

Aplicaciones de los pegamentos biológicos en endoscopia digestiva

LUIS RAMÓN RÁBAGO TORRE, ELVIRA M. QUINTANILLA LÁZARO Y MARTA MORÁN ORTIZ DE SOLÓRZANO
Sección de Digestivo. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

El uso de pegamentos biológicos en los campos quirúrgico y endoscópico se ha extendido desde hace años. En todos los casos, primeramente fueron introducidos en el arsenal terapéutico quirúrgico como agentes hemostáticos, para conseguir una mejor adherencia tisular y estabilización de las suturas (principalmente vasculares) y en el sellado de cavidades corporales¹.

Posteriormente, se introdujeron en la terapéutica endoscópica, para el tratamiento de fistulas traqueobronquiales, traqueoesofágicas, rectovaginales, perineales y, finalmente, se han utilizado

en el tratamiento de la hemorragia digestiva varicosa y no varicosa².

De todos los pegamentos biológicos, sólo el cianoacrilato y los pegamentos de fibrina se han consolidado como eficaces para el tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva varicosa y para el sellado de fistulas.

Pegamentos de fibrina (Tissucol®)

Este producto se distribuye congelado en 2 jeringas montadas sobre un aplicador. Cada una de ellas contiene por un lado fibrinógeno humano y factor VIII, y en la segunda, trombina humana, calcio y aprotinina como agente antifibrinolítico. Al unirse, reproducen la fase final de la cascada de la coagulación formando un coágulo de fibrina. La función del factor VIII es facilitar la unión de monómeros de fibrina³.

Los pegamentos de fibrina se reabsorben por los macrófagos y fibroblastos del tejido en unas 2 semanas desde su aplicación.

Técnica endoscópica

Las jeringas colocadas sobre un dispositivo de plástico en “Y” permiten la administración y mezcla de los 2 componentes del pegamento en el extremo distal del dispositivo o del catéter (*duplicath*® Baxter). Cuando se inyectan, con intención hemostática, utilizando una aguja de escleroterapia con un único canal, la inyección tiene que ser secuencial para evitar la solidificación del compuesto de fibrina en el interior de la aguja. Con este producto no hay riesgo de obstrucción del canal del endoscopio.

Pegamentos de fibrina y fistulas

Las fistulas posquirúrgicas (FP) comprenden el 75-85% de las fistulas gastrointestinales (FG), siendo mucho menos prevalentes las fistulas congénitas o las fistulas secundarias a neoplasias o a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los pegamentos biológicos se han utilizado preferentemente en el tratamiento de las fistulas congénitas y posquirúrgicas, y en el tratamiento de perforaciones esofágicas⁴, y no se ha demostrado su utilidad en las fistulas neoplásicas o de la EII². El tratamiento actual de

Puntos clave

● De todos los pegamentos biológicos utilizados y de aplicación endoscópica, tan sólo los pegamentos de fibrina (Tissucol®) y el cianoacrilato tienen aplicación clínica.

● Hay escasa evidencia científica que avale en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta (HDA) no varicosa el uso endoscópico de pegamentos de fibrina, como alternativa a otros agentes esclerosantes.

● En la HDA varicosa, y específicamente por varices gástricas, el cianoacrilato es un agente fundamental para conseguir el control de la hemorragia y la erradicación de las varices gástricas.

● No hay experiencia suficiente que justifique el tratamiento de las fistulas neoplásicas y de la enfermedad inflamatoria intestinal con pegamentos biológicos.

● Las fistulas gastrointestinales congénitas y posquirúrgicas pueden ser objeto de intento de sellado con pegamentos biológicos de fibrina, y hay varios estudios observacionales y algún estudio aleatorizado que lo avale.

● Recomendamos el tratamiento precoz con pegamentos biológicos, en las fistulas posquirúrgicas cuyos orificios fistulosos internos estén al alcance de nuestros endoscopios.

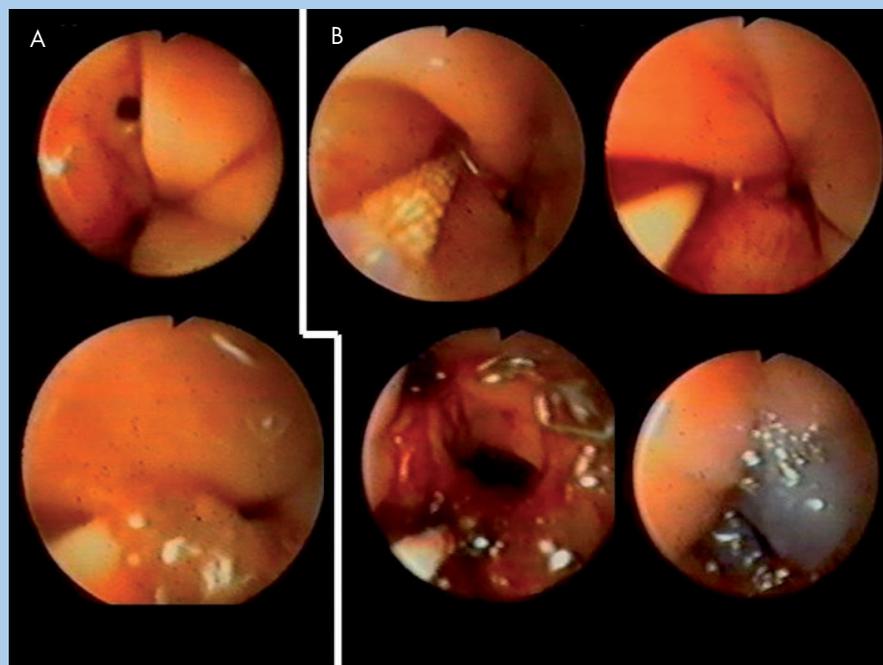


Figura 1. Fístulas enterocutáneas que aparecieron después de una perforación esofágica iatrogénica posvagotomía (A); después de una gastrectomía total por cáncer gástrico y anastomosis esofagoeyunal (B), visualizando el cepillado, la colocación del catéter e introducción del Tissucol® y la imagen final después del sellado con pegamento de fibrina.

las fistulas neoplásicas es quirúrgico o endoscópico mediante prótesis recubiertas (removibles o no).

Los tratamientos biológicos con anti-TNF constituyen la opción terapéutica de elección para las secundarias a la EII. Los factores relacionados con la aparición de FP incluyen procesos infecciosos de vecindad, fallo de la anastomosis, isquemia, colocación inadecuada de drenajes y defectos en la técnica quirúrgica. El desarrollo de una FP es una complicación difícil de tratar, y comportan una importante morbilidad y una no despreciable mortalidad (el 5-21%), especialmente en las fistulas de alto débito, pacientes ancianos y en los que desarrollan cuadros sépticos^{5,6}. En cualquier caso, estas complicaciones alargan la estancia hospitalaria requiriendo a veces complicadas intervenciones quirúrgicas. Las complicaciones de las FG dependen de su localización anatómica, cuantía del débito, etiología y enfermedades concomitantes asociadas. La tasa de curación de las FP con el tratamiento estándar de reposo digestivo varía del 24 al 72% y lo hacen entre 27 a 39 días⁷. La incidencia y prevalencia de las FG susceptibles de ser tratadas con pegamentos biológicos es baja, por lo que es difícil estandarizar la terapéutica, y mucho más realizar estudios aleatorizados con poder suficiente para poder obtener conclusiones. La mayoría de las publicaciones que han utilizado con éxito los pegamentos biológicos son series de tipo observacional⁸.

Sólo hay un estudio aleatorizado que compare los pegamentos biológicos en la fistulas de bajo débito frente al tratamiento estándar, y encontró diferencias significativas en el tiempo de cierre de las fistulas (2 días para las tratadas y 13 para las sometidas a tratamiento estándar)⁹.

En las FG, la cirugía, los pegamentos biológicos y, excepcionalmente, las prótesis cubiertas expandibles removibles, son los tratamientos alternativos al estándar (reposo intestinal, nutrición parenteral y somatostatina o análogos). En este contexto, los pegamentos biológicos constituyen una alternativa útil que hay que ensayar, de bajo coste, sencilla de aplicar, con escasos riesgos para el paciente y con una alta tasa de éxitos (73%), sobre todo en las fistulas de bajo débito (80%)⁸.

Técnica endoscópica, sellado con pegamentos biológicos

Si la FG no ha cerrado en 2 semanas de tratamiento estándar, permitiendo en ese tiempo la consolidación de las suturas, se debe realizar un estudio endoscópico para localizar el orificio interno de la fistula y excluir estenosis distales al orificio fistuloso, condición sine qua non para la terapéutica endoscópica. Previo al sellado del trayecto fistuloso se debe realizar un cepillado (cepillo de citología) del orificio y del trayecto para facilitar la adherencia del pegamento. Posteriormente se inyecta en su seno de 4 a 8 ml del compuesto biológico descongelado, utilizando catéteres de doble luz tipo *duplocath* (fig. 1). Las sesiones se pueden repetir cada 5 a 7 días, hasta un máximo de 5, si hay constancia de que la fistula permanece abierta. En nuestra experiencia la posibilidad de cierre con más sesiones es remota. Las FP con orificios fistulosos > 1 cm, salvo que se asocian a decúbitos de catéteres de drenaje quirúrgicos visualizados endoscópicamente (fig. 2), no son susceptibles de tratamientos con pegamentos. Las fistulas asociadas a abscesos no adecuadamente drenados y las fistulas con trayectos fistulosos muy cortos, como las rectovaginales, pueden también resultar imposibles de sellar⁸.

No tenemos ninguna experiencia en el tratamiento de fistulas gastrointestinales neoplásicas o secundarias a EII, para las que hay alternativas perfectamente establecidas en la literatura médica (prótesis recubiertas y anti-TNF).

Pegamentos de fibrina en la hemorragia digestiva

La inyección de trombina sola, actuando sobre el propio fibrinógeno del paciente, y los pegamentos de fibrina se han utilizado como agentes hemostáticos en la hemorragia digestiva no varicosa (HNV), pero también en la hemorragia varicosa (HV). Hay diferentes estudios clínicos aleatorizados que comparan la inyección de trombina^{10,11} o de pegamentos de fibrina¹², aso-

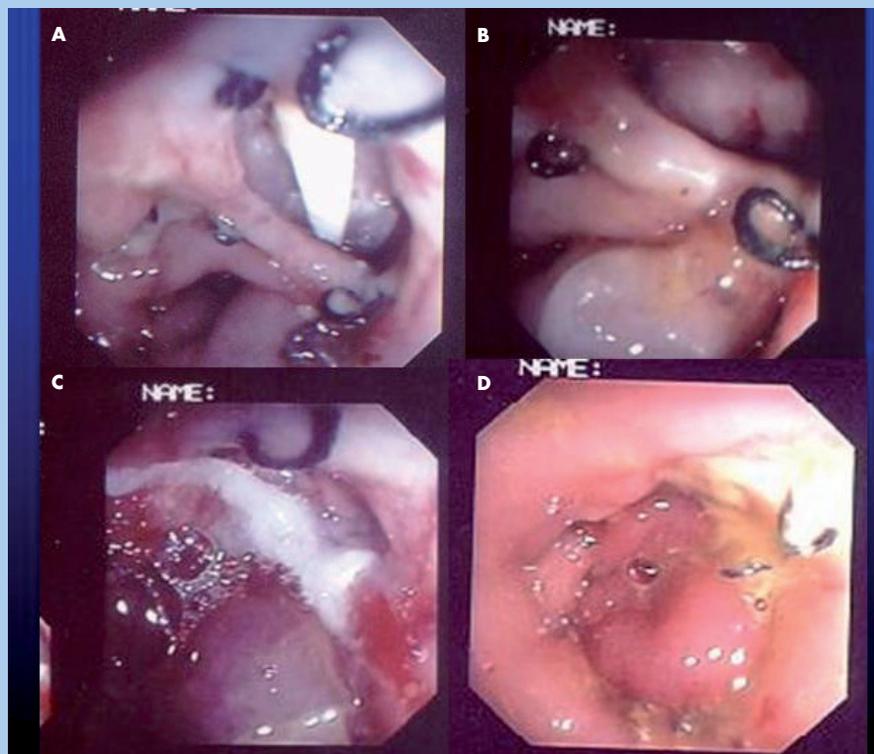


Figura 2. (A) Orificio fistuloso en la anastomosis colorrectal en una hemicolectomía izquierda con el drenaje J-P visible a través de él. (B) Visión endoscópica una vez retirado el drenaje J-P. (C) Imagen del orificio fistuloso después de la aplicación del pegamento de fibrina. (D) Imagen del orificio fistuloso cerrado completamente 1 semana más tarde.

ciados o no a la inyección conjunta con otros agentes esclerosantes, como la adrenalina, en el tratamiento de úlceras gastroduodenales sangrantes². Los resultados son controvertidos. La mayoría de autores no encuentran diferencias significativas con el tratamiento estándar^{11,13}. Aun así, cabe destacar un ensayo clínico multicéntrico de 850 pacientes¹² en el que se asociaba adrenalina para el control de la HNV, y posteriormente se aleatorizaban para recibir inyección única de polidocanol, inyección única o diaria de pegamento de fibrina, teniendo esta modalidad una menor tasa de resangrado.

En la detención de la HNV por la acción de los esclerosantes o la termocoagulación parece que la compresión, el espasmo o la lesión vascular y de los tejidos adyacentes juegan un papel fundamental. Se sabe que este efecto se consigue igualmente con cualquier tipo de esclerosante (adrenalina, polidocanol, suero salino, alcohol, etc.) y, sobre todo, si se asocian 2 o más agentes distintos o algún método de termocoagulación.

En la práctica clínica los pegamentos biológicos no han desplazado al resto de esclerosantes, por las dificultades de disponibilidad inmediata, y por la eficacia y el bajo coste de la terapéutica estándar.

Respecto a la HV, los resultados con pegamento de fibrina (Tissucol®) tampoco han sido mejores^{14,15}. Hay algunas comunicaciones aisladas de tratamiento de la hemorragia por varices gástricas utilizando trombina bovina con buenos resultados^{16,17}.

No hay experiencia con los pegamentos de fibrina en el tratamiento de la hemorragia digestiva, porque en la bibliografía no se ha demostrado su superioridad frente a la terapéutica estándar.

Seguridad

Se han descrito casos de anafilaxis, formación de anticuerpos contra fibrinógeno, factor VIII y trombina¹⁷, cuando se usaba trombina bovina y apoproteína. El uso de trombina humana, ha disminuido la frecuencia de dichas complicaciones, pero no las ha eliminado. Se ha comunicado un caso de infección por virus de la inmunodeficiencia humana¹⁸. La inyección intraarterial de pegamento de fibrina tiene riesgo de embolización sistémica, así como embolias aéreas durante una fistuloscopia con inyección de cianoacrilato y pegamento de fibrina, por sobreinsuflación del trayecto fistuloso¹⁹.

Cianoacrilato (Hystocril®)

El cianoacrilato (N-Butil-2 cianoacrilato) es una sustancia líquida de consistencia y viscosidad similar al agua, que se polimeriza en contacto con bases débiles, como el agua o la sangre, solidificándose. Gracias a esta característica, la inyección de cianoacrilato en la variz forma un molde que interrumpe el flujo sanguíneo y promueve la trombosis, originando la oclusión de la luz al contacto con la sangre. En la práctica endoscópica actual se emplea, principalmente, en el tratamiento de la hemorragia por varices gástricas, y su utilización se ha descrito en hemorragias digestivas por úlceras pépticas, así como en fistulas y anastomosis.

Técnica endoscópica

La manipulación del cianoacrilato debe ser cuidadosa, para impedir su solidificación antes de su administración. La dilución

del cianoacrilato en la jeringa de administración con un contraste lipídico, como el lipiodol, evita la solidificación dentro de la jeringa y del canal del endoscopio, permitiendo además controlar radiológicamente el depósito del pegamento.

Una vez localizada la variz gástrica y el punto de inyección, se prepara la solución diluyendo el cianoacrilato líquido con lipiodol en una relación 0,5 ml: 0,8 ml y purgando la aguja de esclerosis. Una dilución superior aumenta el riesgo de embolia ya que acelera el proceso de polimerización. La solución se inyecta intraváricosa. En cada inyección se administran de 1 a 2 ml, seguida de la inyección de 1-2 ml de agua destilada que lava los restos de pegamento. Finalizada la inyección debe mantenerse unos segundos la aguja en el interior de la variz para facilitar el taponamiento del punto de punción.

Para evitar el daño de la óptica debe emplearse aceite de silicona en la parte distal del endoscopio y del canal de trabajo. Hay grupos de trabajo actuales que desarrollan la esclerosis aplicada mediante ecoendoscopios, para permitir actuar selectivamente sobre las venas perforantes que alimentan las varices fúndicas. Es importante mantener el cianoacrilato a una temperatura de entre 2 y 4 °C para una correcta conservación.

Cianoacrilato en la hemorragia digestiva y en fístulas

La HV presenta una prevalencia variable, y el mecanismo que origina la rotura es desconocido. Los resultados terapéuticos utilizando los agentes esclerosantes habituales o las bandas han sido decepcionantes, siendo el cianoacrilato la mejor opción terapéutica en las varices fúndicas.

Hay algunas publicaciones que han comparado los resultados del tratamiento con sustancias esclerosantes frente al cianoacrilato, y evidencian un mayor control del resangrado con el cianoacrilato²⁰, si bien en la hemorragia aguda por varices gástricas los resultados son variables²¹.

Hay estudios aleatorizados que lo han utilizado en la HNV, y han observado un descenso en el riesgo de resangrado, pero sin diferencias estadísticas frente a la escleroterapia convencional²².

El papel de los adhesivos tisulares en el tratamiento de fístulas espontáneas o posquirúrgicas, permite un manejo conservador en pacientes con alto riesgo quirúrgico, evitando la reintervención²³. Hay referencias aisladas acerca de la utilización del cianoacrilato en fístulas biliares, gastrointestinales o anorrectales²⁴, que muestran que disminuye el riesgo de recurrencia, si bien en la práctica habitual su empleo sólo se ha consolidado en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta secundaria a varices fúndicas.

Complicaciones

Las complicaciones asociadas a la inyección de cianoacrilato en el tratamiento de lesiones sangrantes incluyen embolias, bacteriemia y las originadas por el propio instrumental.

Se han descrito episodios de tromboembolia abdominal, pulmonar y cerebral². Como se ha comentado anteriormente, una mayor dilución de cianoacrilato y lipiodol, se relaciona con mayor riesgo de fenómenos embólicos.

Según un estudio²⁵, los pacientes cirróticos con sangrado por varices fúndicas, tienen más riesgo de bacteriemia tras la inyección con cianoacrilato que pacientes cirróticos con hemorragia

alta de otra etiología, y la mayor fuente de bacterias son los canales accesorios del endoscopio.

Entre los daños que puede tener el instrumental, se incluyen la adhesión del pegamento a la óptica del endoscopio, o la obstrucción de la aguja de esclerosis o del canal del endoscopio.

Bibliografía



■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. Jung M, Manegold BC, Brands W. Endoscopic therapy of gastrointestinal fistulas with fibrin tissue sealant. In: Waclawiczek, editor. Progress in fibrin sealing. Berlin: Springer Verlag; 1989. p. 45-59.
2. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Silverman W, et al. Tissue adhesives and fibrin glues. Gastrointest Endosc. 2004;60:327-33.
3. Redl H, Schlag G. Properties of different tissue sealants with special emphasis on fibrinogen-based preparations, editors. En: Schlag G, editor. Fibrin sealant in operative medicine. Berlin: Springer Verlag; 1990. p. 27-38.
4. Fernández FF, Richter A, Freudenberg S, Wendl K, Manegold BC. Treatment of endoscopic esophageal perforation. Surg Endosc. 1999;13:962-6.
5. Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. Ann Surg. 1979;190:189-202.
6. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. Gut. 2001;49 Suppl 4:2-10.
7. González-Pinto I, González EM. Optimising the treatment of upper gastrointestinal fistulae. Gut. 2001;49 Suppl 4:22-318.
8. Rábago LR, Ventosa N, Castro JL, Marco J, Herrera N, Gea F. Endoscopic treatment of postoperative fistulas resistant to conservative management using biological fibrin glue. Endoscopy. 2002;34:632-8.
9. Hwang TL, Chen MF. Randomized trial of fibrin tissue glue for low output enterocutaneous fistula. Br J Surg. 1996;83:112.
10. Kubba AK, Murphy W, Palmer KR. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. Gastroenterology. 1996;111:623-8.
11. Balanzó J, Villanueva C, Sainz S, Espinós JC, Méndez C, Guarnier C, et al. Injection therapy of bleeding peptic ulcer. A prospective, randomized trial using epinephrine and thrombin. Endoscopy. 1990;22:157-9.
12. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. Lancet. 1997;350:692-6.
13. Song SY, Chung JB, Moon YM, Kang JK, Park IS. Comparison of the hemostatic effect of endoscopic injection with fibrin glue and hypertonic saline-epinephrine for peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial. Endoscopy. 1997;29:827-33.
14. Kitano S, Hashizume M, Yamaga H, Wada H, Iso Y, Iwanaga T, et al. Human thrombin plus 5 percent etanolamine oleate injected to sclerose oesophageal varices: a prospective randomized trial. Br J Surg. 1989;76:715-8.
15. Przemioslo RT, McNair A, Williams R. Thrombin is effective in arresting bleeding from gastric variceal hemorrhage. Dig Dis Sci. 1999; 44:778-81.
16. Yang WL, Tripathi D, Therapondos G, Todd A, Hayes PC. Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices. Am J Gastroenterol. 2002;97:1381-5.
17. Spotnitz WE. Fibrin sealant in the United States: clinical use at University of Virginia. Thromb Haemost. 1995;74:482-5.
18. Wilson SM, Pell P, Donegan EA. HIV-1 transmission following the use of cryoprecipitated fibrinogen as gel/adhesive. Transfusion. 1991;31:51.
19. Lange V, Meyer G, Wenk H, Schildberg FW. Fistulocopy: an adjuvant technique for sealing gastrointestinal fistulae. Surg Endosc. 1990;4:212-6.
20. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. Am J Gastroenterol. 2002;97:1010-5.
21. Mumtaz K, Majid S, Shah H, Hameed K, Ahmed A, Hamid S, et al. Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with N-butyl 2 cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. World J Gastroenterol. 2007;13:1247-51.
22. Lee KJ, Kim JH, Hahn KB, Cho SW, Park YS. Randomized trial of N-butyl-2-cyanoacrylate compared with injection of hypertonic saline epinephrine in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. Endoscopy. 2000;32:505-11.
23. Seewald S, Groth S, Sriram PV, Kihun H, Akaraviputh T, Mendoza S, et al. Endoscopic treatment of biliary leakage with N-butyl-2 cyanoacrylate. Gastrointest Endosc. 2002;56:916-9.
24. Barillari P, Basso L, Larcinse A, Gozzo P, Indinimeo M. Cyanoacrylate glue in the treatment of ano-rectal fistulas. Int J Colorectal Dis. 2006;21:791-4.
25. Chen WC, Hou MC, Lin HC, Yu KW, Lee FY, Chang FY, et al. Bacteriemia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. Gastrointest Endosc. 2001;54:214-8.

Bibliografía recomendada

Petersen B, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Silverman W, et al. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:327-33.

Revisión del importantísimo comité tecnológico de la ASGE que actualiza de forma completa y exhaustiva el valor, la indicación y recomendaciones técnicas acerca del uso de los distintos pegamentos biológicos en la práctica endoscópica habitual.

Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet.* 1997;350:692-6.

Ensayo clínico controlado en el que se estudia la recurrencia del sangrado por úlcera gastroduodenal en pacientes a los que se trata con inyección única de polidocanol, inyección única de pegamento de fibrina o inyección diaria de pegamento de fibrina, que encontró diferencias en la tasa de resangrado, exclusivamente en el brazo de inyección diaria de pegamentos

biológicos hasta desaparición del vaso visible y cicatrización de la úlcera.

Kitano S, Hashizume M, Yamaga H, Wada H, Iso Y, Iwanaga T, et al. Human thrombin plus 5 percent ethanolamine oleate injected to sclerose oesophageal varices: a prospective randomized trial. *Br J Surg.* 1989;76:715-5.

Ensayo clínico controlado que comparó los resultados de resangrado y mortalidad en pacientes con sangrado secundario a varices esofágicas, a los que se trata con escleroterapia aislada, o combinada con inyección de pegamento de fibrina, sin que hubiera diferencias en la tasa de resangrado.

Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:1010-5.

Se trata de un estudio que compara la eficacia del cianoacrilato frente a la esclerosis con alcohol en el tratamiento de las varices fúndicas, valorando la incidencia de sangrado, y que evidenció un mayor control del resangrado con el cianoacrilato.