de urgencias del Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca (HCC) con cuadro de hematemesis e hipovolemia grado II-III, es estabilizado y trasladado a unidad de endoscopia donde se aprecia úlcera Forrest IA en pared posterior del bulbo duodenal de más de 25 mm (figura 6) con sangrado en Jet y coágulo adhe-

rido. Se decide esclerosar con adrenalina 1:10.000 y ante el riesgo de resangrado y la morbimortalidad de un evento quirúrgico se decide aplicar sellante de fibrina (Tissucol®), con adecuada evolución y salida a las 72 horas. Se realiza control endoscópico a los veinte días sin encontrar evidencia de úlcera duodenal activa.



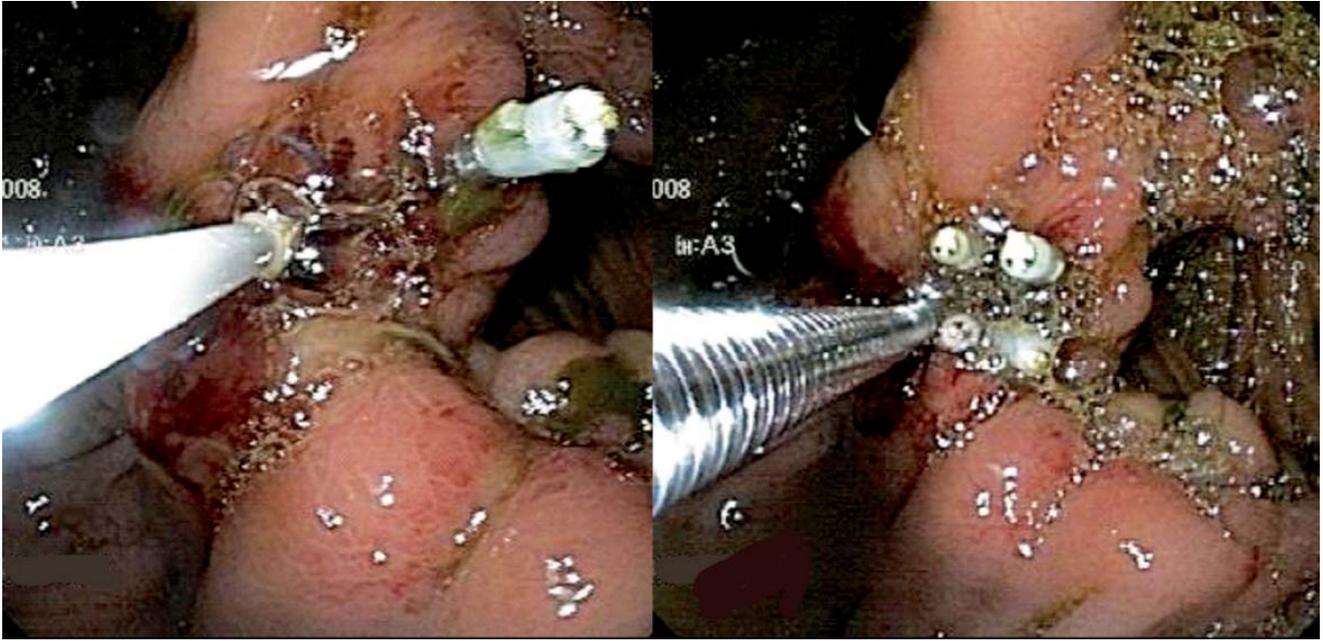
Figura 5. Control endoscópico 48 horas posterior a aplicación de sellante de fibrina.



Figura 6. Úlcera duodenal “gigante”.

Paciente 4

Paciente de 52 años, quien ingresa remitido de un “Hospital departamental en Cundinamarca” en postoperatorio de “cirugía gástrica”; presenta cuadro de abdomen agudo por lo que es reintervenido en HCC evidenciando peritonitis biliar con abdomen parcialmente congelado en compartimiento supramesocólico, que no permite explorar estómago y duodeno. Se colocan drenes y se deja en laparostomía. Posteriormente se realiza EVDA apreciando rafia dehiscente hacia pared lateral derecha de antro y curva menor, con “burbujeo” por laparostomía. Se cierra orificio fistuloso con clips y se refuerza procedimiento con sellante de fibrina (Tissucol®) presentando adecuada evolución, disminución del drenaje y posterior tolerancia a vía oral sin fugas (figuras 7 y 8).



Figuras 7 y 8. Clips y sellante de fibrina en rafa gástrica dehiscente.

DISCUSIÓN

Toda solución de continuidad permite el contacto de la sangre con el factor de exposición tisular (FET) que desencadena una serie de eventos conocidos como “la cascada de la coagulación” y que culmina con la formación de un polímero de fibrina (figura 9).

A partir del depósito de fibrina en la periferia de la lesión que bloquea el área, se inicia la primera fase de la cicatrización con la exudación, autólisis y citólisis constituyendo la fase catabólica que prepara y limpia la zona. Posteriormente, el crecimiento capilar y el aumento de fibroblastos, encargados de la producción de colágena, forman tejido de granulación que permitirá el inicio de la tercera fase o fase de epitelización. Esta se genera desde la periferia a partir del epitelio que rodea el área hacia el centro, sustentada en el tejido conjuntivo formado para cubrir el defecto. Y finalmente, a partir de la segunda semana, la cuarta fase o de maduración de la colágena que le permite a la cicatriz mayor resistencia a la tracción (1, 4, 14).

El conocimiento de estas etapas llevó a la utilización de la fase final de la coagulación para realizar la producción de fibrina y mantener la hemostasia, reduciendo la posibilidad de nuevas hemorragias, y acelerar los eventos de la cicatrización.

De este desarrollo nacen los sellantes de fibrina que han sido usados por más de veinte años y se han asociado con buena tolerabilidad a través de una variedad de aplicaciones.

Ya que contienen productos de plasma humano, los sellantes de fibrina modernos y disponibles comercialmente sufren una variedad de procesos de purificación que varían de un producto a otro. La composición de todos los sellantes de fibrina comerciales es esencialmente la misma, las diferencias entre estos se traducen en la facilidad de preparación, almacenaje y utilidad. Por ejemplo, algunas preparaciones necesitan ser almacenadas en un congelador; por lo tanto, es necesario el descongelamiento antes de su uso. Otros sellantes requieren calentamiento para mezclar los componentes adecuadamente antes de su utilización (2).

Este sistema adhesivo está constituido por dos componentes de origen humano, el concentrado proteico adhesivo liofilizado para disolver con solución de aprotinina, y la trombina liofilizada para reconstituir con solución de cloruro de calcio. Ambos componentes se elaboran a partir de una mezcla de plasma humano (5) (figura 10).

Es de anotar que en cada unidad de plasma se controla la ausencia de antígeno Hbs, de anticuerpos anti-VIH 1 y 2 y anti-VHC y los niveles de ALT. Como medida adicional de seguridad para reducir el riesgo potencial de transmisión de virus, el concentrado proteico y la trombina humana son sujetos a termotratamiento por vapor.

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de acción corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea. La molécula de fibrinógeno humana es una glucoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas

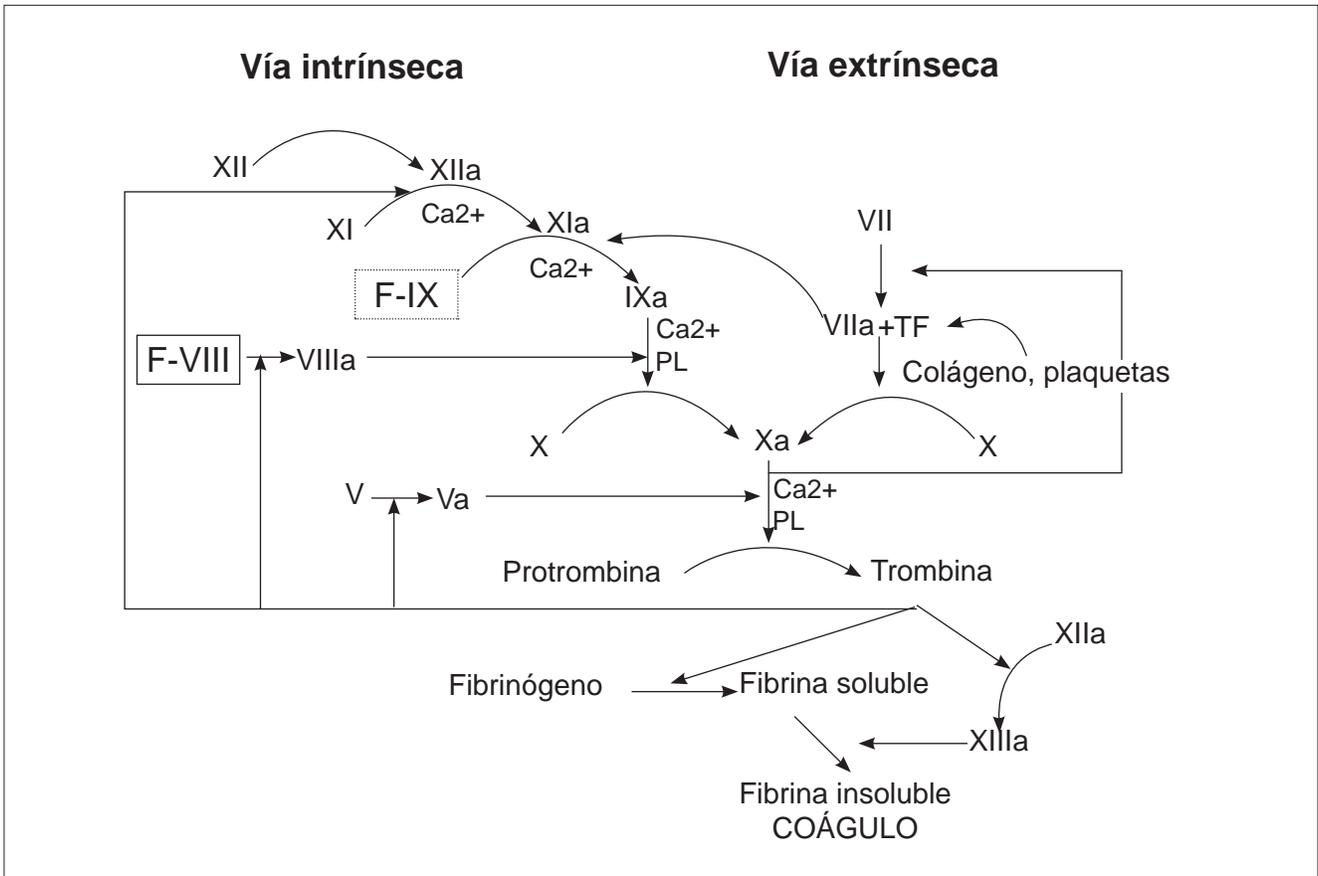


Figura 9. "Cascada de la coagulación".

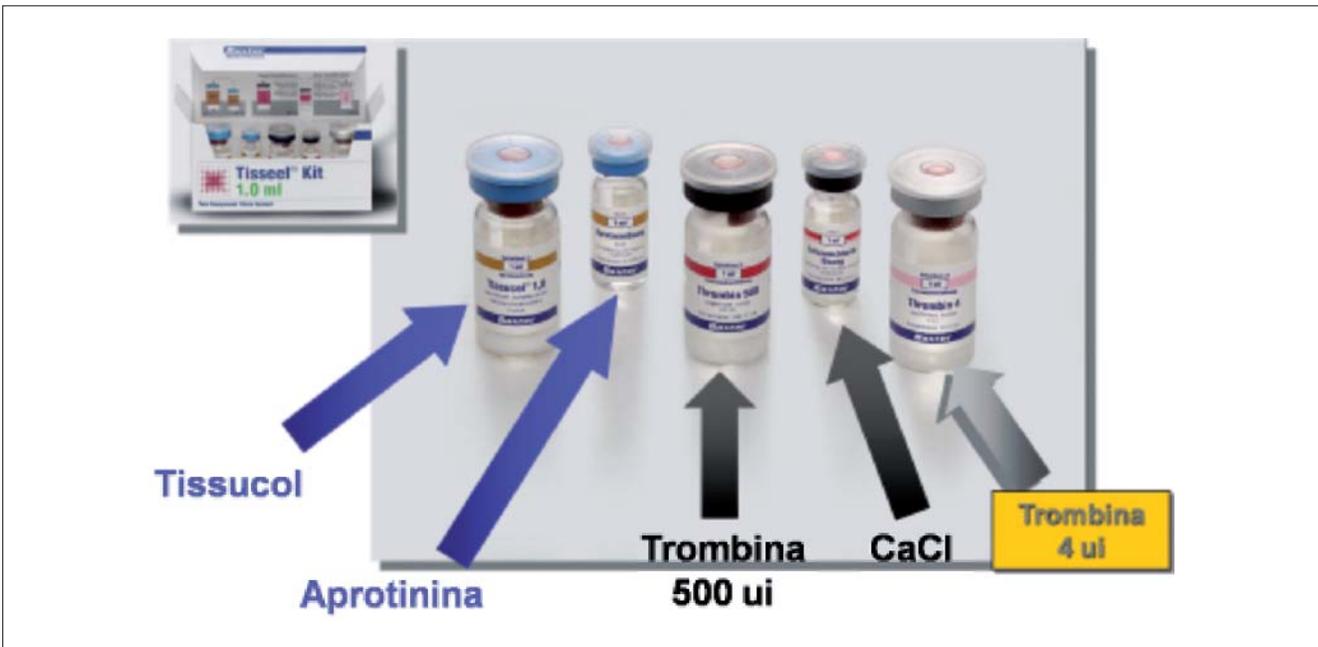


Figura 10. "Kit" de adhesivo de fibrina.

(Aa,Bb,g)₂ que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la trombina se transforma en fibrina (a,b,g)₂ con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII previamente activado por la trombina y en presencia de iones de calcio.

La fibrina producida se adhiere a los tejidos expuestos, posterior a la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización; el proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y factor XIII que estimulan la proliferación de fibroblastos (figura 11).

La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinólisis, entre otros factores, depende de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así, la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después la formación de un tejido de cicatrización. En el proceso de curación de la herida, se absorbe completamente el adhesivo de fibrina solidificado (6).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Los sellantes de fibrina pueden ser usados en una gama de procedimientos quirúrgicos, incluyendo: cirugía cardiovascular, torácica, vascular, cirugía abdominal, neurocirugía y

como en los casos anteriores, procedimientos endoscópicos terapéuticos.

Se ha evidenciado que estos agentes pueden reducir la incidencia de complicaciones quirúrgicas, tales como la hemorragia y dehiscencia, reducir tiempos de operación y estancia hospitalaria. Reducen secreciones de fluidos, la necesidad de drenaje del tórax y la incidencia de complicaciones tales como neumotórax en cirugía torácica, también favorecen la hemostasia en pacientes con úlceras hemorrágicas. Reduce la incidencia de infección, filtración de fluido cerebroespinal y fistula en procedimientos neuroquirúrgicos (1-3, 7).

La utilización de estos sellantes se encuentra indicada en casi todas las especialidades quirúrgicas no siendo la excepción los procedimientos endoscópicos en donde se requiera actividad hemostática, sellado de cavidades y adhesión de tejidos así como soporte para la cicatrización de heridas (1, 2, 5, 7). Diferentes trabajos han soportado la utilización de estos agentes en el control de la hemorragia gastrointestinal por úlceras en duodeno y estómago, se ha demostrado también la utilidad de estos agentes en hemorragias por enfermedad diverticular complicada así como en el soporte terapéutico en casos de fistulas o perforaciones del tracto gastrointestinal de manejo complejo, de etiología benigna y maligna (9-13, 15).

Se ha reportado también su utilización en el manejo de varices esofágicas y la estimulación de cicatrización en procesos ulcerosos crónicos e incluso en algunos pacientes con Sd de Mallory Weiss de manejo difícil (9-13, 16) (tabla 1). En nuestra serie de casos las indicaciones incluyeron, como se mencionó, un paciente con perforación gástrica, y

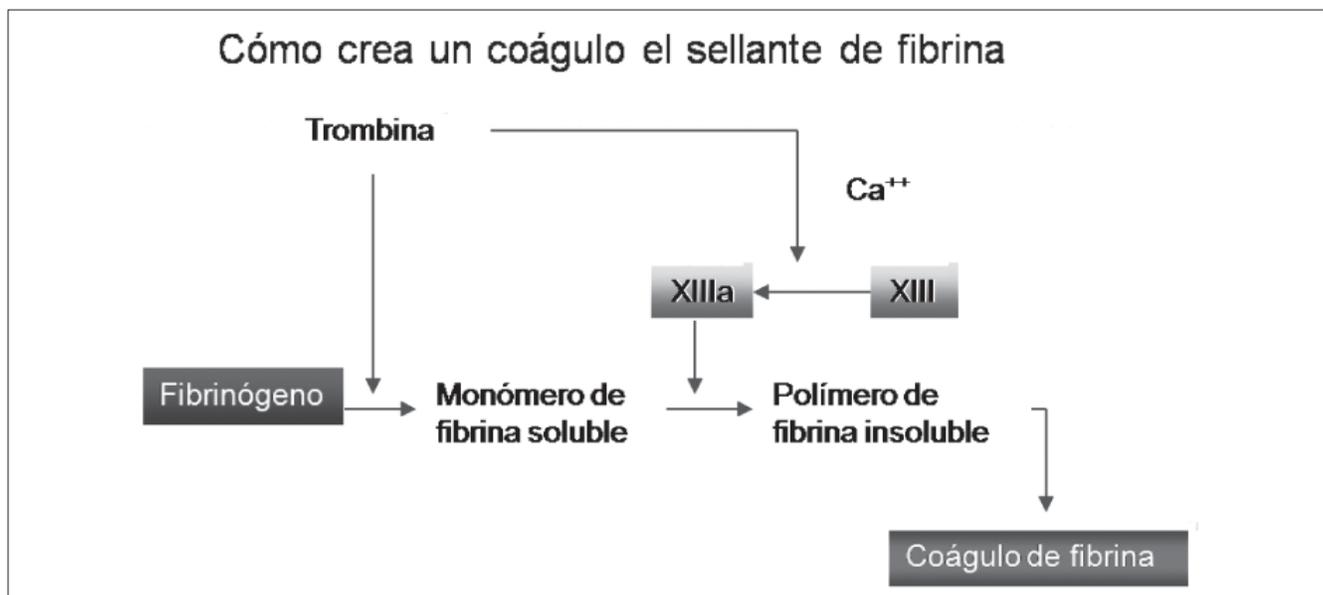


Figura 11. Formación de un coágulo de fibrina.

tres pacientes con cuadros de hemorragias digestivas complejas con indicación de cirugía pero con elevado riesgo quirúrgico, razón por la cual se decidió la utilización del producto.

Tabla 1. Indicaciones endoscópicas de los sellantes de fibrina.

Actividad	Utilidad
Hemostasia	Várices esofágicas Úlceras gastroduodenal Hemostasia posmucosectomía o polipectomía Enfermedad diverticular hemorrágica
Sellante y adhesivo tisular	Fistulas esofágicas Fistulas traqueoesofágicas Fistulas gastrointestinales en general de etiología benigna y maligna Manejo concomitante de perforaciones gastrointestinales
Soporte en la cicatrización	Posmucosectomía Manejo de úlceras gástricas y duodenales refractarias al tratamiento

En conclusión, la utilización de sellantes de fibrina en términos generales es segura y cuando está bien indicada, efectiva; sin embargo, cabe mencionar que estos productos no deben administrarse en casos de hipersensibilidad conocida a proteínas (aprotininas) bovinas y se deben tomar precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

El riesgo de reacción anafiláctica en aquellos casos de inyección en tejidos o en vasos sanguíneos existe. Así como el de complicaciones tromboembólicas en casos de inyección intravascular (1, 5, 7, 8, 14).

Es importante recordar que para evitar la excesiva formación de tejido de granulación y para asegurar la gradual absorción del adhesivo de fibrina, debe aplicarse una capa delgada de solución.

Por otra parte, la velocidad de solidificación del adhesivo depende de la concentración de la solución de trombina empleada. El adhesivo tarda un minuto en solidificarse si se utiliza la concentración de trombina de 4UIK/ml pero la solidificación se conseguirá en pocos segundos si se emplea la concentración de trombina de 500 UIK/ml. La concentración mayor de trombina se utiliza para conseguir hemostasia local, mientras que la concentración de 4UIK/ml es más adecuada para sellar tejidos, ya que da tiempo para la aproximación correcta de los bordes de las heridas (5, 7-9).

Antes de terminar es importante resaltar que estos agentes se convierten en una herramienta más en el manejo de las hemorragias complejas y fistulas del tracto gastrointestinal en pacientes adecuadamente escogidos, sin embargo, no son la primera elección para las úlceras gástricas o duo-

denales, para lo cual existen los agentes esclerosantes y los métodos mecánicos y térmicos conocidos por todos.

REFERENCIAS

1. Brett Reece T, Thomas S. Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg* 2002; 187: 40-44.
2. Singer AJ, Thode HC. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am J Surg* 2004; 182: 40-44.
3. Sachdeva AK, Loiacano LA, Amiel GE, et al. Variability of clinical (residents entering training programs in surgery. *Surgery* 1995; 118: 300-308.
4. Holcomb JB, Pusateri AE, Hess JR, et al. Implications of new fibrin sealant technology for trauma surgery. *Surg Clin North Am* 1999; 77: 943-952.
5. Spotnitz WD, Welker RL. Clinical uses of fibrin sealant. En: Mintz PD, ed. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. Bethesda: AABB Press 2000. p. 199-221.
6. Joch C, Witzke G, Groner A, et al. Clinical safety of fibrin sealants. Presented at the IXth World Conference of Cardio-Thoracic Surgeons, November 14-17, 1999, Lisboa, Portugal.
7. Pankaj S, Mankad M, et al. The role of fibrin sealants in hemostasis. *The American journal of surgery* 2001; 182: 21s-28s.
8. Mackie IJ. The biology of haemostasis and thrombosis. En: weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. Eds *Oxford Textbook of medicine*, 3rd ed. Oxford: Oxford University press 1996. p. 3613-27.
9. Herold G, Stange EF. Sclerotherapy of duodenal varices using a fibrin tissue sealant. *Endoscopy* 1993; (25)5: 371-372.
10. Andress HJ, Mewes A, Lange V. Endoscopic hemostasis of a bleeding diverticulum of the sigma with fibrin sealant. *Endoscopy* 1993; (25)2: 193.
11. Kubba AK, Lessells A, Palmer KR. Experimental studies of injection therapy for ulcer haemorrhage in rabbits *Br J Surg* 1997; (84)4: 551-554.
12. Lange V, Maiwald G, Souvatzi T, Meyer G. Endoscopic approaches for occlusion of fistulas. En Schlang G, Wayand W (eds). *Fibrin Sealing in Surgical and Nonsurgical Fields: Endoscopy*. Berlin, Springer 1995. p. 58-64.
13. Akhras J, Tobi M, Zagnoon A. Endoscopic fibrin sealant injection with application of hemostatic clips: a novel method of closing a refractory gastrocutaneous fistula. *Dig Dis Sci* 2005; (50)10: 1872-1874.
14. Biblioteca Cochrane Plus (ISSN 1745-9990). De La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
15. Goh P, Kum M, Toh E. Endoscopic patch closure of malignant esophagotracheal fistula using Histoacryl glue. *Surg Endosc* 1994; 1434-1435.
16. Lucantoni R, Cicconi M, Mestichelli A, Moretti V, Colombati M. Use of fibrin tissue adhesive (Tissucol) in Mallory-Weiss syndrome. *G Chir* 1989; 10(6): 330-2.