

Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana

Determinación *in vitro* del poder bacteriostático comparativo entre un adhesivo cianoacrílico de producción nacional y otro comercial

MSc. María Elena Cañizares Graupera,¹ Lic. Maday Tur Sánchez,² Lic. Viviana Escobar Zúñiga² y Dra. Nidia Rojas Hernández²

RESUMEN

Los alquilcianoacrilatos son la base de los adhesivos quirúrgicos, industriales o domésticos. Su propiedad bacteriológica ha sido poco estudiada y por eso la bibliografía es escasa y antigua, con resultados en ocasiones discrepantes. En varias publicaciones se plantea que son bacteriostáticos o autoestériles; en otras se ha detectado contaminación. El conocimiento de las limitaciones de esta propiedad es muy importante para poder decidir el grado de esterilidad que se requiere para su producción, así como las medidas necesarias para su aplicación. El objetivo fundamental del presente trabajo fue estudiar las características como bacteriostático, de forma comparativa, entre un adhesivo de producción nacional y otro comercial. Para esto se utilizaron los métodos convencionales de siembra del microorganismo en placas y análisis de la evolución del crecimiento bacteriano. Para ambos adhesivos se demostró que esta característica no es generalizable, ya que varía en dependencia de la cepa utilizada, pero parece tener relación con su biotransformación.

Palabras clave: Adhesivo, cianoacrilatos, bacteriostáticos.

Son muchos los trabajos descritos en la literatura que están relacionados con la aplicación clínica de los cianoacrilatos como adhesivos quirúrgicos, por los buenos resultados estéticos de la cicatriz, disminución de fístulas, dehiscencias e infecciones.^{1,2}

En general, se han informado menos infecciones que con las técnicas de sutura convencional.³ En diferentes publicaciones se manifiesta que estos adhesivos poseen propiedad bacteriostática y se utilizó el término autoesterilidad para clasificarlos.⁴⁻⁶ En ocasiones, los materiales adhesivos para la sutura pueden entrar en contacto con el torrente sanguíneo, por lo que resulta de gran interés conocer con exactitud si tales propiedades se cumplen en todos los casos, lo que evitaría proceder a su esterilización.

En Cuba no hay experiencia generalizadora del uso de este tipo de adhesivos comerciales y es la primera vez que se fabrica un material autóctono con estas características. Esto hace necesario una investigación profunda en cuanto a sus propiedades reales.

Las normas cubanas consultadas^{7,8} justifican el empleo de las cepas seleccionadas para el estudio. Para evaluar medicamentos que contactan epitelios dañados, la incorporación de la cepa *Pseudomonas aeruginosa* tiene especial interés, ya que esta bacteria es muy resistente frente a la acción de agentes químicos comparada con otras bacterias; se adapta a medios muy diversos y se instala en equipos para aerosoles de oxigenación,

instrumental quirúrgico, etcétera. El adhesivo nacional obtuvo el registro para uso cutáneo y se encuentra en la fase de escalado, que por su alta aceptación nacional pudiera significar un escalado industrial.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si el poder bacteriostático del adhesivo nacional resulta similar o igual al análogo comercial tomado como patrón. Los resultados permiten decidir en cuanto al procesamiento que debe darse a las producciones, así como a las recomendaciones que deben recibir los usuarios en relación con el grado de esterilidad y conservación de esta.

MÉTODOS

Se utilizaron tres cepas bacterianas: dos de la colección ATCC (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 Gram positivo St y *Escherichia coli* ATCC 25922 Gram negativo Ec), procedentes del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, y la *Pseudomona aeruginosa* Gram negativo Ps, de origen intrahospitalario sin clasificar.

Se emplearon los adhesivos histoacryl Blau, de la firma alemana B. Braun, que se utilizó como patrón de la evaluación, y el tisuacryl, de reciente producción nacional, en fase de escalado. Todos los medios de cultivo utilizados en la evaluación procedieron del BIOCEN (Centro de Biopreparados).

Las cepas se incubaron en caldo Müller - Hinton, 4 h a 37 °C, hasta turbidez en el tubo 5 de la escala de McFarland; se pasaron a placas de medio Müller-Hinton agarizado por hisopado, se esperaron 10-15 min e instalaron en su superficie 10 mL (0,01 g) de cada adhesivo por cuadruplicado. Las placas se incubaron a 37 °C por 24 h y se efectuaron las lecturas. Se midieron los diámetros de la gota de cada polímero y del halo de inhibición de cada muestra en mm, se restaron estos valores y se promediaron los resultados para cada cepa. Finalmente se prepararon 3 réplicas del experimento.

RESULTADOS

Hubo crecimiento bacteriano en todas las placas. Se detectaron zonas de inhibición para la cepa Gram positivo (*Staphylococcus aureus* para los dos adhesivos evaluados), así como para una de la cepa Gram negativo (*Escherichia coli*. para el tisuacryl). No hubo inhibición para la *Pseudomona aeruginosa* con ninguno de los dos adhesivos y la cepa creció sobre la superficie del polímero. Los valores se presentan en la tabla. En todos los experimentos se encontró que la inhibición fue mayor para el histoacryl que para el tisuacryl.

Tabla. Resultados promedios para n = 12 de la evaluación del poder bacteriostático del tisuacryl (T) de producción nacional y del histoacryl (H)

Adhesivo	ϕ_g (mm)	ϕ_h (mm)	$\Delta\phi$ promedio (mm)	CEPA
H	6	17	11	St
T	6	12	6	St
T	6	15	9	Ec

H: Histoacryl, T: tisuacryl, ϕ_g : diámetro promedio de la gota del adhesivo, ϕ_h : diámetro promedio del halo y $\Delta\phi$: diferencia del diámetro.

*Datos tomados del Trabajo de Curso presentado en la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana, 1998.

DISCUSIÓN

Los experimentos desarrollados demostraron que estos materiales son capaces de detener el crecimiento bacteriano a su alrededor para algunos de los cultivos bacterianos estudiados, pero no para todos. Estos resultados hacen evidente que no es apropiado el empleo de frascos multidosis, por lo que se discrepa de los criterios expuestos por *Mathews*.⁵ Para asegurar la salud del paciente y evitar riesgos innecesarios, es aconsejable el empleo de frascos más pequeños que puedan eliminarse una vez utilizados.

Del análisis de los resultados y de los datos que se recogieron de la literatura se pueden sacar otras conclusiones de interés, que fueron independientes de los objetivos de este trabajo, pero que pueden tener gran valor científico. González Y^o detectó inhibición solo para cepas Gram positivo y justificó el comportamiento como resultado de la estructura de la capa externa de estos microorganismos. No ocurrió lo mismo en este estudio, donde fueron empleadas dos cepas Gram negativo y sí se obtuvo inhibición para una de ellas cuando se utilizó el tisuacryl, aunque se mantuvo esta tendencia. El razonamiento que el autor manejó pudiera dar explicación a este comportamiento.

En varias ocasiones se ha manifestado la biotransformación que experimentan estos monómeros al contactar materiales biológicos.¹⁰⁻¹³ El hecho de que los microorganismos Gram negativo estén recubiertos exteriormente por peptidoglicanos puede constituir una barrera química que impida que los metabolitos de degradación del monómero penetren al interior de la célula y esta sea la causa de su mayor resistencia. En un experimento descritos por Role,¹⁴ se pudo apreciar claramente que el halo de inhibición bacteriana disminuía a medida que aumentaba el tamaño del radical del monómero de cianoacrilato aplicado, con la utilización de una única cepa. Este dato está relacionado con la concentración de monómero, que disminuye al aumentar su peso molecular, lo que hace que disminuya la concentración de los metabolitos en el área de aplicación. Este aspecto se reflejó de igual modo, pero de otra forma, cuando se estudiaron los glóbulos rojos humanos.¹³

Ninguno de los experimentos microbiológicos desarrollados hasta el presente demuestran la propiedad de *autoesterilidad* que plantearon *Kotsev* o *Ciapetti*, pues no se sabe nada de lo que ocurre con las cepas atrapadas en el material cuando se liberan en un ambiente apropiado para su crecimiento. La biotransformación que experimentan los monómeros en este ambiente hace muy favorable la liberación del microorganismo en la sangre, lugar idóneo para que se desarrollen. Este aspecto hace muy conveniente que se creen metodologías apropiadas para investigar la *autoesterilidad* de estos materiales.

Se concluye que parece haber una relación directa entre la inhibición bacteriana y la biotransformación de los alquiloacrilatos, por lo que no tienen actividad bacteriostática frente a cualquier cepa. Con estos datos, no se recomienda el uso de frascos multidosis y no quedan exentos de esterilización para su uso en humanos.

Agradecimientos

A las compañeras Zulia y Olvido, del INHEM, por su colaboración en la clasificación de las cepas utilizadas.

SUMMARY

***In vitro* determination of the comparative bacteriostatic power of a Cuban cyanoacrylic adhesive and that of a commercial product**

Alkyl cyanoacrylates are the basis for surgical, industrial or domestic adhesives. Its bacteriological property has been poorly studied and thus, literature is scarce and old-fashioned, with conflicting results occasionally. Several publications state that they are bacteriostatic or self-sterile whereas others have detected contamination. Knowing the limitations of this property is very important so as to decide upon the degree of sterility required for adhesive manufacture and the necessary steps for their application. The main objective of this paper was to comparatively study the characteristics as bacteriostatic of a made-in-Cuba adhesive and of a commercial product. For this end, the conventional methods of microorganism culture in slides and of the bacterial growth analysis were followed. It was shown in both adhesives that bacteriostatical characteristic is not generalized since it varies depending on the used strain but it seems to be associated with its biotransformation.

Key words: Adhesive, cyanoacrylates, bacteriostatic products.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee YT, Chan FK, Ng EK, Leung VK, Law KB, Yung MY, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(2):168-74.
2. Ang ES, Tan KC, TanLH, Ng RT, Song IC. 2-octylcyanoacrylate-assisted microvascular anastomosis: comparison with a conventional suture technique in rat femoral arteries. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(3):193-201.
3. Weberg SC, Chapman MW. Adhesive in orthopedic surgery. *Clin Orthop.* 1994;249-61.
4. Kotsev DL, Kabaivanov US . Improvement and diversification of cyanoacrylate adhesive. *Adhesión.* 1987;12:82-105.
5. Matthews SCW. Tissue bonding:the bacteriological properties of a commercially available cyanoacrylate adhesive. *British Journal of Biomedical Science.* 1993;50:17-20.
6. Ciapetti G, Sca S, Cemi E, Sudanese A, Navarro D, Toni A, et al. Citotoxicity testing of cyanoacrylate using direct contact assay on cell cultures. *Biomaterials.* 1994;15(1):63-7.
7. Norma Cubana NC 26-121. Medicamentos no estériles. Determinaciones microbiológicas. 1993.
8. Norma Cubana NC 26-121-1. Medicamentos. Características Microbiológicas, 1993.
9. González Y, Serrano LR. Molina Y. Estudio de las propiedades antibacterianas del adhesivo tisular tisuacryl. *Memorias del Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería, La Habana, 2003.* Disponible en URL: <http://www.memoriassocio.sld.cu/habana.2003/articulos/0066pdf>

10. Cañizares ME. Estudio espectroscópico y cromatográfico de la interacción entre los alquil - 2 cianoacrilatos y los aminoácidos QM 32. *Revista Cubana de Química*. 1998(4):138.
11. Cañizares ME. Nuevo enfoque de la polimerización cianoacrílica en medios biológicos. Descubrimiento científico otorgado por la OCPI. *Boletín Oficina Cubana de la Propiedad Industrial*. 2000(157):380.
12. Cañizares ME, Ortiz P, González JC, Álvarez M, Quintana G. 2-alkyl cyanoacrylate biological reaction and its toxicological significance. III Congreso Latinoamericano de Biomateriais e Órgãos Artificiais-COLAOB, 2004.
13. Cañizares ME, Álvarez M, Quintana G, Torres MA. Memorias Transformación química del monómero de cianoacrilato de butilo debido al contacto con muestras de material biológico. ISBN 959-212-158-3. Sociedad Cubana de Bioingeniería, artículo T089. VI Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería, La Habana, 2005.
14. Rolle J. Investigaciones acerca de la acción bactericida de los adhesivos. Viena. Congreso Internacional de cianoacrilatos. 1986:67-70.

Recibido: 10 de febrero de 2006. Aprobado: 23 de abril de 2006.

MSc. *María Elena Cañizares Graupera*. Centro de Biomateriales. Ave. Universidad entre Ronda y G, Universidad de La Habana, Cuba. Email: mari@fq.uh.cu

¹Investigadora Auxiliar.

²Profesora de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana.